



УКРАЇНА

(19) UA (11) 91181 (13) C2
(51) МПК (2009)
A61K 31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ХІНОЛІНОВІ ПОХІДНІ ЯК АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ АГЕНТИ

1

(21) а200511765

(22) 09.12.2005

(24) 12.07.2010

(31) 05105023.5

(32) 08.06.2005

(33) EP

(46) 12.07.2010, Бюл.№ 13, 2010 р.

(72) АНДРІЕС, КОЕНРААД ДЖОЗЕФ ЛОДЕВІК
МАРСЕЛ, ВЕ/ВЕ, КОУЛ, АНІЛ, ІН/ВЕ, ГУІЛЛЕ-
МОНТ, ДЖЕРОМ ЕМІЛЬ ДЖОРЖ, FR/FR, ПАСК-
ВАЕР, ЕЛІЗАБЕТ ТЕРЕСА ДЖІН, FR/FR

(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., ВЕ

(56) HELWIG, BURGHARD: "Moderne Arzneimittel"
1980, WISSENSCHAFTLICHE
VERLAGSGESELLSCHAFT, STUTTGART,
XP002359316 page 395

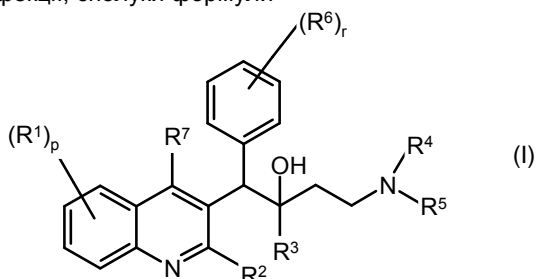
ANDRIES, KOEN ET AL.: SCIENCE, vol. 307, 14
January 2005 (2005-01-14), pages 223-227,
XP002358962 cited in the application

DESAI P K ET AL: "QUINOLINE DERIVATIVES AS
ANTITUBERCULAR/ANTIBACTERIAL AGENTS"
INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, JODHPUR, IN,
vol. 35B, no. 8, August 1996 (1996-08), pages 871-
873, XP000944820

WO 2005/117875 A 15.12.2005

WO 2004/011436 A 05.02.2004

(57) 1. Застосування для виробництва лікарського
засобу, призначеного для лікування бактеріальної
інфекції, сполуки формули



її фармацевтичне прийнятної солі приєднання
кислоти чи основи, її стереохімічно ізомерної фо-
рми або її N-оксидної форми, де

R¹ позначає гідроген, галоїд, полігалоїд-C₁₋₆-алкіл,
C₁₋₆-алкіл, Ar або Het;

p позначає ціле число, яке дорівнює 1 або 2;

R² позначає C₁₋₆-алкоксигрупу, C₁₋₆-алкокси-C₁₋₆-
алкоксигрупу або C₁₋₆-алкілтіогрупу;

2

R³ позначає Ar, Het або Het¹;

R⁴ та R⁵, кожний незалежно, позначають гідроген,
C₁₋₆-алкіл чи бензил; або

R⁴ та R⁵ обидва та разом з N, до якого вони приє-
днані, можуть утворювати радикал, вибраний з
групи, що включає піролідиніл, 2-піролініл, 3-
піролініл, піроліл, імідазолідиніл, піразолідиніл, 2-
імідазолініл, 2-піразолініл, імідазоліл, піразоліл,
триазоліл, піперидиніл, піридиніл, піперазиніл,
піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазиніл,
морфолініл та тіоморфолініл, причому кожне із
зазначених кілець може бути необов'язково замі-
щеним C₁₋₆-алкілом, галоїдом, полігалоїд-C₁₋₆-
алкілом, гідроксиллом, гідроксі-C₁₋₆-алкілом, C₁₋₆-
алкоксигрупою, аміногрупою, моно- чи ді-(C₁₋₆-
алкіл)аміногрупою, C₁₋₆-алкілтіогрупою, C₁₋₆-
алкокси-C₁₋₆-алкілом, C₁₋₆-алкілтіо-C₁₋₆-алкілом або
піримідинілом;

R⁶ позначає гідроген, галоїд, полігалоїд-C₁₋₆-алкіл,
C₁₋₆-алкіл, C₁₋₆-алкоксигрупу, C₁₋₆-алкілтіогрупу;
або

два віцинальні радикали R⁶ можуть разом утворю-
вати бівалентний радикал формули -CH=CH-
CH=CH-;

r позначає ціле число, яке дорівнює 1 або 2;

R⁷ позначає гідроген, C₁₋₆-алкіл, Ar, Het або Het¹;

Ar позначає гомоцикл, вибраний з групи, що вклю-
чає феніл, нафтил, аценафтил, тетрагідронафтил,
причому кожний гомоцикл може бути необов'язко-
во заміщений 1, 2 чи 3 замісниками, де кожний
замісник незалежно вибраний з групи, що включає
гідроксил, галоїд, ціаногрупу, нітрогрупу, аміногру-
пу, моно- чи ді-(C₁₋₆-алкіл)аміногрупу, C₁₋₆-алкіл,
полігалоїд-C₁₋₆-алкіл, гідроксі-C₁₋₆-алкіл, C₁₋₆-
алкоксигрупу, полігалоїд-C₁₋₆-алкоксигрупу, C₁₋₆-
алкокси-C₁₋₆-алкіл, карбоксил, C₁₋₆-алкоксикарбоніл,
амінокарбоніл, морфолініл та моно- чи ді-(C₁₋₆-
алкіл)амінокарбоніл;

Het позначає моноциклічний гетероцикл, вибраний
з групи, що включає N-феноксипіперидиніл, піпе-
ридиніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, фураніл,
тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл,
піридиніл, піримідиніл, піразиніл та піридазиніл;
кожний моноциклічний гетероцикл може бути не-
обов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, де
кожний замісник незалежно вибраний з групи, що
включає галоїд, гідроксил, C₁₋₆-алкіл, полігалоїд-

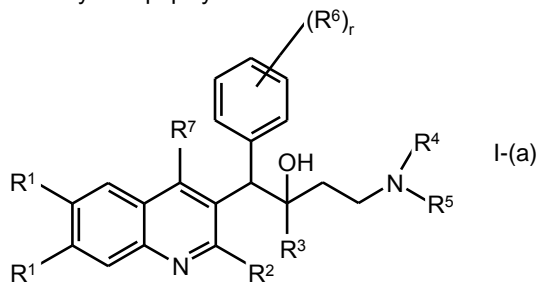
(13) C2

(11) 91181

(19) UA

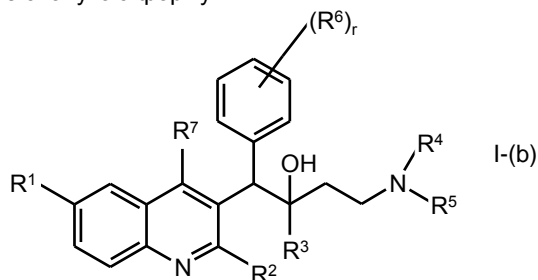
C₁₋₆-алкіл, гідроксі-C₁₋₆-алкіл, C₁₋₆-алкоксигрупу, C₁₋₆-алкокси-C₁₋₆-алкіл або Ar-C(=O)-; Het¹ позначає біциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що включає хінолініл, хіноксалініл, індоліл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензотіазоліл, бензізотіазоліл, бензофураніл, бензотієніл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл або бензо[1,3]діоксоліл; кожний біциклічний гетероцикл може бути необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, де кожний замісник незалежно вибраний з групи, що включає галоїд, гідроксил, C₁₋₆-алкіл, полігалоїд-C₁₋₆-алкіл, гідроксі-C₁₋₆-алкіл, C₁₋₆-алкоксигрупу, C₁₋₆-алкокси-C₁₋₆-алкіл або Ar-C(=O)-; за умови, що бактеріальна інфекція відрізняється від мікобактеріальної інфекції; та, за умови, що сполука не є (αS,βR)-6-бром-α-[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси-α-1-нафталеніл-β-феніл-3-хінолінетанолом, його фармацевтично прийнятною сіллю приєднання кислоти чи основи або його N-оксидною формою.

2. Застосування за п. 1, у якому сполука формули (I) є сполукою формули



її фармацевтично прийнятною сіллю приєднання кислоти чи основи, її стереохімічно ізомерною формою або її N-оксидною формою.

3. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів формули винаходу, де сполука формули (I) або (I-a) є сполукою формули



її фармацевтично прийнятною сіллю приєднання кислоти чи основи, її стереохімічно ізомерною формою або її N-оксидною формою.

4. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів формули винаходу, де R¹ позначає гідроген, галоїд, необов'язково заміщений феніл або Het.

5. Застосування за п. 4, де R¹ позначає гідроген, галоїд або необов'язково заміщений феніл.

6. Застосування за п. 5, де R¹ позначає галоїд.

7. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів формули винаходу, де R² позначає C₁₋₆-алкоксигрупу або C₁₋₆-алкілтіогрупу.

8. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів формули винаходу, де R³ позначає Ar або Het.

9. Застосування за будь-яким з пп. 1-7, де R³ позначає Ar або Het¹.

10. Застосування за п. 8 або 9, де R³ позначає Ar.

11. Застосування за п. 10, де R³ позначає необов'язково заміщений феніл або необов'язково заміщений нафтил.

12. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів формули винаходу, де R⁴ та R⁵, кожний незалежно, позначають гідроген, C₁₋₆-алкіл або бензил.

13. Застосування за п. 12, де R⁴ та R⁵, кожний незалежно, позначають гідроген або C₁₋₆-алкіл.

14. Застосування за будь-яким з пп. 1-11, де R⁴ та R⁵ обидва та разом з N, до якого вони приєднані, можуть утворювати радикал, вибраний з групи, що включає піролідиніл, 2-піролініл, 3-піролініл, піроліл, імідазолідиніл, піразолідиніл, 2-імідазолініл, 2-піразолініл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, піперидиніл, піридиніл, піперазиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазиніл, морфолініл та тіоморфолініл, причому кожне із зазначених кілець може бути необов'язково заміщеним C₁₋₆-алкілом, галоїдом, полігалоїд-C₁₋₆-алкілом, гідроксилом, гідроксі-C₁₋₆-алкілом, C₁₋₆-алкоксигрупою, аміногрупою, моно- чи ді-(C₁₋₆-алкіл)аміногрупою, C₁₋₆-алкілтіогрупою, C₁₋₆-алкокси-C₁₋₆-алкілом, C₁₋₆-алкілтіо-C₁₋₆-алкілом або піримідинілом.

15. Застосування за п. 14, де R⁴ та R⁵ обидва та разом з N, до якого вони приєднані, можуть утворювати радикал, вибраний з групи, що включає піроліл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, піперидиніл, піридиніл, піперазиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазиніл, морфолініл та тіоморфолініл, причому кожне із зазначених кілець може бути необов'язково заміщеним C₁₋₆-алкілом, галоїдом, полігалоїд-C₁₋₆-алкілом, гідроксилом, гідроксі-C₁₋₆-алкілом, C₁₋₆-алкоксигрупою, аміногрупою, моно- чи ді-(C₁₋₆-алкіл)аміногрупою, C₁₋₆-алкілтіогрупою, C₁₋₆-алкокси-C₁₋₆-алкілом, C₁₋₆-алкілтіо-C₁₋₆-алкілом або піримідинілом.

16. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів формули винаходу, де R⁶ позначає гідроген, галоїд, полігалоїд-C₁₋₆-алкіл або C₁₋₆-алкіл; або два віцинальні радикали R⁶ можуть разом утворювати бівалентний радикал формули -CH=CH-CH=CH-.

17. Застосування за п. 16, де R⁶ позначає гідроген або галоїд.

18. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів формули винаходу, де R⁷ позначає гідроген.

19. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів формули винаходу, де r позначає ціле число, яке дорівнює 1.

20. Застосування за будь-яким з пп. 1, 4-19, де r позначає ціле число, яке дорівнює 1.

21. Застосування за будь-яким з пп. 1, 2, 4-19, за умови, що, коли один R¹ позначає C₁₋₆-алкіл, r позначає ціле число, яке дорівнює 2, а другий замісник R¹ вибирають з галоїду, полігалоїд-C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкілу, Ar або Het.

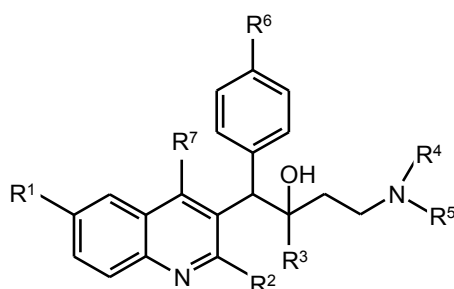
22. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів формули винаходу, де бактеріальна інфекція є інфекцією грампозитивною бактерією.

23. Застосування за п. 1, де R¹ позначає гідроген; C₁₋₆-алкіл; галоїд; феніл; фураніл, необов'язково заміщений гідроксі-C₁₋₆-алкілом; або піридил; R² позначає C₁₋₆-алкоксигрупу; C₁₋₆-алкілтіогрупу або C₁₋₆-алкокси-C₁₋₆-алкоксигрупу; R³ позначає феніл, необов'язково заміщений 1 чи 2 галоїдами; наф-

тил, необов'язково заміщений 1 чи 2 галоїдами, або C₁₋₆-алкоксигрупу; тієніл; піперидиніл, заміщений Ar-C(=O)-; 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл; бензо[1,3]діоксоліл або аценафтил; R⁴ та R⁵, кожний незалежно, позначають гідроген; C₁₋₆-алкіл; бензил; або R⁴ та R⁵ обидва та разом з N, до якого вони приєднані, можуть утворювати радикал, який вибирають з імідазолілу; піразинілу, заміщеного C₁₋₆-алкілом; піперазинілу, заміщеного C₁₋₆-

алкілом; піперазинілу, заміщеного піримідинілом; піперидинілу; тіоморфолінілу; морфолінілу; піролідинілу або триазолілу; R⁶ позначає гідроген; галоїд; C₁₋₆-алкіл; або два віцинальні радикали R⁶ можуть разом утворювати бівалентний радикал формули -CH=CH-CH=CH-; R⁷ позначає гідроген.

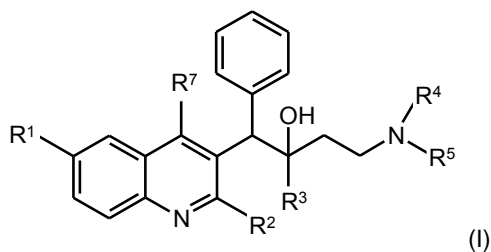
24. Застосування за п. 1, де сполуку формули (I) вибирають з таких сполук



| R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | R ⁶ | Стереохімія |
|----------------|------------------|-----------------|-----------------|---------------------------------|----------------|--|
| Cl | OCH ₃ | феніл | CH ₃ | CH ₃ | H | суміш 2 енантіомерів, що мають еритро/син конфігурацію |
| феніл | OCH ₃ | феніл | CH ₃ | CH ₃ | H | суміш 2 енантіомерів, що мають трео/анти конфігурацію |
| Br | SCH ₃ | феніл | CH ₃ | CH ₃ | H | суміш 2 енантіомерів, що мають еритро/син конфігурацію |
| Br | OCH ₃ | 3-фторфеніл | CH ₃ | CH ₃ | H | суміш 2 енантіомерів, що мають еритро/син конфігурацію |
| Br | OCH ₃ | феніл | CH ₃ | CH ₃ | Cl | суміш 2 енантіомерів еритро/син |
| Br | OCH ₃ | 2-нафтил | CH ₃ | CH ₃ | H | суміш 2 енантіомерів еритро/син |
| Br | OCH ₃ | 1-нафтил | CH ₃ | CH ₃ | F | суміш 2 енантіомерів, що мають еритро/син конфігурацію |
| Br | OCH ₃ | феніл | H | H | H | суміш 2 енантіомерів, що мають трео/анти конфігурацію |
| Br | OCH ₃ | 2,4-дифторфеніл | H | CH ₂ CH ₃ | H | суміш 2 енантіомерів, що мають еритро/син конфігурацію |
| Br | OCH ₃ | 1-нафтил | CH ₃ | CH ₃ | H | (1S,2R) |
| Br | OCH ₃ | феніл | CH ₃ | CH ₃ | H | (1S,2S) |
| Br | OCH ₃ | феніл | CH ₃ | CH ₃ | H | (1R,2R) |

їхніх фармацевтично прийнятних солей приєднання кислоти чи основи або їхніх N-оксидних форм.

25. Сполука формули (I), яку вибирають з таких сполук



(I)

| R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | Стереохімія |
|----------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|--|
| Br | OCH ₃ | феніл | CH ₃ | CH ₃ | (1S,2S) |
| Br | OCH ₃ | феніл | CH ₃ | CH ₃ | (1R,2R) |
| 3-піридил | OCH ₃ | 3,5-дифторфеніл | CH ₃ | CH ₃ | суміш 2 енантіомерів, що мають трео/анти конфігурацію |
| 2-фураніл | OCH ₃ | 1-нафтил | CH ₃ | CH ₃ | суміш 2 енантіомерів, що мають еритро/син конфігурацію |
| Br | OCH ₃ | i | CH ₃ | CH ₃ | суміш 2 енантіомерів, що мають трео/анти конфігурацію |

її фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти чи основи або її N-оксидні форми.

26. Комбінація (а) сполуки формули (I) за пунктом 25 та (б) одного чи кількох інших антибактеріальних агентів, за умови, що один чи кілька інших антибактеріальних агентів не є антимікобактеріальними агентами.

27. Фармацевтична композиція, яка включає фармацевтично прийнятний носій і, як активний інгредієнт, терапевтично ефективну кількість (а) сполуки формули (I) за пунктом 25 та (б) одного чи кількох інших антибактеріальних агентів, за умови, що один чи кілька інших антибактеріальних агентів не є антимікобактеріальними агентами.

28. Застосування комбінації за п. 26 або фармацевтичної композиції за п. 27 для лікування бактеріальної інфекції.

29. Продукт, що включає (а) сполуку формули (I) за пунктом 25 та (б) один чи кілька інших антибактеріальних агентів, за умови, що один чи кілька

інших антибактеріальних агентів не є антимікобактеріальними агентами, як комбінований препарат для одночасного, роздільного чи послідовного застосування при лікуванні бактеріальної інфекції.

30. Застосування за будь-яким з пп. 1-24 та 28, де бактеріальною інфекцією є *Staphylococci*, *Enterococci* або *Streptococci* інфекція.

31. Застосування за будь-яким з пп. 1-24 та 28, де бактеріальною інфекцією є метицилінрезистентна *Staphylococcus aureus* (MRSA) інфекція, метицилінрезистентна coagulase negative *Staphylococci* (MRCNS) інфекція, пеніцилінрезистентна *Streptococcus pneumoniae* інфекція або багаторезистентна *Enterococcus faecium* інфекція.

32. Застосування за будь-яким з пп. 1-24 та 28, де бактеріальною інфекцією є *Staphylococcus aureus* інфекція або *Streptococcus pneumoniae* інфекція.

33. Застосування за будь-яким з пп. 1-24 та 28, де бактеріальною інфекцією є метицилінрезистентна *Staphylococcus aureus* (MRSA) інфекція.

Даний винахід стосується використання хінолінових похідних для виробництва лікарського засобу, призначеного для лікування бактеріальної інфекції.

Резистентність до первинних антибіотичних агентів є дедалі зростаючою проблемою. Деякі важливі приклади включають пеніцилін-резистентні *Streptococcus pneumoniae*, ванкоміцин-резистентні ентерококи, метицилін-резистентні *Staphylococcus aureus*, полірезистентні сальмонели.

Резистентність до антибіотичних агентів дає тяжкі наслідки. Інфекції, спричинені резистентними мікробами, не реагують на лікування, спричинюючи більш тривалі захворювання та збільшений ризик смерті. Невдале лікування призводить також до більш тривалих періодів інфекційності, збільшуючи число інфікованих осіб, що пересуваються у суспільстві, тим самим піддаючи населення в цілому ризику контакту з інфекцією резистентного штаму. Лікарні є критичним компонентом проблеми антибактеріальної резистентності в усьому світі. Комбінація високосприйнятливих пацієнтів, інтенсивного та тривалого застосування антибактеріальних засобів, та перехресна інфекція

спричинює інфекції високорезистентними бактеріальними патогенами.

Самолікування антибактеріальними засобами є іншим важливим фактором, що впливає на резистентність. Антибактеріальні засоби, що використовуються для самолікування, можуть бути непотрібними, часто невірно дозуються, або можуть не містити достатньої кількості активної лікарської речовини.

Дотримання пацієнтами рекомендованого курсу лікування є іншою великою проблемою. Пацієнти забувають приймати ліки, припиняють курс лікування, коли починають почуватися краще, або можуть бути нездатними оплатити повний курс, тим самим створюючи ідеальне середовище для адаптації мікробів замість їхнього знищення.

Через зростаючу резистентність до численних антибіотиків, лікарі зустрічаються з інфекціями, проти яких немає ефективної терапії. Захворюваність, смертність та фінансові втрати, спричинені такими інфекціями, створюють зростаюче навантаження для систем охорони здоров'я в усьому світі.

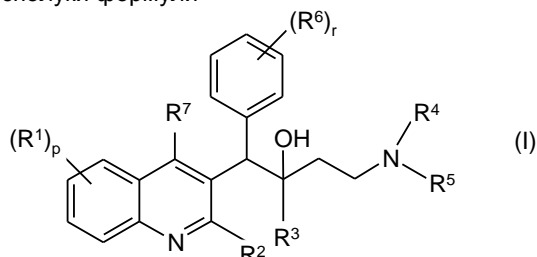
Внаслідок цього, існує велика потреба в нових сполуках для лікування бактеріальних інфекцій,

особливо, для лікування інфекцій, спричинених резистентними штамми.

WO 2004/011436 розкриває заміщені хінолінові похідні, що виявляють активність проти *Mycobacteria*, зокрема, проти *Mycobacterium tuberculosis*. Одна конкретна сполука з таких заміщених хінолінових похідних описана у Science (2005), 307, 223-227.

Зараз було знайдено, що хінолінові похідні, описані у WO 2004/011436, також виявляють активність проти інших бактерій, крім *Mycobacteria*.

Таким чином, даний винахід стосується використання для виробництва лікарського засобу, призначеного для лікування бактеріальної інфекції, сполуки формули



її фармацевтично прийнятної солі приєднання кислоти чи основи, її стереохімічно ізомерної форми або її N-оксидної форми, де R¹ позначає гідроген, галоїд, полігалоїд-C₁₋₆-алкіл, C₁₋₆-алкіл, Ar або Het;

p позначає ціле число, яке дорівнює 1 або 2;

R² позначає C₁₋₆-алкоксигрупу, C₁₋₆-алкокси-C₁₋₆-алкоксигрупу або C₁₋₆-алкілтіогрупу;

R³ позначає Ar, Het або Het¹;

R⁴ та R⁵ кожний незалежно позначають гідроген, C₁₋₆-алкіл або бензил; або

R⁴ та R⁵ обидва та разом з N, до якого вони приєднані, можуть утворювати радикал, вибраний з групи, що включає піролідиніл, 2-піролініл, 3-піролініл, піроліл, імідазолідиніл, піразолідиніл, 2-імідазолініл, 2-піразолініл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, піперидиніл, піридиніл, піперазиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазиніл, морфолініл та тіоморфолініл, причому кожне із зазначених кілець може бути необов'язково заміщеним C₁₋₆-алкілом, галоїдом, полігалоїд-C₁₋₆-алкілом, гідроксилем, гідрокси-C₁₋₆-алкілом, C₁₋₆-алкоксигрупою, аміногрупою, моно- чи ді-(C₁₋₆-алкіл)аміногрупою, C₁₋₆-алкілтіогрупою, C₁₋₆-алкокси-C₁₋₆-алкілом, C₁₋₆-алкілтіо-C₁₋₆-алкілом або піримідинілом;

R⁶ позначає гідроген, галоїд, полігалоїд-C₁₋₆-алкіл, C₁₋₆-алкіл, C₁₋₆-алкоксигрупу, C₁₋₆-алкілтіогрупу; або

два віцинальні радикали R⁶ можуть разом утворювати бівалентний радикал формули -CH=CH-CH=CH-;

r позначає ціле число, яке дорівнює 1 або 2;

R⁷ позначає гідроген, C₁₋₆-алкіл, Ar, Het або Het¹;

Ar позначає гомоцикл, вибраний з групи, що включає феніл, нафтил, аценафтил, тетрагідронафтил, причому кожний гомоцикл може бути необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, кожний замісник незалежно вибраний з групи, що включає гідроксил, галоїд, ціаногрупу, нітрогрупу, аміногру-

пу, моно- чи ді-(C₁₋₆-алкіл)аміногрупу, C₁₋₆-алкіл, полігалоїд-C₁₋₆-алкіл, гідрокси-C₁₋₆-алкіл, C₁₋₆-алкоксигрупу, полігалоїд-C₁₋₆-алкоксигрупу, C₁₋₆-алкокси-C₁₋₆-алкіл, карбоксил, C₁₋₆-алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, морфолініл та моно- чи ді-(C₁₋₆-алкіл)амінокарбоніл;

Het позначає моноциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що включає N-феноксипіперидиніл, піперидиніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, фураніл, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл, ізотiazоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл та піридазиніл; причому кожний моноциклічний гетероцикл може бути необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, де кожний замісник незалежно вибраний з групи, що включає галоїд, гідроксил, C₁₋₆-алкіл, полігалоїд-C₁₋₆-алкіл, гідрокси-C₁₋₆-алкіл, C₁₋₆-алкоксигрупу, C₁₋₆-алкокси-C₁₋₆-алкіл або Ar-C(=O)-; Het¹ позначає біциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що включає хінолініл, хіноксалініл, індоліл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензотiazоліл, бензізотiazоліл, бензофураніл, бензотієніл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл або бензо[1,3]діоксоліл; причому кожний біциклічний гетероцикл може бути необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, де кожний замісник незалежно вибраний з групи, що включає галоїд, гідроксил, C₁₋₆-алкіл, полігалоїд-C₁₋₆-алкіл, гідрокси-C₁₋₆-алкіл, C₁₋₆-алкоксигрупу, C₁₋₆-алкокси-C₁₋₆-алкіл або Ar-C(=O)-; за умови, що бактеріальна інфекція відрізняється від мікобактеріальної інфекції.

Даний винахід також стосується способу лікування бактеріальної інфекції у ссавця, зокрема, теплокровного ссавця, ще точніше, людини, який включає введення ссавцю ефективної кількості сполуки за винаходом.

В тому значенні, що використовується вище чи далі, C₁₋₆-алкіл як група або частина групи позначає насичені вуглеводневі радикали з лінійним чи розгалуженим ланцюгом, які містять від 1 до 6 атомів карбону, такі як метил, етил, пропіл, 1-метилетил, бутіл, пентил, гексил, 2-метилбутіл і т.п.

В тому значенні, що використовується вище чи далі, фрагмент (=O) утворює карбонільну групу при приєднанні до атома карбону.

Термін галоїд є родовою назвою фтору, хлору, бром та йоду. В тому значенні, що використовується вище чи далі, полігалоїд-C₁₋₆-алкіл як група або частина групи позначає моно- або полігалогенований C₁₋₆-алкіл, наприклад, метил з одним чи кількома атомами фтору, наприклад, дифторметил або трифторметил, 1,1-дифторетил і т.п. У випадку, коли до алкільної групи у визначенні полігалоїд-C₁₋₆-алкілу приєднаний більш ніж один атом галогену, вони можуть бути однаковими чи різними.

У визначенні Het або Het¹, або коли R⁴ та R⁵ розглядаються як одне ціле, вважається, що вони включають всі можливі ізомерні форми гетероциклів, наприклад, піроліл включає 1H-піроліл та 2H-піроліл.

Ar, Het або Het¹, включені у визначення замісників сполук формули (I) (див., наприклад, R³), в тому значенні, що використовується вище чи далі, можуть бути приєднані до решти молекули фор-

мули (I) через будь-який придатний кільцевий атом карбону або гетероатом, якщо не вказано інше. Так, наприклад, якщо Het позначає імідазоліл, він може бути 1-імідазолілом, 2-імідазолілом, 4-імідазолілом і т.п.

Лінії, заведені від замісників усередину кільцевих систем, вказують, що зв'язок може бути приєднаний до будь-якого з придатних кільцевих атомів.

Якщо два віцинальні радикали R^6 разом утворюють бівалентний радикал формули $-CH=CH-CH=CH-$, це означає, що два віцинальні радикали R^6 разом з фенільним кільцем, до якого вони приєднані, утворюють нафтил.

Для терапевтичного застосування, солями сполук формули (I) вважаються ті, у яких протиіон є фармацевтично прийнятним. Однак, солі кислот та основ, які не є фармацевтично прийнятними, можуть також знайти застосування, наприклад, у синтезі чи очищенні фармацевтично прийнятної сполуки. Всі солі, будь то фармацевтично прийнятні чи ні, входять до обсягу даного винаходу.

Вважається, що фармацевтично прийнятні солі приєднання, згадані вище чи далі, включають терапевтично активні нетоксичні форми солей приєднання кислоти, які можуть утворюватися сполуками формули (I). Останні можуть бути зручно одержані шляхом обробки основної форми такими придатними кислотами, як неорганічні кислоти, наприклад, галоїдводневі кислоти, наприклад, хлористоводнева, бромистоводнева і т.п.; сірчана кислота; азотна кислота; фосфорна кислота і т.п.; або органічні кислоти, наприклад, оцтова, пропіонова, гліколева, 2-оксипропіонова, 2-оксопропіонова, щавлева, малінова, бурштинова, малеїнова, фумарова, яблучна, винна, 2-оксид, 1,2,3-пропантрикарбонова, метансульфонова, етансульфонова, бензолсульфонова, 4-метилбензолсульфонова, циклогексансульфонова, 2-оксибензойна, 4-аміно-2-оксибензойна і ін. кислоти. Навпаки, сольова форма може бути перетворена шляхом обробки лугами на вільну основну форму.

Сполуки формули (I), які мають кислотні протони, можуть бути перетворені на їхні терапевтично активні нетоксичні сольові форми приєднання металу чи аміну шляхом обробки придатними органічними та неорганічними основами. Придатні основні сольові форми включають, наприклад, солі амонію, солі лужних та лужноземельних металів, наприклад, солі літію, натрію, калію, магнію, кальцію і т.п., солі з органічними основами, наприклад, первинними, вторинними та третинними аліфатичними та ароматичними амінами, такими як метиламін, етиламін, пропіламін, ізопропіламін, чотири ізомери бутиламіну, диметиламін, діетиламін, ди-н-бутиламін, піролідін, піперидин, морфолін, триметиламін, триетиламін, трипропіламін, хінуклідін, піридин, хінолін та ізохінолін, бензатин, N-метил-D-глюкамін, 2-аміно-2-(гідроксиметил)-1,3-пропандіол, солі гідрабіаміну та солі з амінокислотами, такими як, наприклад, аргінін, лізин і т.п. Навпаки, сольова форма може бути перетворена

шляхом обробки кислотою на вільну кислотну форму.

Термін сіль приєднання також включає гідрати та форми приєднання розчинника, які можуть утворюватися сполуками формули (I). Прикладами таких форм є, наприклад, гідрати, алкоголіти і т.п.

Вважається, що N-оксидні форми сполук за даним винаходом включають сполуки формули (I), у яких один або кілька третинних атомів нітрогену окиснені до так званого N-оксиду.

Сполуки формули (I) можуть бути перетворені на відповідні N-оксидні форми з використанням відомих фахівцям процедур переведення тривалентного нітрогену в його N-оксидну форму. Зазначена реакція N-окиснення звичайно може бути здійснена шляхом проведення реакції вихідного матеріалу формули (I) з придатним органічним або неорганічним пероксидом. Придатні неорганічні пероксиди включають, наприклад, перекис водню, пероксиди лужного металу або лужноземельного металу, наприклад, пероксид натрію, пероксид калію; придатні органічні пероксиди можуть включати пероксикислоти, такі як, наприклад, пербензойна кислота або галоїдзаміщена пербензойна кислота, наприклад, 3-перхлорбензойна кислота, пероксоалканові кислоти, наприклад, пероксооцтова кислота, алкілгідропероксиди, наприклад, трет-бутилгідропероксид. Придатними розчинниками є, наприклад, вода, нижчі спирти, наприклад, етанол і т.п., вуглеводні, наприклад, толуол, кетони, наприклад, 2-бутанон, галогеновані вуглеводні, наприклад, дихлорметан, та суміші таких розчинників.

Слід розуміти, що деякі сполуки формули (I) та їхні N-оксиди або солі приєднання можуть містити один або кілька центрів хіральності та існувати як стереохімічно ізомерні форми.

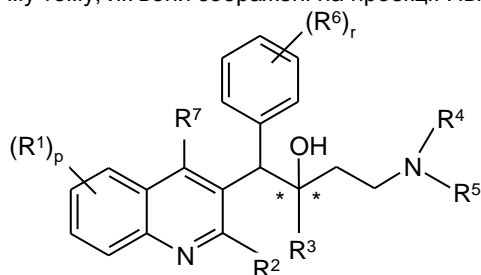
Термін "стереохімічно ізомерні форми" в тому значенні, що використовується вище чи далі, позначає всі можливі стереоізомерні форми, які можуть мати сполуки формули (I) та їхні N-оксиди, солі приєднання або фізіологічно функціональні похідні. Якщо не вказано чи оговорено інше, хімічні назви сполук позначають суміші всіх можливих стереохімічно ізомерних форм, причому зазначені суміші включають всі діастереомери та енантіомери базової молекулярної структури. Зокрема, стереогенні центри можуть мати R- або S-конфігурацію; замісники на бівалентних циклічних (частково) насичених радикалах можуть мати цис- або транс-конфігурацію. Сполуки, які мають подвійні зв'язки, можуть мати E (entgegen, проти) або Z (zusammen, разом) стереохімію на зазначеному подвійному зв'язку.

Стереохімічно ізомерні форми сполук формули (I) безумовно мають бути включені до обсягу даного винаходу.

Згідно з правилами номенклатури CAS, якщо молекула містить два стереогенні центри відомої абсолютної конфігурації, дескриптор R чи S присвоюють (на основі правила послідовності Кана-Інголда-Прелога) хіральному центру з найменшим номером - центру відліку. Конфігурація другого стереогенного центра вказується за допомогою відносних дескрипторів $[R^*, R^*]$ або $[R^*, S^*]$, де R^*

завжди визначається як центр відліку, і $[R^*, R^*]$ позначає центри з однаковою хіральністю, а $[R^*, S^*]$ позначає центри з різною хіральністю. Наприклад, якщо наймолодший хіральний центр в молекулі має конфігурацію S, а другий центр - R, то стереодескриптор буде записаний як S- $[R^*, S^*]$. Якщо використовуються " α " та " β ": положення найстаршого замісника на асиметричному атомі карбону в кільцевій системі з найменшим цифровим локантом завжди довільно поначається як " α -положення по відношенню до середньої площини, визначеної кільцевою системою. Положення найстаршого замісника на другому асиметричному атомі карбону в кільцевій системі по відношенню до положення найстаршого замісника на опорному атомі позначається " α ", якщо він знаходиться з того самого боку середньої площини, що визначається кільцевою системою, або " β ", якщо він розташований з іншого боку середньої площини, що визначається кільцевою системою.

Терміни "еритро" та "трео" також можуть використовуватися як відносні стереохімічні дескриптори. Якщо молекула містить два асиметричні атоми карбону, то існують 4 стереоізомери молекули. Ці ізомери можуть бути згруповані в дві пари по два енантіомери. Різниця між цими двома парами може позначатися префіксами еритро та трео (спочатку використовувалися для цукру). Два асиметричні атоми карбону в бічному ланцюгу сполук за даним винаходом, позначені * в наведеній нижче структурі, є визначальними для стереохімії молекул. Відносна конфігурація молекул позначається як еритро, якщо групи, класифіковані за правилами старшинства (правила Кана-Інголда-Прелога), розташовані послідовно в тому самому напрямку, як вони зображені на проекції Ньюмана. Відносна конфігурація молекул позначається як трео, якщо групи, класифіковані за правилами старшинства (правила Кана-Інголда-Прелога), розташовані послідовно в напрямку, протилежному тому, як вони зображені на проекції Ньюмана.



Замість еритро та трео, як відносні стереодескриптори для двох пар двох енантіомерів можуть також використовуватися терміни "син" та "анти". Для визначення, чи має молекула син або антиконфігурацію, головний ланцюг молекули зображують як звичайний зігзаг. Якщо два головні замісники (замісники ранжирують за їхнім старшинством (правила Кана-Інголда-Прелога)) знаходяться з одного боку площини, утвореної головним ланцюгом, стереохімічна конфігурація позначається як син. Якщо два головні замісники розташовані з протилежних боків площини, утвореної головним ланцюгом, стереохімічна конфігурація позначається як анти.

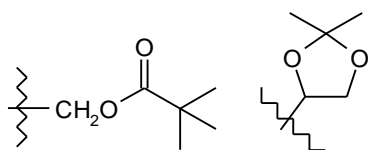
Стереодескриптори цис, транс, E, Z, R, S, еритро, трео, син, анти є добре відомими фахівцям в цій області. Робиться також посилання на J.Am.Chem.Soc, 1982, 104, 5521-5523, який включено сюди за посиланням.

Якщо вказана конкретна стереоізомерна форма, то це означає, що зазначена форма є по суті вільною, тобто, асоційована з менш ніж 50 %, краще, менш ніж 20 %, ще краще, менш ніж 10 %, ще краще, менш ніж 5 %, ще краще, менш ніж 2 %, і найкраще, менш ніж 1 % іншого ізомера (ізомерів). Таким чином, якщо сполука формули (I), наприклад, позначена як (α S, β R), то це означає, що сполука по суті не містить (α R, β S) ізомера.

Сполуки формули (I) можуть бути синтезовані у формі рацемічних сумішей енантіомерів, які можуть бути відокремлені один від одного за допомогою відомих фахівцям процедур розділення. Рацемічні сполуки формули (I) можуть бути перетворені на відповідні діастереомерні сольові форми за реакцією з придатною хіальною кислотою. Зазначені діастереомерні сольові форми згодом розділяють, наприклад, шляхом селективної або фракційної кристалізації і енантіомери вивільняють з них за допомогою лугів. Альтернативний спосіб розділення енантіомерних форм сполук формули (I) включає рідинну хроматографію з використанням хіальної нерухомої фази. Зазначені чисті стереохімічно ізомерні форми можуть також бути одержані з відповідних чистих стереохімічно ізомерних форм відповідних вихідних матеріалів, за умови, що реакція протікає стереоспецифічно. Якщо потрібний певний стереоізомер, зазначену сполуку, краще, синтезують методами стереоспецифічного синтезу. В цих методах, краще, використовуються енантіомерно чисті вихідні матеріали.

Винахід також включає похідні сполуки (які звичайно називають "проліки") фармакологічно-активних сполук за винаходом, які *in vivo* розкладаються з утворенням сполук за винаходом. Проліки звичайно (але не завжди) є менш активними по відношенню до цільового рецептора, ніж сполуки, на які вони розкладаються. Проліки є особливо корисними, коли потрібна сполука має хімічні або фізичні властивості, що роблять її введення складним або неефективним. Наприклад, потрібна сполука може бути малорозчинною, вона може погано переноситися через мукозальний епітелій, або може мати небажано короткий період напіввиведення з плазми. Більш детальне обговорення проліків можна знайти у Stella, V.J. et al, "Prodrugs", Drug Delivery Systems, 1985, pp.112-176, та Drugs, 1985, 29, pp.455-473.

Форми проліків фармакологічно-активних сполук за винаходом загалом є сполуками формули (I) або їхніми фармацевтично прийнятними солями приєднання кислоти чи основи, їхніми стереохімічно ізомерними формами, їхніми таутомерними формами та їхніми N-оксидними формами, у яких кислотна група естерифікована або амідована. До таких естерифікованих кислотних груп належать групи формули $-COOR^x$, де R^x позначає C_{1-6} -алкіл, феніл, бензил або одну з таких груп:

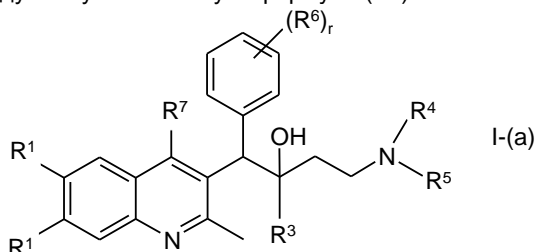


Амідовані групи включають групи формули -CONR^yR^z, де R^y позначає H, C₁₋₆-алкіл, феніл або бензил, і R^z позначає -OH, H, C₁₋₆-алкіл, феніл або бензил.

Сполуки за винаходом, які мають аміногрупу, можуть бути дериватизовані кетоном або альдегідом, таким як формальдегід, з утворенням основи Манніха. Ця основа гідролізується у водному розчині за кінетикою першого порядку.

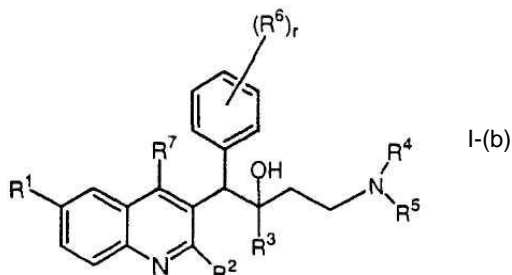
При використанні в цьому описі, термін "сполуки формули (I)" має також включати їхні N-оксидні форми, їхні солі приєднання або їхні стереохімічно ізомерні форми. Особливо цікавими є сполуки формули (I), які є стереохімічно чистими.

Перший цікавий варіант втілення даного винаходу стосується сполуки формули (I-a)



її фармацевтично прийнятної солі приєднання кислоти чи основи, її стереохімічно ізомерної форми або її N-оксидної форми.

Другий цікавий варіант втілення даного винаходу стосується сполуки формули (I-b)



її фармацевтично прийнятної солі приєднання кислоти чи основи, її стереохімічно ізомерної форми або її N-оксидної форми.

Третім цікавим варіантом втілення є сполуки формули (I) або будь-яка їхня підгрупа, вказана вище як цікавий варіант втілення, де R¹ позначає гідроген, галоїд, C₁₋₆-алкіл, Ar або Het; краще, гідроген, галоїд, необов'язково заміщений феніл або Het; ще краще, гідроген, галоїд, необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений фураніл, або піридиніл; ще краще, гідроген, галоїд або необов'язково заміщений феніл, найкраще, галоїд, такий як, наприклад, бром або хлор, зокрема, бром.

Четвертим цікавим варіантом втілення є сполуки формули (I) або будь-яка їхня підгрупа, вказана вище як цікавий варіант втілення, де R¹ поз-

начає галоїд, полігалоїд-C₁₋₆-алкіл, Ar або Het; краще, галоїд, Ar або Het; ще краще, галоїд, необов'язково заміщений феніл або Het; ще краще, галоїд, феніл, необов'язково заміщений фураніл або піридиніл, найкраще, галоїд або феніл.

П'ятим цікавим варіантом втілення є сполуки формули (I) або будь-яка їхня підгрупа, вказана вище як цікавий варіант втілення, де R² позначає C₁₋₆-алкоксигрупу або C₁₋₆-алкілтіогрупу, зокрема, метоксигрупу або метилтіогрупу; краще, C₁₋₆-алкоксигрупу; ще краще, метоксигрупу.

Шостим цікавим варіантом втілення є сполуки формули (I) або будь-яка їхня підгрупа, вказана вище як цікавий варіант втілення, де R³ позначає Ar або Het, або де R³ позначає Ar або Het¹, краще, R³ позначає Ar; ще краще, необов'язково заміщений феніл або необов'язково заміщений нафтил, ще краще, феніл, необов'язково заміщений галоїдом або C₁₋₆-алкоксигрупою, або нафтил, необов'язково заміщений галоїдом або C₁₋₆-алкоксигрупою; найкраще, феніл, необов'язково заміщений 1 або 2 галоїдами, зокрема, фтором, або нафтил, зокрема, 1-нафтил або 2-нафтил.

Сьомим цікавим варіантом втілення є сполуки формули (I) або будь-яка їхня підгрупа, вказана вище як цікавий варіант втілення, де R⁴ та R⁵ кожний незалежно позначають гідроген або C₁₋₆-алкіл; або R⁴ та R⁵ обидва та разом з N, до якого вони приєднані, можуть утворювати радикал, вибраний з групи, що включає піролідиніл, 2-піролініл, 3-піролініл, піроліл, імідазолідиніл, піразолідиніл, 2-імідазолініл, 2-піразолініл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, піперидиніл, піридиніл, піперазиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазиніл, морфолініл та тіоморфолініл, причому кожне із зазначених кілець може бути необов'язково заміщеним C₁₋₆-алкілом, галоїдом, полігалоїд-C₁₋₆-алкілом, гідроксиллом, гідроксі-C₁₋₆-алкілом, C₁₋₆-алкоксигрупою, аміногрупою, моно- чи ді-(C₁₋₆-алкіл)аміногрупою, C₁₋₆-алкілтіогрупою, C₁₋₆-алкоксі-C₁₋₆-алкілом, C₁₋₆-алкілтіо-C₁₋₆-алкілом або піримідинілом; ще краще, R⁴ позначає C₁₋₆-алкіл і R⁵ позначає гідроген або C₁₋₆-алкіл; або R⁴ та R⁵ обидва та разом з N, до якого вони приєднані, можуть утворювати радикал, вибраний з групи, що включає піролідиніл, 2-піролініл, 3-піролініл, піроліл, імідазолідиніл, піразолідиніл, 2-імідазолініл, 2-піразолініл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, піперидиніл, піридиніл, піперазиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазиніл, морфолініл та тіоморфолініл, причому кожне із зазначених кілець може бути необов'язково заміщеним C₁₋₆-алкілом, галоїдом, полігалоїд-C₁₋₆-алкілом, гідроксиллом, гідроксі-C₁₋₆-алкілом, C₁₋₆-алкоксигрупою, аміногрупою, моно- чи ді-(C₁₋₆-алкіл)аміногрупою, C₁₋₆-алкілтіогрупою, C₁₋₆-алкоксі-C₁₋₆-алкілом, C₁₋₆-алкілтіо-C₁₋₆-алкілом або піримідинілом; ще краще, R⁴ позначає C₁₋₆-алкіл і R⁵ позначає гідроген або C₁₋₆-алкіл; або R⁴ та R⁵ обидва та разом з N, до якого вони приєднані, можуть утворювати радикал, вибраний з групи, що включає піроліл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, піперидиніл, піридиніл, піперазиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазиніл, морфолініл та тіоморфолініл, причому кожне із зазначених кілець може бути необов'язково

заміщеним C_{1-6} -алкілом, галоїдом, полігалоїд- C_{1-6} -алкілом, гідроксилом, гідроксі- C_{1-6} -алкілом, C_{1-6} -алкоксигрупою, аміногрупою, моно- чи ді-(C_{1-6} -алкіл)аміногрупою, C_{1-6} -алкілтіогрупою, C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкілом, C_{1-6} -алкілтіо- C_{1-6} -алкілом або піримідинілом; найкраще, R^4 позначає C_{1-6} -алкіл, зокрема, метил або етил, особливо, метил, і R^5 позначає гідроген або C_{1-6} -алкіл, зокрема, метил або етил, особливо, метил.

Восьмим цікавим варіантом втілення є сполуки формули (I) або будь-яка їхня підгрупа, вказана вище як цікавий варіант втілення, де R^4 та R^5 кожний незалежно позначають гідроген, C_{1-6} -алкіл або бензил; краще, R^4 та R^5 кожний незалежно позначають гідроген або C_{1-6} -алкіл; ще краще, R^4 позначає C_{1-6} -алкіл і R^5 позначає гідроген або C_{1-6} -алкіл; найкраще, R^4 та R^5 позначають C_{1-6} -алкіл, зокрема, метил або етил, особливо, метил.

Дев'ятим цікавим варіантом втілення є сполуки формули (I) або будь-яка їхня підгрупа, вказана вище як цікавий варіант втілення, де R^4 та R^5 обидва та разом з N, до якого вони приєднані, можуть утворювати радикал, вибраний з групи, що включає піролідініл, 2-піролініл, 3-піролініл, піролініл, імідазолідініл, піразолідініл, 2-імідазолідініл, 2-піразолідініл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, піперидиніл, піридиніл, піперазиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазиніл, морфолініл та тіоморфолініл, причому кожне із зазначених кілець може бути необов'язково заміщеним C_{1-6} -алкілом, галоїдом, полігалоїд- C_{1-6} -алкілом, гідроксилом, гідроксі- C_{1-6} -алкілом, C_{1-6} -алкоксигрупою, аміногрупою, моно- чи ді-(C_{1-6} -алкіл)аміногрупою, C_{1-6} -алкілтіогрупою, C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкілом, C_{1-6} -алкілтіо- C_{1-6} -алкілом або піримідинілом; краще, R^4 та R^5 обидва та разом з N, до якого вони приєднані, можуть утворювати радикал, вибраний з групи, що включає піролініл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, піперидиніл, піридиніл, піперазиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазиніл, морфолініл та тіоморфолініл, причому кожне із зазначених кілець може бути необов'язково заміщеним C_{1-6} -алкілом, галоїдом, полігалоїд- C_{1-6} -алкілом, гідроксилом, гідроксі- C_{1-6} -алкілом, C_{1-6} -алкоксигрупою, аміногрупою, моно- чи ді-(C_{1-6} -алкіл)аміногрупою, C_{1-6} -алкілтіогрупою, C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкілом, C_{1-6} -алкілтіо- C_{1-6} -алкілом або піримідинілом; ще краще, R^4 та R^5 обидва та разом з N, до якого вони приєднані, можуть утворювати радикал, вибраний з групи, що включає піролініл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл та тіоморфолініл, причому кожне із зазначених кілець може бути необов'язково заміщеним C_{1-6} -алкілом, галоїдом, полігалоїд- C_{1-6} -алкілом, гідроксилом, гідроксі- C_{1-6} -алкілом, C_{1-6} -алкоксигрупою, аміногрупою, моно- чи ді-(C_{1-6} -алкіл)аміногрупою, C_{1-6} -алкілтіогрупою, C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкілом, C_{1-6} -алкілтіо- C_{1-6} -алкілом або піримідинілом; ще краще, R^4 та R^5 обидва та разом з N, до якого вони приєднані, можуть утворювати радикал, вибраний з групи, що включає імідазоліл, триазоліл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл та тіоморфолініл, причому кожне із зазначених кілець може бути необов'язково заміщеним C_{1-6} -алкілом, галоїдом, полігалоїд- C_{1-6} -алкілом, гідроксилом, гідроксі- C_{1-6} -

алкілом, C_{1-6} -алкоксигрупою, аміногрупою, моно- чи ді-(C_{1-6} -алкіл)аміногрупою, C_{1-6} -алкілтіогрупою, C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкілом, C_{1-6} -алкілтіо- C_{1-6} -алкілом або піримідинілом; найкраще, R^4 та R^5 обидва та разом з N, до якого вони приєднані, утворюють імідазоліл.

Краще, замісники на кільцевій системі, коли R^4 та R^5 з'єднані разом, вибирають з C_{1-6} -алкілу, галоїду, полігалоїд- C_{1-6} -алкілу, гідроксиду, C_{1-6} -алкоксигрупи, C_{1-6} -алкілтіогрупи та піримідинілу; ще краще, замісники вибирають з C_{1-6} -алкілу або піримідинілу.

Десятим цікавим варіантом втілення є сполуки формули (I) або будь-яка їхня підгрупа, вказана вище як цікавий варіант втілення, де R^6 позначає гідроген, галоїд, полігалоїд- C_{1-6} -алкіл або C_{1-6} -алкіл; або два віцинальні R^6 радикали можуть разом утворювати бівалентний радикал формули -CH=CH-CH=CH-; краще, R^6 позначає гідроген, галоїд, полігалоїд- C_{1-6} -алкіл або C_{1-6} -алкіл; ще краще, R^6 позначає гідроген, галоїд або C_{1-6} -алкіл; ще краще, R^6 позначає гідроген або галоїд; найкраще, R^6 позначає гідроген.

Одинадцятим цікавим варіантом втілення є сполуки формули (I) або будь-яка їхня підгрупа, вказана вище як цікавий варіант втілення, де R^7 позначає гідроген.

Дванадцятим цікавим варіантом втілення є сполуки формули (I) або будь-яка їхня підгрупа, вказана вище як цікавий варіант втілення, де g позначає ціле число, яке дорівнює 1.

Тринадцятим цікавим варіантом втілення є сполуки формули (I) або будь-яка їхня підгрупа, вказана вище як цікавий варіант втілення, де r позначає ціле число, яке дорівнює 1.

Чотирнадцятим цікавим варіантом втілення є сполуки формули (I) або будь-яка їхня підгрупа, вказана вище як цікавий варіант втілення, за умови, що коли один R^1 позначає C_{1-6} -алкіл, r позначає ціле число, що дорівнює 2, а другий замісник R^1 вибирають з галоїду, полігалоїд- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілу, Ag або Hct.

П'ятнадцятим цікавим варіантом втілення є сполуки формули (I) або будь-яка їхня підгрупа, вказана вище як цікавий варіант втілення, де сполука відрізняється від $(\alpha S, \beta R)$ -6-бром- α -[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси- α -1-нафталеніл- β -феніл-3-хінолінетанолу, його фармацевтично прийнятної солі приєднання кислоти чи основи або його N-оксидної форми.

Шістнадцятим цікавим варіантом втілення є використання сполуки формули (I) або будь-якої їхньої підгрупи, вказаної вище як цікавий варіант втілення, для виробництва лікарського засобу, призначеного для лікування інфекції грампозитивною та/або грамнегативною бактерією.

Сімнадцятим цікавим варіантом втілення є використання сполуки формули (I) або будь-якої їхньої підгрупи, вказаної вище як цікавий варіант втілення, для виробництва лікарського засобу для лікування інфекції грампозитивною бактерією.

Вісімнадцятим цікавим варіантом втілення є використання сполук формули (I) або будь-якої їхньої підгрупи, вказаної вище як цікавий варіант

втілення, для виробництва лікарського засобу для лікування інфекції грамнегативною бактерією.

Дев'ятнадцятим цікавим варіантом втілення є використання сполуки формули (I) або будь-якої їхньої підгрупи, вказаної вище як цікавий варіант втілення, для виробництва лікарського засобу для лікування бактеріальної інфекції, де сполука формули (I) має $IC_{90} < 15$ мкл/мл проти щонайменше однієї бактерії, зокрема, грампозитивної бактерії, краще, $IC_{90} < 10$ мкл/мл, ще краще, $IC_{90} < 5$ мкл/мл; причому значення IC_{90} визначають, як описано далі.

Також цікавими сполуками за даним винаходом є ті сполуки формули (I), до яких є застосовними одне чи кілька, краще, всі з таких визначень:

а) R^1 позначає гідроген; C_{1-6} -алкіл; галоїд, зокрема, бром або хлор; феніл; фураніл, необов'язково заміщений гідрокси- C_{1-6} -алкілом; або піридил;

б) R^2 позначає C_{1-6} -алкоксигрупу, зокрема, метоксигрупу або етоксигрупу; C_{1-6} -алкілтіогрупу, зокрема, метилтіогрупу; або C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкоксигрупу;

в) R^3 позначає феніл, необов'язково заміщений 1 або 2 галоїдами, зокрема, фтором або хлором; нафтил, необов'язково заміщений 1 або 2 галоїдами або C_{1-6} -алкоксигрупою; тієніл; піперидиніл, заміщений $Ar-C(=O)$; 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл; бензо[1,3]діоксоліл; або аценафтил;

г) R^4 та R^5 кожний незалежно позначають гідроген; C_{1-6} -алкіл; бензил; або R^4 та R^5 обидва та разом з N, до якого вони приєднані, можуть утворювати радикал, який вибирають з імідазолілу; піразинілу, заміщеного C_{1-6} -алкілом; піперазинілу,

заміщеного C_{1-6} -алкілом; піперазинілу, заміщеного піримідинілом; піперидинілу; тіоморфолінілу; морфолінілу; піролідинілу; або триазолілу;

е) R^6 позначає гідроген; галоїд, зокрема, хлор, фтор або бром; C_{1-6} -алкіл; або два віцинальні R^6 радикали можуть разом утворювати бівалентний радикал формули $-CH=CH-CH=CH-$;

ф) R^7 позначає гідроген.

Кращими сполуками за даним винаходом є сполуки 50, 206, 31, 26, 27, 32, 33, 109, 39, 44, 41, сполуки A, E та F, їхні фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти чи основи або їхні N-оксидні форми.

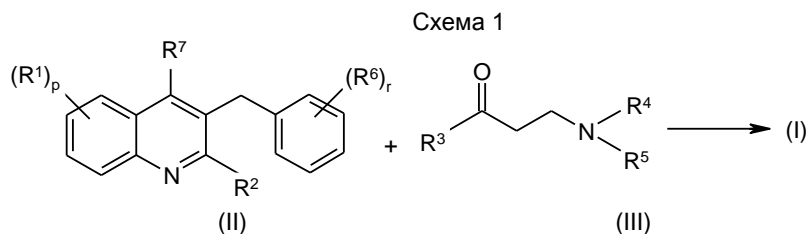
Іншою групою кращих сполук є сполуки, визначені в пункті формули 24, тобто, сполуки 36, 46, 206, 31, 26, 33, 13, 39, 44, сполуки A, E та F, їхні фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти чи основи або їхні N-оксидні форми.

Даний винахід також стосується сполук, що заявляються в пункті формули 29, тобто, сполук A, B, C, D, E, F, G, H, I, їхніх фармацевтично прийнятних солей приєднання кислоти чи основи або їхніх N-оксидних форм.

Сполуки формули (I) можуть бути одержані методами, описаними у WO 2004/011436, який включено сюди за посиланням.

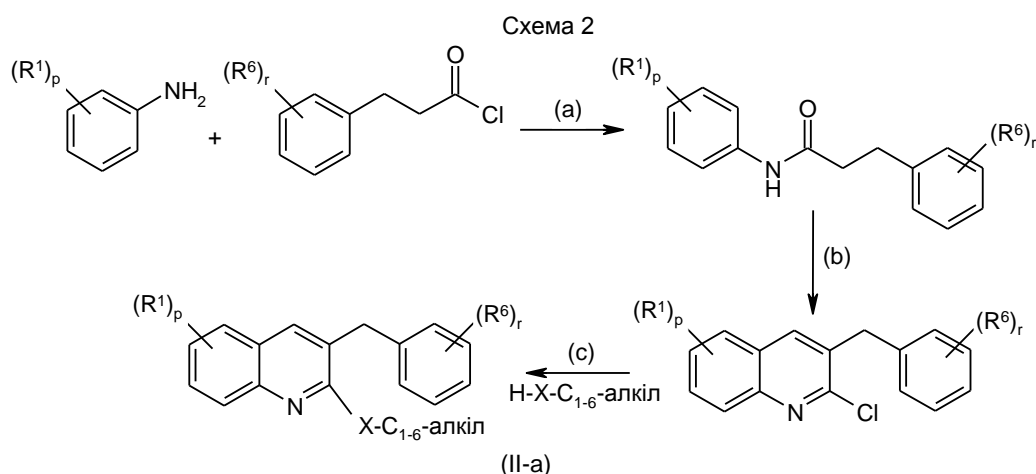
Загалом, сполуки за винаходом можуть бути одержані за допомогою послідовності стадій, кожна з яких є відомою фахівцям.

Зокрема, сполуки формули (I) можуть бути одержані шляхом проведення реакції проміжної сполуки формули (II) з проміжною сполукою формули (III) за такою схемою реакції (1):



з використанням BuLi в суміші діізопропіламіну та тетрагідрофурану, де всі змінні мають значення, визначені у формулі (I). Перемішування може збільшувати швидкість реакції. Реакцію можна зручно проводити при температурі в інтервалі від -20 до -70°C .

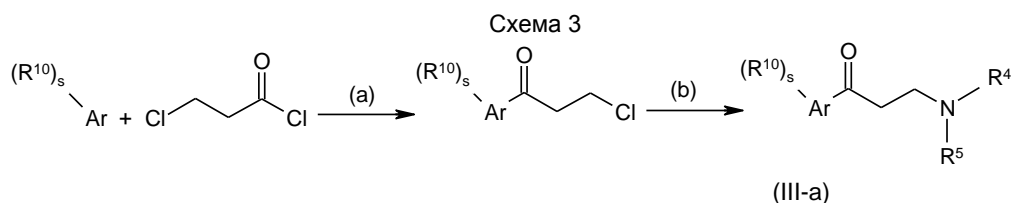
Вихідні матеріали та проміжні сполуки формули (II) та (III) є або комерційно доступними або можуть бути одержані за звичайними процедурами реакцій, загальновідомими фахівцям. Наприклад, проміжні сполуки формули (II-a) можуть бути одержані за такою реакційною схемою (2):



де всі змінні мають значення, визначені у формулі (I). Реакційна схема (2) включає стадію (a), на якій відповідно заміщений анілін вводять в реакцію з придатним галоїдангідридом, таким як 3-фенілпропіонілхлорид, 3-фторбензолпропанойлхлорид або 3-хлорбензолпропанойлхлорид, в присутності придатної основи, такої як триетиламін, та придатного інертного по відношенню до реакції розчинника, такого як метиленхлорид або етилендихлорид. Реакцію можна зручно проводити при температурі в інтервалі від кімнатної температури до температури кипіння зі зворотним холодильником. На наступній стадії (b) аддукт, одержаний на стадії (a), вводять в реакцію з фосфорилхлоридом (POCl_3) в присутності N,N-диметилформаміду (Формілування за Вільсмайєром-Хааком з наступною циклізацією). Реакцію можна зручно проводити при температурі в інтервалі від кімнатної температури до температури кипіння зі зворотним холодильником. На наступній стадії (c) вводять специфічну R^2 -групу, де R^2 позначає, наприклад, радикал C_{1-6} -алкоксигрупи або C_{1-6} -алкілтіогрупи, шляхом проведення реакції проміжної сполуки, одержаної на стадії (b), зі сполукою H-X-C_{1-6} -алкіл, де X позначає S або O.

Зрозуміло, що у наведених вище та далі реакціях продукти реакції можуть бути виділені з реакційного середовища і, в разі потреби, додатково очищені методами, загальновідомими фахівцям, такими як екстракція, кристалізація та хроматографія. Далі зрозуміло, що продукти реакції, які існують у більш ніж одній енантімерній формі, можуть бути виділені з їхньої суміші відомими методами, зокрема, препаративною хроматографією, такою як препаративна ВЕРХ. Типово, сполуки формули (I) можуть бути розділені на їхні ізомерні форми.

Проміжні сполуки формули (III) є комерційно доступними або можуть бути одержані у відповідності до звичайних процедур реакцій, загальновідомих фахівцям. Наприклад, проміжні сполуки формули (III-a), у якій R^3 позначає Ar, заміщений s замісниками R^{10} , де кожний R^{10} незалежно вибирають з групи, що включає гідроксил, галоїд, ціаногрупу, нітрогрупу, аміногрупу, моно- чи ді-(C_{1-6} -алкіл)аміногрупу, C_{1-6} -алкіл, полігалоїд- C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -алкоксигрупу, полігалоїд- C_{1-6} -алкоксигрупу, карбоксил, C_{1-6} -алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, морфолініл та моно- чи ді-(C_{1-6} -алкіл)амінокарбоніл, і s позначає ціле число, яке дорівнює нулю, 1, 2 або 3, можуть бути одержані за такою схемою реакції (3):



Реакційна схема (3) включає стадію (a), на якій відповідно заміщений Ar, зокрема, відповідно заміщений феніл, вводять в реакцію Фріделя-Крафтса з придатним галоїдангідридом, таким як 3-хлорпропіонілхлорид, в присутності придатної кислоти Льюїса, такої як, наприклад, AlCl_3 , FeCl_3 , SnCl_4 , TiCl_4 або ZnCl_2 та придатного інертного по відношенню до реакції розчинника, такого як метиленхлорид або етилендихлорид. Реакцію можна зручно проводити при температурі в інтервалі від кімнатної температури до температури кипіння зі

зворотним холодильником. На наступній стадії (b) вводять аміногрупу ($-\text{NR}^4\text{R}^5$) шляхом проведення реакції проміжної сполуки, одержаної на стадії (a), з HNR^4R^5 .

Загалом, бактеріальні патогени можуть бути класифіковані як грампозитивні або грамнегативні патогени. Антибіотичні сполуки, що виявляють активність проти як грампозитивних, так і грамнегативних патогенів, загалом вважаються такими, що мають широкий спектр активності. Сполуки за даним винаходом вважаються активними проти

грампозитивних та/або грамнегативних бактеріальних патогенів. Зокрема, сполуки за даним винаходом є активними проти щонайменше однієї грампозитивної бактерії, краще, проти кількох грампозитивних бактерій, ще краще, проти однієї або кількох грампозитивних бактерій та/або однієї чи кількох грамнегативних бактерій.

Сполуки за даним винаходом виявляють бактеріцидну або бактеріостатичну активність.

Приклади грампозитивних та грамнегативних аеробних та анаеробних бактерій включають стафілококів (*Staphylococci*), наприклад, *S. aureus*, ентерококів (*Enterococci*), наприклад, *E. faecalis*; стрептококів (*Streptococci*), наприклад, *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *S. pyogenes*; бацил (*Bacilli*), наприклад, *Bacillus subtilis*; лістерій (*Listeria*), наприклад, *Listeria monocytogenes*; гемоглобінофільних бактерій (*Haemophilus*), наприклад, *H. influenza*; *Moraxella*, наприклад, *M. catarrhalis*; *Pseudomonas*, наприклад, *Pseudomonas aeruginosa*; та ешеріхія (*Escherichia*), наприклад, *E. coli*. Грампозитивні патогени, наприклад, стафілококи, ентерококи та стрептококи, є особливо важливими через розвиток резистентних штамів, які важко лікувати та знищувати, наприклад, у лікарняному середовищі після виявлення. Прикладами таких штамів є метицилін-резистентні *Staphylococcus aureus* (MRSA), метицилін-резистентні коагулаза-негативні стафілококи (MRCNS), пеніцилін-резистентні *Streptococcus pneumoniae* та численні резистентні *Enterococcus faecium*.

Сполуки за даним винаходом також виявляють активність проти резистентних бактеріальних штамів.

Сполуки за даним винаходом є особливо активними проти *Staphylococcus aureus*, включаючи резистентні *Staphylococcus aureus*, такі як, наприклад, метицилін-резистентні *Staphylococcus aureus* (MRSA), та *Streptococcus pneumoniae*.

Зокрема, сполуки за даним винаходом є активними по відношенню до бактерій, життєздатність яких залежить від належного функціонування F1F0 АТФсинтази. Не обмежуючись будь-якою теорією, зазначимо, що активність сполук за даним винаходом полягає в інгібуванні F1F0 АТФсинтази, зокрема, інгібуванні F0-комплексу F1F0 АТФсинтази, особливо, інгібуванні субодиниці з F0-комплексу F1F0 АТФсинтази, що призводить до знищення бактерій шляхом виснаження клітинних АТФ-рівнів бактерій.

При використанні вище чи далі в даному описі твердження про те, що сполуки можуть лікувати бактеріальну інфекцію, розуміється, що сполуки можуть лікувати інфекцію, спричинену одним або кількома бактеріальними штамми.

При використанні вище чи далі в даному описі фрази про бактеріальну інфекцію, що відрізняється від мікобактеріальної інфекції, розуміється, що бактеріальна інфекція не є інфекцією, викликаною одним чи кількома штамми мікобактерій.

Точна доза та частота введення сполук за даним винаходом залежить від конкретної використовуваної сполуки формули (I), конкретного стану, що лікується, тяжкості стану, що лікується, віку,

ваги, статі, раціону, часу введення та загального фізичного стану конкретного пацієнта, способу введення, а також інших ліків, які може приймати пацієнт, як добре відомо фахівцям в цій галузі. Крім того, зрозуміло, що ефективна добова кількість може бути зменшена чи підвищена у залежності від реакції суб'єкта, що лікується, та/або у залежності від оцінки лікаря, який прописав сполуки за даним винаходом.

Сполука за даним винаходом може бути введена у фармацевтично прийнятній формі, не обов'язково, у фармацевтично прийнятному носії. Сполуки та композиції, які включають сполуки, можуть бути введені такими шляхами, як місцевий, локальний або системний. Системне застосування включає будь-який спосіб введення сполук у тканини організму, наприклад, інтратекальне, епідуральне, внутрішньом'язове, трансдермальне, внутрішньовенне, інтраперитонеальне, підшкірне, сублінгвальне, ректальне та пероральне введення. Конкретна доза антибактеріального засобу, що вводиться, а також тривалість лікування можуть бути змінені за потребою.

Бактеріальні інфекції, які можна лікувати сполуками за даним винаходом, включають, наприклад, інфекції центральної нервової системи, інфекції зовнішнього вуха, інфекції середнього вуха, такі як гострий середній отит, інфекції черепних пазух, очні інфекції, інфекції ротової порожнини, такі як інфекції зубів, ясен та слизової, інфекції верхніх дихальних шляхів, інфекції нижніх дихальних шляхів, інфекції сечостатевої системи, шлунково-кишкові інфекції, гінекологічні інфекції, септицемію, інфекції кісток та суглобів, інфекції шкіри та структур шкіри, бактеріальний ендокардит, опіки, антибактеріальну профілактику при хірургії, та антибактеріальну профілактику у пацієнтів з ослабленим імунітетом, таких як пацієнти, які одержують протипухлинну хіміотерапію, або пацієнти з трансплантованими органами.

Враховуючи той факт, що сполуки формули (I) виявляють активність проти грампозитивних та/або грамнегативних бактерій, сполуки за даним винаходом можуть бути скомбіновані з іншими антибактеріальними агентами з метою ефективної боротьби з бактеріальними інфекціями.

Таким чином, даний винахід стосується також комбінації (а) сполуки формули (I), та (b) одного чи кількох інших антибактеріальних агентів за умови, що один чи кілька інших антибактеріальних агентів не є антимікобактеріальними агентами.

Даний винахід також стосується комбінації (а) сполуки формули (I), та (b) одного чи кількох інших антибактеріальних агентів за умови, що один чи кілька інших антибактеріальних агентів не є антимікобактеріальними агентами, призначеної для використання як лікарського засобу.

Фармацевтична композиція, яка включає фармацевтично прийнятний носій і, як активний інгредієнт, терапевтично ефективну кількість (а) сполуки формули (I), та (b) один чи кілька інших антибактеріальних агентів за умови, що один чи кілька інших антибактеріальних агентів не є антимікобактеріальними агентами, також входить до складу даного винаходу.

Даний винахід також стосується використання комбінації або фармацевтичної композиції, визначеної вище, для лікування бактеріальної інфекції, зокрема, бактеріальної інфекції, що відрізняється від мікобактеріальної інфекції.

Фармацевтична композиція за даним винаходом може мати різні фармацевтичні форми, призначені для введення. Як придатні композиції можна перелічити всі композиції, звичайно використовувані для системного введення лікарських засобів. Для виготовлення фармацевтичних композицій за даним винаходом, ефективну кількість конкретної сполуки, необов'язково, у формі солі приєднання, як активний інгредієнт, ретельно змішують з фармацевтично прийнятним носієм, який може набувати різноманітних форм у залежності від форми препарату, бажаної для введення. Ці фармацевтичні композиції, бажано, є уніфікованими дозованими формами, придатними, зокрема, для введення перорально або шляхом парентеральної ін'єкції. Наприклад, при виготовленні композиції у вигляді дозованої форми для перорального введення можуть бути використані будь-які звичайні фармацевтичні середовища, такі як, наприклад, вода, гліколі, масла, спирти і т.п. у випадку рідких препаратів для перорального введення, таких як суспензії, сиропи, еліксири, емульсії та розчини; або тверді носії, такі як крохмалі, цукри, каолін, розріджувачі, змащувальні речовини, зв'язуючі, розпушувальні агенти і т.п. у випадку порошків, пілюль, капсул та таблеток. Завдяки простоті їхнього введення, таблетки та капсули є найкращими разовими дозованими формами для перорального введення, для яких, безумовно, використовують тверді фармацевтичні носії. Для парентеральних композицій, носій звичайно включатиме стерильну воду, щонайменше, здебільшого, хоч можуть бути додані інші інгредієнти, наприклад, для поліпшення розчинності. Можуть бути виготовлені, наприклад, розчини для ін'єкцій, в яких носій включає сольовий розчин, розчин глюкози або суміш сольового та глюкозного розчинів. Можуть також бути виготовлені суспензії для ін'єкцій, в яких можуть бути використані відповідні рідкі носії, суспендувальні агенти і т.п. Передбачаються також тверді форми препаратів, які мають бути перетворені, незабаром до застосування, на препарати у рідкій формі.

У залежності від способу введення, фармацевтична композиція, краще, включатиме від 0,05 до 99 % мас, ще краще, від 0,1 до 70 % мас. активних інгредієнтів, і, від 1 до 99,95 % мас, ще краще, від 30 до 99,9 % мас. фармацевтично прийнятного носія, де всі проценти вказані у розрахунку на композицію в цілому.

Вагове співвідношення сполуки формули (I) та (b) іншого антибактеріального агента (агентів) при введенні у комбінації може бути визначене фахівцем в цій області. Зазначене співвідношення та точна доза і частота введення залежать від конкретної використовуваної сполуки формули (I) та іншого антибактеріального агента (агентів), конкретного стану, що лікується, тяжкості стану, що лікується, віку, ваги, статі, раціону, часу введення та загального фізичного стану конкретного пацієн-

та, способу введення, а також інших ліків, які може приймати пацієнт, як добре відомо фахівцям в цій області. Крім того, зрозуміло, що ефективна добова кількість може бути зменшена чи збільшена у залежності від реакції суб'єкта, що лікується, та/або у залежності від оцінки лікаря, який призначає сполуки за даним винаходом.

Сполуки формули (I) та один чи кілька інших антибактеріальних агентів можуть бути об'єднані в одному препараті або вони можуть бути виготовлені у вигляді окремих препаратів, так що вони можуть бути введені одночасно, роздільно або по черзі. Таким чином, даний винахід також стосується продукту, що містить (a) сполуку формули (I), та (b) один чи кілька інших антибактеріальних агентів за умови, що один чи кілька інших антибактеріальних агентів не є антимікобактеріальними агентами, як комбінованого препарату для одночасного, роздільного чи послідовного використання при лікуванні бактеріальної інфекції.

Фармацевтична композиція може додатково містити різні інші інгредієнти, відомі фахівцям, наприклад, змащувальну речовину, стабілізатор, буферний агент, емульгатор, агент регулювання в'язкості, поверхнево-активну речовину, консервант, смакову речовину або барвник.

Особливо краще, складають вищезгадані фармацевтичні композиції у вигляді разових дозованих форм для простоти введення та однорідності доз. Разова дозована форма в тому значенні, що використовується тут, стосується фізично дискретних одиниць, придатних для використання як разові дози, причому кожна одиниця містить попередньо визначену кількість активного інгредієнта, розраховану на створення бажаного терапевтичного ефекту, разом з потрібним фармацевтичним носієм. Прикладами таких разових дозованих форм є таблетки (включаючи таблетки з надрізом чи з покриттям), капсули, пілюлі, порошки в пакетах, облатки, супозиторії, розчини або суспензії для ін'єкцій і т.п., та їхні кратні частки. Добова доза сполуки за винаходом буде, звичайно, змінюватися у залежності від використовуваної сполуки, способу введення, бажаного лікування та бактеріального захворювання.

Іншими антибактеріальними агентами, які можуть бути скомбіновані зі сполуками формули (I), є антибактеріальні агенти, відомі фахівцям. Інші антибактеріальні агенти включають антибіотики група β-лактаму, такі як природні пеніциліни, напівсинтетичні пеніциліни, природні цефалоспорини, напівсинтетичні цефалоспорини, цефаміцини, 1-оксацефеми, клавуланові кислоти, пенеми, карбапенеми, нокардицини, монобактами; тетрацикліни, ангідротетрацикліни, антрацикліни; аміноглікозиди; нуклеозиди, такі як N-нуклеозиди, C-нуклеозиди, карбоциклічні нуклеозиди, бластицидин S; макроліди, такі як макроліди з 12-членним кільцем, макроліди з 14-членним кільцем, макроліди з 16-членним кільцем; ансаміцини; пептиди, такі як блеоміцини, граміцидини, поліміксини, бацитрацини, пептидні антибіотики з великим кільцем, що містять лактонові зв'язки, актиноміцини, амфоміцин, капреоміцин, дистаміцин, ендурацидини, мікаміцин, неокарцинонстатин, стеноміцин, біоміцин,

віргініаміцин; циклогексимід; циклосерин; варіотин; саркоміцин А; новобіоцин; гризеофульвін; хлорамфенікол; мітоміцини; фумагілін; моненсини; піролінтрин; фосфоміцин; фусідову кислоту; О-(п-гідроксифеніл)гліцин; D-фенілгліцин; енедіїни.

Конкретними антибіотиками, які можуть комбінуватися зі сполуками формули (I) за даним винаходом є, наприклад, бензилпеніцилін (калієва, прокаїнова, бензатинова солі), феноксиметилпеніцилін (калієва сіль), фенетицилін-калій, пропіцилін, карбеніцилін (динатрій, фенілнатрій, індалілінатрій), сулбеніцилін, тикарцилін-динатрій, метицилін-натрій, оксацилін-натрій, клоксацилін-натрій, диклоксацилін, флуфлоксацилін, ампіцилін, мезлоцилін, піперацилін-натрій, амоксицилін, циклацилін, гексацилін, сулбактам-натрій, талампіциліну гідрохлорид, бакампіциліну гідрохлорид, півмецилінам, цефалексин, цефаклор, цефалогліцин, цефадросил, цефарадин, цефроксадин, цефалірин-натрій, цефалотин-натрій, цефацетрил-натрій, цефсулодин-натрій, цефалоридин, цефатризин, цефоперазон-натрій, цефамандол, вефотіаму гідрохлорид, цефазолін-натрій, цефтизоксим-натрій, цефотаксим-натрій, цефменоксиму гідрохлорид, цефуросим, цефтриаксон-натрій, цефтазидим, цефокситин, цефметазол, цефотетан, латамоксеф, клавуланова кислота, іміпенем, азтреонам, тетрациклін, хлортетрацикліну гідрохлорид, деметилхлортетрациклін, окситетрациклін, метациклін, доксициклін, ролітетрациклін, міноциклін, даунорубіцину гідрохлорид, доксорубіцин, акларубіцин, канаміцинсульфат, беканаміцин, тобраміцин, гентаміцинсульфат, дибекацин, амікацин, мікрономіцин, рибостаміцин, неоміцинсульфат, паромоміцинсульфат, стрептоміцинсульфат, дигідрострептоміцин, дестоміцин А, гігломіцин В, апраміцин, сисоміцин, нетилміцинсульфат, спектиноміцину гідрохлорид, астроміцинсульфат, валідаміцин, касугаміцин, поліоксин, бластидин S, еритроміцин, еритроміцинестолат, олеандоміцинфосфат, трацетиліолеандоміцин, кітасаміцин, йосаміцин, спіраміцин, тилозин, івермектин, мідекаміцин, блеоміцинсульфат, пепломіцинсульфат, граміцидин S, поліміксин В, бацитрацин, колістинсульфат, колістинметансульфонат-натрій, енраміцин, мікаміцин, віргініаміцин, капреоміцинсульфат, біоміцин, енвіоміцин, ванкоміцин, актиноміцин D, неокарцинонстатин, бестатин, пепстатин, моненсин, ласалоцид, саліноміцин, амфотеріцин В, ністатин, натаміцин, трихоміцин, мітраміцин, лінкоміцин, кліндаміцин, кліндаміцинпальмітату гідрохлорид, флавофосфоліпол, циклосерин, пецилоцин, гризеофульвін, хлорамфенікол, хлорамфеніколпальмітат, мітоміцин С, піролінтрин, фосфоміцин, фусідова кислота, бікозаміцин, тіаmulін, сиканін.

У Таблицях 1-4 перелічені сполуки формули (I) за даним винаходом.

Для деяких сполук не було експериментально визначено абсолютну стереохімічну конфігурацію

стереогенного атома (атомів) карбону. В цих випадках стереохімічно ізомерна форма, яку виділяли першою, позначали як "А", а другу - як "В", без додаткових посилань на справжню стереохімічну конфігурацію. Однак, зазначені "А" та "В" ізомерні форми можуть бути однозначно охарактеризовані фахівцем в цій області з використанням відомих фахівцям методів, таких як, наприклад, рентгенівська дифракція.

У випадку, коли "А" та "В" є стереоізомерними сумішами, вони можуть бути далі розділені, причому відповідні виділені першими фракції позначаються "А1" і, відповідно, "В1", а другими - "А2" і, відповідно, "В2", без додаткових посилань на справжню стереохімічну конфігурацію. Однак, зазначені "А1, А2" та "В1, В2" ізомерні форми можуть бути однозначно охарактеризовані фахівцем в цій області з використанням відомих фахівцям методів, так як, наприклад, рентгенівська дифракція.

Якщо вище чи далі сполука позначена як "А" або "В", то це означає, що сполука є сумішшю двох енантіомерів. Якщо вище чи далі сполука позначена як "А1", "А2", "В1" або "В2", то це означає, що сполука є енантіомером.

Відносна конфігурація сполук за даним винаходом, вказана префіксами еритро та трео, була визначена методами:

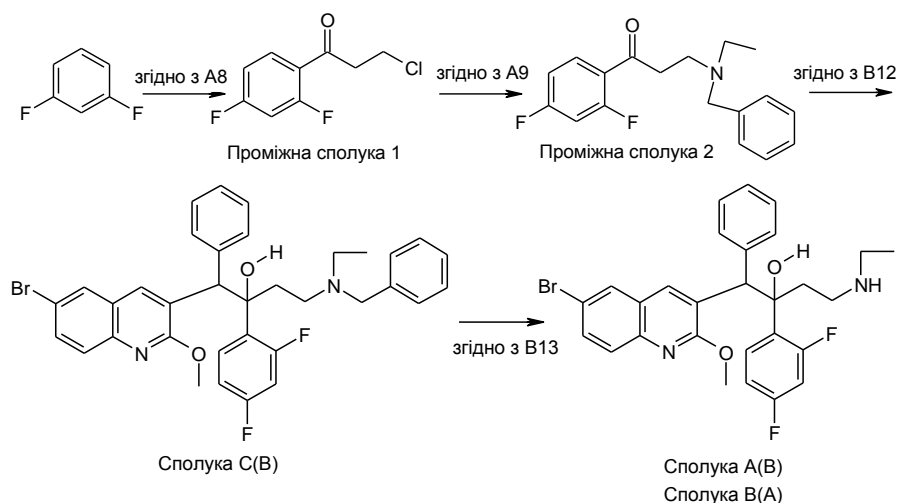
- ЯМР, на інструменті Bruker Avance 400 МГц (зразки розчиняли у $CDCl_3$), шляхом порівняння хімічних зсувів максимуму протонів для різних стереоізомерів або методом двовимірних спектрів ядерного ефекту Оверхаузера (2D NOESY);

- PX-MC (LCMS), за допомогою одноквадрупольного мас-спектрометра Applied Biosystems API 100. Зразки розчиняли в суміші ацетонітрил/метанол, впорскували в режимі проточно-ін'єкційного аналізу та аналізували при позитивному електророзбризуванні з використанням потенціалу декластеризації 40 В. Позначення еритро/трео визначали на основі піка іона $[MH]^+$, що відповідає втраті метанолу (в результаті фрагментації у джерелі електророзбризування). При утворенні цього іона, його пік на спектрі трео-сполуки більше, ніж на спектрі еритро-форми.

Сполуки за даним винаходом пронумеровані згідно з нумерацією сполук у WO 2004/011436 і можуть бути одержані методами, описаними у WO 2004/011436. Номери прикладів у наведених нижче Таблицях стосуються номерів Прикладів у WO 2004/011436, що вказують процедуру, за якою можуть бути синтезовані сполуки.

Додаткові сполуки позначені літерами.

Сполуки А, В та С були синтезовані за процедурами, описаними у WO 2004/011436. Наведена нижче схема вказує шляхи синтезу сполук А, В та С. Приклади №№ А8, А9, В12 та В13 відповідають процедурам WO 2004/011436.



Проміжну сполуку 1 за даним винаходом одержують у такий самий спосіб, як проміжну сполуку 12 у WO 2004/011436, тобто, згідно з Прикладом A8 WO 2004/011436, але починаючи з 1,3-дифторбензолу. Вихід: 57% проміжної сполуки 1 за даним винаходом.

Проміжну сполуку 2 за даним винаходом одержують у такий самий спосіб, як проміжну сполуку 14 у WO 2004/011436, тобто, згідно з Прикладом A9 WO 2004/011436, але починаючи з проміжної сполуки 1 за даним винаходом, та вводячи її в реакцію з N-етилбензиламіном. Вихід: 88% проміжної сполуки 2 за даним винаходом.

Сполуку С одержують у такий спосіб:

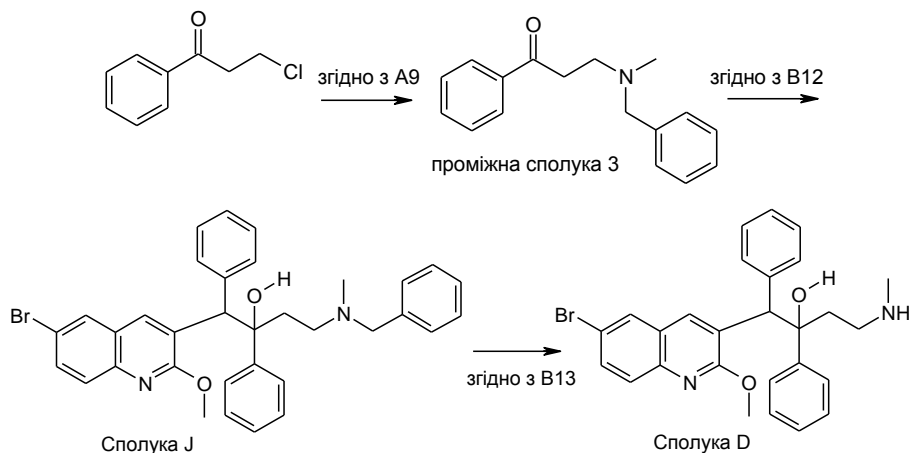
Проводять реакцію проміжної сполуки 2 за даним винаходом з проміжною сполукою 3 з WO 2004/011436 у спосіб, описаний у Прикладі В 12 WO 2004/011436. Залишок (5,4 г), одержаний у відповідності до процедури В 12, який є сумішшю діастереоізомерів, очищають хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{циклогексан}$: 60/40). Збирають дві фракції і

розчинник випарюють. Другу фракцію кристалізують з діізопропілового ефіру, одержуючи 0,83 г сполуки С (діастереоізомер В) (вихід 13%).

Сполуки А та В одержують у такий спосіб.

Залишок, одержаний у синтезі сполуки С, вводять в реакцію з 1-хлоретилхлорформіатом у спосіб, описаний в Прикладі В13 WO 2004/011436. Залишок (1,7 г), одержаний у відповідності до процедури прикладу В13, який є сумішшю діастереоізомерів, очищають хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$; 98/2/0,1) збирають дві фракції і розчинник випарюють. Фракції кристалізують окремо з діізопропілового ефіру, одержуючи 0,31 г сполуки В (діастереоізомер А) (вихід: 27%) та 0,52 г сполуки А (діастереоізомер В) (вихід: 45%).

Сполуку D одержують у відповідності до процедури, описаної у WO 2004/011436. Наведена нижче схема зображує шлях синтезу сполуки D. Приклади №№ A9, B12 та B13 відповідають процедурам WO 2004/011436.



Проміжну сполуку 3 за даним винаходом одержують у такий самий спосіб, як проміжну сполуку 14 у WO 2004/011436, тобто, згідно з Прикладом A9 WO 2004/011436, але починаючи з 3-

хлорпропіофенону. Вихід: 98% проміжної сполуки 3 за даним винаходом.

Сполуку J одержують у такий спосіб:

Проміжну сполуку 3 за даним винаходом вводять в реакцію з проміжною сполукою 3 з WO 2004/011436 у спосіб, описаний в Прикладі B12 WO 2004/011436. Одержаний залишок (4,9 г) очищають хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: CH_2Cl_2). Збирають одну фракцію і розчинник випарюють. Вихід: 1,43 г сполуки J, яка є сумішшю діастереоізомерів.

Сполуку D одержують у такий спосіб:

Сполуку J вводять в реакцію з 1-хлоретилформіатом у спосіб, описаний у Прикладі B13 WO 2004/011436. Залишок (1,2 г), одержаний у відповідності до процедури прикладу B13, очищають хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$; 95/5/0,5). Збирають дві фракції і розчинник випарюють. Другу фракцію кристалізують з діізопропілового ефіру, одержуючи 0,08 г сполуки D (діастереоізомер B) (вихід: 10%).

Сполуки E та F одержують шляхом розділення сполуки 4 (діастереоізомер B) з WO 2004/011436 на її енантіомери за такою процедурою: Кінцеву сполуку 4 WO 2004/011436 (2,5 г) розділяють на її енантіомери хроматографією на колонці (елюент: гексан/етанол 99,95/0,05; колонка: CHIRACEL OD). Збирають дві чисті фракції та їхні розчинники випаровують. Вихід: 0,5 г сполуки E (енантіомер B1) (т.пл. 180°C) та 0,12 г сполуки F (енантіомер B2) (т.пл. 175°C).

Сполуку G одержують у такий спосіб:

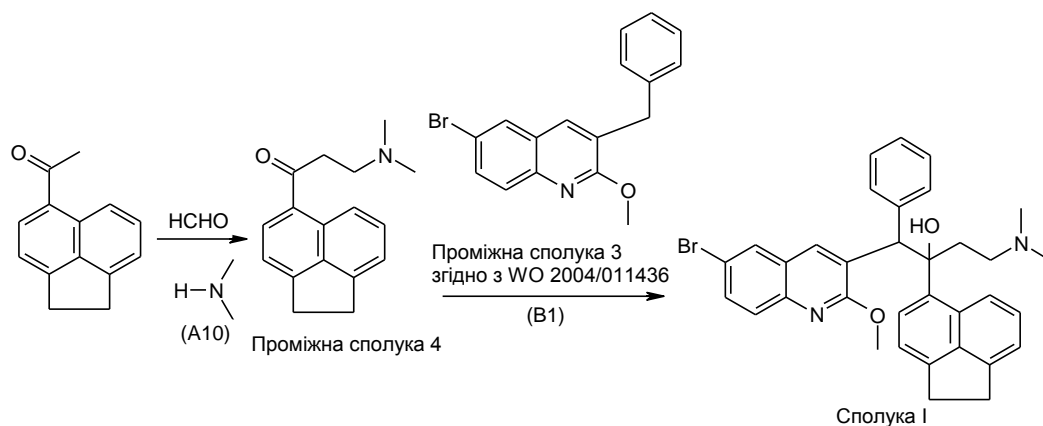
Суміш сполуки 115 з WO 2004/011436 (одержану згідно з B15 WO 2004/011436) (0,00028 моль), циклічного складного ефіру піридин-3-

боронової кислоти та 1,3-пропандіолу (0,00055 моль), $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph}_3)]_4$ (0,00003 моль) та Na_2CO_3 2M (0,0011 моль) в диметоксietані (4 мл) перемішують при 90°C протягом 1,5 годин, потім виливають в H_2O та екстрагують CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлюють, осушають (MgSO_4), фільтрують і розчинник випарюють. Залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5; 5 мкм). Чисті фракції збирають і розчинник випарюють. Вихід: 0,09 г сполуки G (60%) (т.пл. 201°C).

Сполуку H одержують у такий спосіб:

Суміш сполуки 15 з WO 2004/011436 (одержаної згідно з B7 WO 2004/011436) (0,0009 моль), 2-фуранборонової кислоти (0,0018 моль), $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph}_3)]_4$ (0,00009 моль) та Na_2CO_3 2M (0,0036 моль) в диметоксietані (10 мл) перемішують при 90°C протягом 6 годин, потім виливають в H_2O та екстрагують CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлюють, осушають (MgSO_4), фільтрують і розчинник випарюють. Залишок (0,57 г) очищають хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0,1; 10 мкм). Чисті фракції збирають і розчинник випарюють, одержуючи 0,23 г залишку. Цю фракцію кристалізують з діізопропілового ефіру/ацетонітрилу. Осад збирають на фільтрі та висушують. Вихід: 0,071 г сполуки H (15%) (т.пл. 215°C).

Сполуку I одержують згідно з процедурами, описаними у WO 2004/011436. Наведена нижче схема зображує шлях синтезу сполуки I. Приклади №№ A 10 та B1 відповідають процедурам WO 2004/011436.



Суміш комерційно доступного 5-ацетил-1,2-дигідроаценафтілену (0,0407 моль) та диметиламіну гідрохлориду (0,0858 моль) в параформальдегіді (37% у воді, 4 мл), $\text{HCl}/\text{ізо-PrOH}$ (1 мл) та етанолі (100 мл) перемішують та нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником протягом 48 годин. Розчинник випаровують. Залишок розводять у $\text{H}_2\text{O}/\text{HCl}$ 3N/ CH_2Cl_2 . Водний шар підлюговують та екстрагують CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлюють, осушають (MgSO_4), фільтрують і розчинник випарюють. Залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,2; 15-40 мкм). Чисті

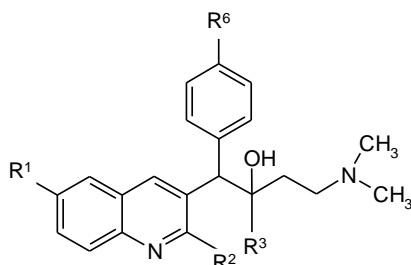
фракції збирають і розчинник випарюють. Вихід: 4,9 г проміжної сполуки 4 (48 %).

$n\text{-BuLi}$ 1,6M (0,0102 моль) додають по краплях при -20°C до розчину діізопропіламіну (0,0091 моль) в тетрагідрофурані (15 мл) під потоком N_2 . Суміш перемішують при -20°C протягом 20 хвилин, потім охолоджують до -70°C . Додають по краплях розчин проміжної сполуки 3 з WO 2004/011436 (0,0091 моль) в тетрагідрофурані (10 мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 2 годин. Додають по краплях розчин проміжної сполуки 4 за даним винаходом (0,01 моль) в тетрагідрофурані (20 мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 3 годин, виливають в льодяну воду та екстрагують EtOAc .

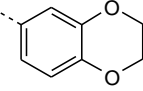
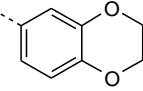

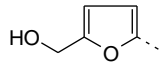
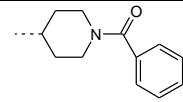
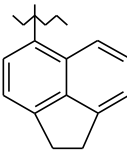
Органічний шар відокремлюють, осушають (MgSO_4), фільтрують і розчинник випарюють. Залишок (6,5 г) очищають хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0,2; 15-40 мкм). Збирають дві фракції і роз-

чинник випарюють. Вихід: 0,96 г F1, 0,72 г F2. F1 кристалізують з діетилового ефіру. Осад збирають на фільтрі та висушують. Вихід: 0,87 г сполуки 1(17%).

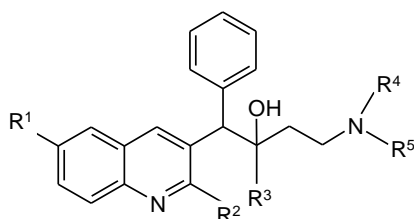
Таблиця 1



| Сп. № | Пр. № | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁶ | Стереохімія та точки плавлення |
|-------|-------|----------------|----------------------------------|-----------------|----------------|--|
| 41 | B1 | H | OCH ₃ | феніл | H | (B); 160°C |
| 206 | B7 | Br | OCH ₃ | 1-нафтил | F | (B) суміш 2 енантіомерів еритро/син, 213°C |
| 31 | B1 | Cl | OCH ₃ | феніл | H | (B) суміш 2 енантіомерів еритро/син, 181°C |
| 26 | B1 | феніл | OCH ₃ | феніл | H | (A) суміш 2 енантіомерів трео/анти, 174°C |
| 27 | B1 | феніл | OCH ₃ | феніл | H | (B); 192°C |
| 32 | B1 | Br | SCH ₃ | феніл | H | (A); 208°C |
| 33 | B1 | Br | SCH ₃ | феніл | H | (B) суміш 2 енантіомерів еритро/син, 196°C |
| 109 | B9 | Br | OCH ₃ | 3-фторфеніл | H | (A2); 156°C |
| 39 | B9 | Br | OCH ₃ | 3-фторфеніл | H | (B) суміш 2 енантіомерів еритро/син, 207°C |
| 36 | B1 | Br | OCH ₃ | феніл | Cl | (A) суміш 2 енантіомерів еритро/син, 197°C |
| 14 | B7 | Br | OCH ₃ | 1-нафтил | H | (A); 210°C |
| 15 | B7 | Br | OCH ₃ | 1-нафтил | H | (B); 244°C |
| 46 | B7 | Br | OCH ₃ | 2-нафтил | H | (B) суміш 2 енантіомерів еритро/син, 162°C |
| 4 | B1 | Br | OCH ₃ | феніл | H | (B); 190°C |
| 174 | B9 | | OCH ₃ | 3-фторфеніл | H | (A); 159°C |
| 24 | B1 | Br | OCH ₃ | 3-тієніл | H | (A); 162°C |
| 5 | B2 | Br | OCH ₂ CH ₃ | феніл | H | (A); 162°C |
| 38 | B9 | Br | OCH ₃ | 3-фторфеніл | H | (A); 198°C |
| 69 | B1 | Br | OCH ₃ | 2-фторфеніл | H | (A); масляниста рідина |
| 70 | B1 | Br | OCH ₃ | 2-фторфеніл | H | (B); масляниста рідина |
| 16 | B1 | Br | OCH ₃ | 4-хлорфеніл | H | (A); 200°C |
| 17 | B1 | Br | OCH ₃ | 4-хлорфеніл | H | (B); 190°C |
| 67 | B8 | Br | OCH ₃ | 2,5-дифторфеніл | H | (A); 60°C |
| 116 | B15 | Br | OCH ₃ | 3,5-дифторфеніл | H | (B); 224°C |
| 159 | B8 | Br | OCH ₃ | 2,5-дифторфеніл | H | (A1); 208°C |
| 160 | B8 | Br | OCH ₃ | 2,5-дифторфеніл | H | (A2); 167°C |
| 113 | B14 | Br | OCH ₃ | 2,3-дифторфеніл | H | (A); 128°C |
| 196 | B15 | Br | OCH ₃ | 3,4-дифторфеніл | H | (B); 184°C |
| 76 | B1 | Br | OCH ₃ | | H | (B); 130°C |

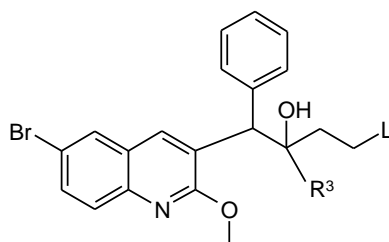
| Сп.№ | Пр.№ | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁶ | Стереохімія та точки плавлення |
|------|------|---|---|---|-----------------|--|
| 84 | B1 | Феніл | OCH ₃ | 1-нафтил | H | (A); 248°C |
| 45 | B7 | Br | OCH ₃ | 2-нафтил | H | (A); 262°C |
| 77 | B1 | Br | OCH ₃ |  | H | (A); 202°C |
| 78 | B1 | Br | OCH ₃ |  | H | (B); 202°C |
| 165 | B9 | Br |  | 3-фторфеніл | H | (B); масляниста рідина |
| 72 | B1 | Br | OCH ₃ | 1-нафтил | CH ₃ | (B); 178°C |
| 212 | B7 |  | OCH ₃ | 1-нафтил | H | (B); 220°C |
| 163 | B7 | Br | OCH ₃ | 6-метокси-2-нафтил | H | (B); 206°C |
| 73 | B1 | Br | OCH ₃ | 1-нафтил | Cl | (B); 174°C |
| 201 | B1 | Br | OCH ₃ |  | H | (A); 214°C |
| 30 | B1 | Cl | OCH ₃ | феніл | H | (A); 170°C |
| 21 | B1 | Br | OCH ₃ | 2-тієніл | H | (B); 176°C |
| 25 | B1 | Br | OCH ₃ | 3-тієніл | H | (B); 160°C |
| 20 | B1 | Br | OCH ₃ | 2-тієніл | H | (A); 96°C |
| 6 | B2 | Br | OCH ₂ CH ₃ | феніл | H | (B); 74°C |
| 108 | B9 | Br | OCH ₃ | 3-фторфеніл | H | (A1); 160°C |
| 37 | B1 | Br | OCH ₃ | феніл | Cl | (B); 221°C |
| 13 | B7 | Br | OCH ₃ | 1-нафтил | H | (A2) енантіомер трео/анти; (1S,2R); 120°C |
| 130 | B7 | Br | OCH ₃ | 5-бром-2-нафтил | H | (B); 220°C |
| G | | 3-піридил | OCH ₃ | 3,5-дифторфеніл | H | (A) суміш 2 енантіомерів трео/анти; 201°C |
| H | | 2-фураніл | OCH ₃ | 1-нафтил | H | (B) суміш 2 енантіомерів еритро/син; 215°C |
| I | | Br | OCH ₃ |  | H | (A) суміш 2 енантіомерів трео/анти; >260°C |
| F | B1 | Br | OCH ₃ | феніл | H | (B2) енантіомер еритро/син; 175°C |
| E | B1 | Br | OCH ₃ | феніл | H | (B1) енантіомер еритро/син; 180°C |

Таблиця 2

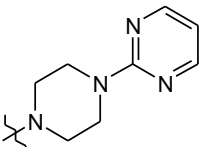




| Сп. № | Пр. № | R¹ | R² | R³ | R⁴ | R⁵ | Фізичні дані (сіль/точки плавлення) та стереохімія |
|-------|-------|----|------|-------|--------|--------|--|
| 44 | B4 | Br | OCH₃ | феніл | H | H | (A) суміш 2 енантіомерів трео/анти; 190°C |
| 19 | B1 | Br | OCH₃ | феніл | CH₂CH₃ | CH₂CH₃ | етандіоат (2:3), (B); 150°C |
| 18 | B1 | Br | OCH₃ | феніл | CH₂CH₃ | CH₂CH₃ | етандіоат (2:3); (A); 230°C |

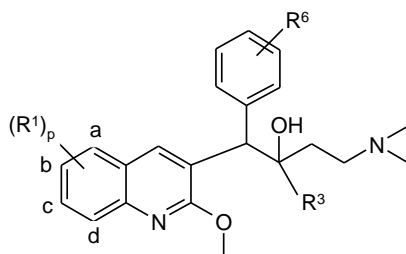
Таблиця 3



| Сп. № | Пр. № | R³ | L | Стереохімія та точки плавлення |
|-------|-------|-----------------|------------------------|--|
| 50 | B1 | феніл | 1-імідазоліл | (B); 230°C |
| 137 | B7 | 2-нафтил | 4-метилпіразиніл | (B); 232°C |
| 154 | B7 | 6-бром-2-нафтил | 4-метилпіперазиніл | (B); 254°C |
| 49 | B1 | феніл | 1-імідазоліл | (A); 216°C |
| 136 | B7 | 2-нафтил | 4-метилпіразиніл | (A); 188°C |
| 48 | B1 | феніл | 1-піперидиніл | (B); 210°C |
| 55 | B1 | феніл | тіоморфолініл | (A); масляниста рідина |
| 171 | B7 | 2-нафтил | 1-піролідиніл | (B); 218°C |
| 129 | B1 | 2-нафтил | 1-піперидиніл | (B); 212°C |
| 149 | B7 | 1-нафтил | 4-метилпіразиніл | (B); 232°C |
| 166 | B7 | 6-бром-2-нафтил | 1-піперидиніл | (B); 218°C |
| 151 | B7 | 3-бром-1-нафтил | 4-метилпіперазиніл | (A); 178°C |
| 53 | B1 | феніл | 1-(1,2,4-триазоліл) | (A); 180°C |
| 47 | B1 | феніл | 1-піперидиніл | (A); 190°C |
| 51 | B1 | феніл | 1-(4-метил)піперазиніл | (A); 150°C |
| 170 | B7 | 2-нафтил | 1-піролідиніл | (A); 238°C |
| 128 | B1 | 2-нафтил | 1-піперидиніл | (A); 254°C |
| 145 | B7 | 1-нафтил | 1-піперидиніл | (A); 212°C |
| 139 | B7 | 2-нафтил | морфолініл | (A); 258°C |
| 140 | B7 | 2-нафтил | морфолініл | (B); 214°C |
| 155 | B7 | 6-бром-2-нафтил | 1-піперидиніл | (A); 224°C |
| A | B13 | 2,4-дифторфеніл | NH(CH₂CH₃) | (B) суміш 2 енантіомерів еритро/син; 171°C |
| B | B13 | 2,4-дифторфеніл | NH(CH₂CH₃) | (A) суміш 2 енантіомерів трео/анти |
| C | B12 | 2,4-дифторфеніл | N(CH₂CH₃)(CH₂-феніл) | (B) суміш 2 енантіомерів еритро/син |
| D | B13 | феніл | NH(CH₃) | (B) суміш 2 енантіомерів еритро/син; 197°C |

| Сп. № | Пр. № | R ³ | L | Стереохімія та точки плавлення |
|-------|-------|----------------|---|--------------------------------|
| 209 | B7 | 2-нафтил |  | (B); 198°C |
| 58 | B6 | феніл |  | (A); 208°C |
| 11 | B6 | феніл |  | (B); 208°C |

Таблиця 4



| Сп. № | Пр. № | R ¹ | | | | R ³ | R ⁶ | Стереохімія та точки плавлення |
|-------|-------|----------------|-----------------|-----------------|---|-----------------|--|--------------------------------|
| | | a | b | c | d | | | |
| 215 | B9 | H | Br | CH ₃ | H | 3-фторфеніл | H | (A); 197°C |
| 226 | B7 | H | Br | CH ₃ | H | 1-нафтил | H | (B); 208°C |
| 229 | B7 | H | CH ₃ | CH ₃ | H | 1-нафтил | H | (A), 238°C |
| 227 | B15 | H | Br | CH ₃ | H | 3,5-дифторфеніл | H | (A), 195°C |
| 223 | B7 | H | Br | H | H | 1-нафтил |  | (B), 205°C |

Аналітичні методи

Масу деяких сполук визначали методом LCMS (рідинна хроматографія, спряжена з мас-спектрометрією). Використана методика описана нижче. Дані зібрані у таблиці 5 нижче.

Метод LCMS

Аналіз методом LCMS проводили (позитивна іонізація електророзбризуванням, сканування від 100 до 900 атомних одиниць маси (amu)) на колонці Kromasil C18 (Interchim, Montlucon, FR; 5 мкм, 4,6×150 мм) з об'ємною витратою 1 мл/хвилину. Використовували дві рухомі фази (рухома фаза А: 30% 6,5 мМ ацетат амонію +40% ацетонітрил +30% мурашина кислота (2 мл/л); рухома фаза В: 100% ацетонітрил) зі створенням градієнта від 100% А протягом 1 хвилини до 100% В за 4 хвилини, 100% В протягом 5 хвилин до 100% А за 3 хвилини, та повторного врівноважування з 100% А протягом 2 хвилин.

Таблиця 5

Вихідний пік LCMS

| Сполука № | Вихідний пік LCMS (MH ⁺) |
|-----------|--------------------------------------|
| A | 541 |
| B | 541 |
| C | 631 |

Фармакологічні приклади

Приготування бактеріальних суспензій для випробувань на сприйнятливість:

Бактерій, що використовувалися для цих досліджень, вирощували протягом ночі у колбах, що містять 100 мл бульйону Мюллера-Хінтона (Becton Dickinson - кат. № 275730) у стерильній деіонізованій воді, зі струшуванням, при 37°C. Маточний розчин (0,5 мл/пробірку) зберігають при -70°C до використання. Титрування бактерій проводять на мікротитрувальних планшетах для визначення TCID₅₀, де TCID₅₀ позначає розведення, при якому спостерігається бактеріальний ріст у 50% інокульованих культур.

Загалом, для випробувань на сприйнятливість використовували кількість інокуляту приблизно 100 TCID₅₀.

Випробування на сприйнятливості до антибактеріальних засобів: Визначення IC₉₀.

Аналіз на мікротитрувальних планшетах

Плоскодонні стерильні 96-лункові пластикові мікротитрувальні планшети заповнюють 180 мкл стерильної деіонізованої води з добавкою 0,25% бичачого сироваточного альбуміну (BSA). Потім в колонку 2 додають маточні розчини (7,8× кінцева тестова концентрація) сполук в об'ємі 45 мл. Серійні п'ятикратні розведення (45 мл в 180 мл) виконують безпосередньо на мікротитрувальних планшетах з колонки 2 до колонки 11 включно. Кожен мікротитрувальний планшет включає необроблені контрольні зразки з інокулятом (колонка 1) та без нього (колонка 12). В залежності від типу бактерій, в ряди з А до Н, за винятком колонки 12, додають приблизно 10-60 КУО (CFU) на лунку бактеріального інокуляту (100 TCID₅₀), в об'ємі 100 мл 2,8× бульйонного середовища Мюллера-Хінтона. Такий саме об'єм бульйонного середовища без інокуляту додають в колонку 12 в рядах А-Н. Культури інкубують при 37°C протягом 24 годин в нормальній атмосфері (інкубатор з відкритим повітряним клапаном та безперервною вентиляцією). Наприкінці інкубування, через один день після інокуляції, бактеріальний ріст кількісно визначають флуориметрично. Потім додають ресазурин (0,6 мг/мл) в об'ємі 20 мл до всіх лунок через 3 години після інокуляції, і планшети повторно інкубують протягом ночі. Зміна кольору з синього на рожевий вказує на ріст бактерій. Флуоресценцію зчитують за допомогою автоматичного флуориметра (Cytofluor Biosearch) на довжині хвилі збудження 530 нм і довжині хвилі випромінювання 590 нм. % інгібування росту, забезпечуваний сполуками, обчислюють згідно зі стандартними методами. Величина IC₉₀ (виражена в мг/мл) визначається як 90% інгібуюча концентрація бактеріального росту. Результати наведені у Таблиці 6.

Метод розведення на агарі

Значення MIC₉₉ (мінімальна концентрація, яка забезпечує 99% інгібування росту бактерій) можуть бути визначені за допомогою стандартного методу розведення на агарі згідно зі стандартами Національного комітету стандартів для клінічних лабораторій (NCCLS)*, у якому використовуване середовище включає агар Мюллера-Хінтона.

* Інститут стандартів клінічних лабораторій (Clinical laboratory standard institute). 2005. Методи випробувань на сприйнятливості до антимікробних засобів для бактерій з аеробним ростом: затверджений стандарт - шоста редакція (Methods for dilution Antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grows Aerobically: approved standard - sixth edition).

Аналіз на визначення часу знищення

Бактерицидна чи бактериостатична активність сполук може бути визначена шляхом проведення аналізів з визначення часу зниження з викорис-

танням методу мікророзведення бульйону*. При проведенні аналізу на час знищення *Staphylococcus aureus* та метицилін-резистентного *S. aureus* (MRSA), вихідний інокулят *S. aureus* та MRSA містить 10⁶ КУО/мл в бульйоні Мюллера-Хінтона. Антибактеріальні сполуки використовуються в концентрації від 0,1 до 10 мінімальних інгібуючих концентрацій (MIC) (тобто, IC₉₀, визначеної аналізом на мікротитрувальних планшетах). Лунки без доданого антибактеріального агента використовуються як контроль росту культури. Планшети з мікроорганізмом та досліджуваними сполуками інкубують при 37°C. Через 0, 4, 24 та 48 год. після інокуляції відбирають зразки для визначення числа життєздатних мікроорганізмів методом серійного розведення (від 10⁻¹ до 10⁻⁶) в стерильному фосфатно-сольовому буфері (PBS) з висюванням (200 мкл) на агар Мюллера-Хінтона. Планшети інкубують при 37°C протягом 24 год. і визначають число колоній. Криві зниження можуть бути побудовані як графік залежності log₁₀ КУО на мл від часу. Бактерицидний ефект звичайно визначають як 3-log₁₀ зменшення числа КУО на мл порівняно з необробленим інокулятом. Ефект потенційного перенесення лікарських засобів усувають за допомогою серійного розведення та підрахунку колоній при найбільшому розведенні, використовуюваному для висювання.

* Zurenko, G.E. et al. In vitro activities of U-100592 та U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. Antimicrob. Agents Chemother. 40, 839-845 (1996).

Визначення рівнів клітинного АТФ

Для аналізу змін концентрації загального клітинного АТФ (за допомогою набору ATP Bioluminescence Kit, Roche), проводили аналіз шляхом вирощування маточної культури *S. aureus* (ATCC29213) в колбах зі 100 мл середовища Мюллера-Хінтона та інкубації в інкубаторі-струшувачі протягом 24 год. при 37°C (300 об./хв.). Вимірюють оптичну густину на 405 нм OD₄₀₅ та обчислюють КУО/мл. Розводять культури до 1×10⁶ КУО/мл (кінцева концентрація для вимірів АТФ: 1×10⁵ КУО/100 мкл на лунку) та додають досліджувану сполуку в кількості від 0,1 до 10 MIC (тобто, IC₉₀, визначеної шляхом аналізу на мікротитрувальних планшетах). Інкубують ці пробірки протягом 0,30 та 60 хвилин при 300 об./хв. та 37°C. Використовують 0,6 мл бактеріальної суспензії з пробірок з ковпачком та переносять в нові пробірки епендорфа на 2 мл. Додають 0,6 мл реагенту клітинного лізату (набір Roche), перемішують на вихровій мішалці при максимальній швидкості та інкубують протягом 5 хвилин при кімнатній температурі. Охолоджують на льоді. Дають люмінометру нагрітись до 30°C (Luminoskan Ascent Labsystems з інжектором). Заповнюють одну колонку (= 6 лунок) 100 мкл одного й того самого зразка. Додають 100 мкл реагенту люциферази до кожної лунки за допомогою системи інжектора. Вимірюють люмінесценцію протягом 1 с.

Таблиця 6

Значення IC₉₀ (мкг/мл), визначені шляхом аналізу на мікротитрувальних планшетах

| Сп, № | IC ₉₀ (мкг/мл) | | | | | | | | | | | | |
|----------|---------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | BSU 43639 | ECO 25922 | EFA 14506 | EFA 29212 | LMO 49594 | PAE 27853 | SMU 33402 | SPN 6305 | SPY 8668 | STA 43300 | STA 25923 | STA 29213 | STA RMETH |
| A | | | | | | | 10,8 | 1,1 | 10,8 | | 10,8 | 12,1 | |
| 50 | 10,5 | | | 10,5 | 23,6 | | 21,0 | | 26,5 | | | 26,5 | 10,5 |
| 41 | | | | | 17,0 | | | | | | | | |
| F | | | | | | | 22,6 | 25,3 | 22,6 | | | | |
| 206 | | | | | | | | 12,8 | | | | | |
| 31 | 10,3 | | | 4,6 | 4,1 | 10,3 | 10,3 | 5,2 | 1,8 | 11,6 | | | |
| 44 | 7,6 | | | | | | | | | | 7,6 | | |
| 26 | 10,0 | | | 4,5 | 4,5 | 2,0 | 11,3 | 5,6 | 2,5 | 11,3 | 8,9 | | |
| 27 | 10,0 | | | | 8,9 | | | 12,6 | | | | | |
| E | 12,7 | | | 11,3 | 7,1 | 10,1 | 10,1 | 5,7 | 5,1 | 12,7 | | | |
| 32 | | 11,7 | | 4,6 | 4,6 | 10,4 | 4,6 | 13,1 | 4,6 | 13,1 | 9,3 | | 13,1 |
| 33 | 10,4 | | 11,7 | 4,6 | 2,3 | 11,7 | 10,4 | 5,9 | 2,6 | 5,9 | 13,1 | | |
| 109 | | | | 11,7 | 9,3 | 11,7 | | 13,1 | 13,1 | 13,1 | 10,4 | | |
| 39 | | | | 10,4 | 4,7 | 10,4 | 11,7 | 5,9 | 1,9 | 13,1 | 10,4 | | |
| 137 | | | | | | 21,2 | | 23,8 | | | 8,4 | | 21,2 |
| 36 | 24,1 | | | 4,8 | 5,4 | 4,8 | 3,8 | 2,7 | 0,4 | 4,8 | | | |
| 14 | 11,1 | | 9,9 | 5,0 | 2,5 | 5,0 | 12,4 | 6,2 | 2,8 | 5,6 | 9,9 | | 14,0 |
| 15 | 24,8 | | 24,8 | 5,0 | 2,5 | 12,4 | 12,4 | 6,2 | 2,2 | 5,0 | | | |
| 46 | | | | 5,0 | 2,8 | 5,0 | 5,6 | 2,8 | 0,6 | 5,6 | | | |
| 154 | 10,9 | | | 27,4 | 27,4 | | | | 27,4 | | 13,8 | | 24,5 |
| 4 | | | | | | | | 12,7 | | | | | |
| 174 | | | | | 10,2 | | | | | | | | |
| 175 | | | | | 10,2 | | | 12,8 | | | | | |
| 24 | | | | | | | | 10,2 | | | | | |
| 5 | | | | | | | 10,4 | | | | | | |
| 38 | | | | | 10,4 | | | | | | | | |
| 69 | | | | | 10,4 | 10,4 | | 13,1 | | | | | |
| 70 | | | | | 10,4 | | | 13,1 | | | | | |
| 49 | | | | | 10,5 | | 10,5 | 13,3 | 10,5 | | 5,9 | | 11,8 |
| 136 | 10,6 | | | 10,6 | 10,6 | | | | | | | | |
| 19 | | | | | | | | 13,4 | | | | | |
| 215 | | | | | 10,7 | | | | | | | | |
| G | 13,6 | | | 10,8 | 10,8 | | | | | | | | |
| 16 | | | | | | 13,6 | | | | | | | |
| 17 | | | | | 10,8 | | | 0,5 | | | | | |
| 67 | | | | | 10,8 | | | 13,6 | | | | | |
| 116 | | | | | 10,8 | | | | | | | | |
| 110 | | | | | 10,8 | | | 13,6 | | | | | |
| 111 | | | | | 10,8 | | | | | | | | |
| 113 | | | | | 10,8 | | | 13,6 | | | | | |
| 196 | | | | | | | 10,8 | | | | | | |
| B | | | | | | | | | | | 8,6 | | |
| H | | | | | 13,6 | | | 13,6 | | | | | |
| 48 | | | | | 10,9 | 10,9 | 10,9 | 13,7 | 13,7 | | | | |
| 76 | | | | | 11,0 | 11,0 | | | | | | | |

| IC ₉₀ (МКГ/МЛ) | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|-------|-------|-------|-------|
| Сп, № | B SU | ECO | EFA | EFA | LMO | PAE | SMU | SPN | SPY | STA | STA | STA | STA |
| | 43639 | 25922 | 14506 | 29212 | 49594 | 27853 | 33402 | 6305 | 8668 | 43300 | 25923 | 29213 | RMETH |
| 84 | | | | | 11,0 | | 11,0 | 7,0 | 11,0 | | | | |
| 45 | 11,1 | | 12,4 | | | | | | | | | | |
| 77 | | | | | | 11,2 | | 14,2 | | | | | |
| 78 | | | | | | | 11,2 | 11,2 | 11,2 | | | | |
| 55 | | | | | | | | 0,6 | | | | | |
| 165 | | | | | | | 14,3 | 14,3 | 11,3 | | | | |
| 72 | | | | | | | 9,0 | 14,3 | 11,4 | | | | |
| 226 | | | | | | | | 14,3 | | | | | |
| 212 | 11,4 | | | | | | | | | | | | |
| 171 | | | | | | | | | 11,6 | | | | |
| 163 | | | | | | | | 14,7 | | | | | |
| 73 | | | | | | | 11,8 | | 14,8 | | | | |
| 129 | | | | | | | 11,9 | 15,0 | 11,9 | | | | |
| 149 | | | | | 12,2 | | | | | | | | |
| 201 | 12,3 | | | 12,3 | 12,3 | 12,3 | | | | | | | |
| C | | | | | | | | 15,9 | | | | | |
| 18 | | | | 13,3 | 13,3 | | | 0,7 | | | | | |
| 166 | | | | | | | | 16,9 | | | | | |
| 151 | | | 15,4 | | | | | | | | | | 15,4 |
| 30 | | | | 10,3 | 10,3 | 9,2 | 10,3 | 5,2 | 10,3 | | | | |
| D | | | | | | | | 4,9 | | | | | |
| 229 | | | | | | | 22,5 | 5,0 | | | | | |
| 21 | | | | 11,5 | 4,6 | | 11,5 | 12,8 | | 12,8 | | | |
| 25 | | | | 11,5 | 11,5 | | 11,5 | 12,8 | 4,1 | 12,8 | | | |
| 20 | | | | | | | | 2,6 | | | | | |
| 6 | | | | 11,6 | 11,6 | 11,6 | 4,6 | 13,0 | 4,6 | | | | |
| 108 | | | | | | | | 13,1 | | | | | |
| 53 | | | | | | | | 5,9 | | | | | |
| 37 | | | | | | | | 12,1 | | | | | |
| 47 | | | | | | | | 6,9 | | | | | |
| 227 | | | | | | | | 5,0 | | | | | |
| 13 | 11,1 | | 11,1 | 8,8 | 11,1 | 2,2 | 3,5 | 2,8 | 8,8 | 11,1 | 11,1 | | |
| 51 | 28,1 | | | 25,0 | 25,0 | | | 5,6 | | | | | |
| I | | | | | | | | 11,6 | | | | | |
| 170 | | | | | | | | 26,0 | | | | | |
| 128 | | | | | 9,4 | | | | | | | | |
| 145 | | | 23,7 | | | | | 9,4 | | | | | |
| 139 | | | | | | | 18,9 | 26,7 | | | | | |
| 140 | | | | | | | 9,5 | | | | | | |
| 223 | | | | | | | 5,4 | 13,6 | 5,4 | | | | |
| 130 | | | | | | | 10,1 | | | | | | |
| 155 | | | 26,9 | | | | | | | | | | |
| 209 | | | | | | | | 15,1 | | | | | |
| 58 | | | | | | | 5,9 | | 8,3 | | | | |
| 11 | | | | | 11,7 | | 10,4 | | 11,7 | | | | |

BSU 43639 позначає *Bacillus subtilis* (ATCC43639); ECO 25922 позначає *Escherichia coli* (ATCC25922); EFA 14506 позначає *Enterococcus faecalis* (ATCC14506); EFA 29212 позначає *Enterococcus faecalis* (ATCC29212); LMO 49594 позначає *Listeria monocytogenes* (ATCC49594); PAE 27853 позначає *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC27853); SMU 33402 позначає *Streptococcus mutans* (ATCC33402); SPN 6305 позначає *Streptococcus pneumoniae* (ATCC6305); SPY 8668 позначає *Streptococcus*

pyogenes (ATCC8668); STA 43300 позначає *Staphylococcus aureus* (ATCC43300); STA 25923 позначає *Staphylococcus aureus* (ATCC25923); STA 29213 позначає *Staphylococcus aureus* (ATCC29213); STA RMETH позначає метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus* (MRSA) (клінічний ізолят з Університету Антверпена). ATCC позначає Американську колекцію типових культур (American type tissue culture).

