



УКРАЇНА

(19) UA (11) 88701 (13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 31/4353

A61P 31/04 (2007.01)

C07D 215/227 (2007.01)

C07D 215/36 (2007.01)

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

(54) ПОХІДНІ ХІНОЛІНУ ЯК АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ АГЕНТИ

1

(21) а200714928

(22) 26.06.2006

(24) 10.11.2009

(86) PCT/EP2006/063552, 26.06.2006

(31) 05105755.2

(32) 28.06.2005

(33) EP

(46) 10.11.2009, Бюл.№ 21, 2009 р.

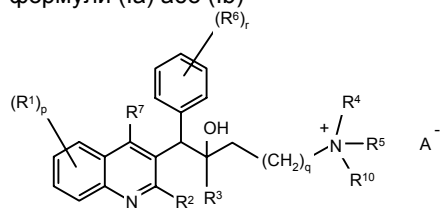
(72) АНДРІЄС КОНРААД ЙОЗЕФ ЛОДЕВІЙК МАР-  
СЕЛЬ, BE, КУЛ АНІЛ, IN/BE, ЛАНКУА ДАВІД ФРЕ-  
НСІС АЛЕН, FR, МОТТ МАГАЛІ МАДЛЕН СІМОН,  
FR, ЖИЛЬМОН ЖЕРОМ ЕМІЛЬ ЖОРЖ, FR

(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., BE

(56) WO 2004011436 A 05.02.2004

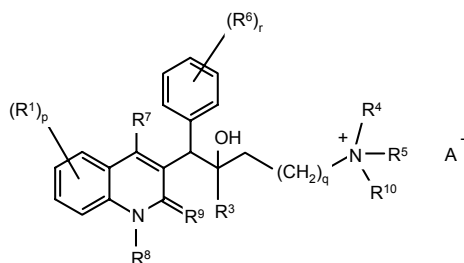
HELWIG, BURGHARD: "Moderne Arzneimittel" 1980,  
WISSENSCHAFTLICHE VERLAGSGESELLSCHAFT  
, STUTTGART, XP002359316 page 395ANDRIES, KOEN ET AL.: SCIENCE, vol. 307, 14  
January 2005 (2005-01-14), pages 223-227,  
XP002358962 cited in the applicationDESAI P K ET AL: "QUINOLINE DERIVATIVES AS  
ANTITUBERCULAR/ANTIBACTERIAL AGENTS"  
INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, JODHPUR, IN,  
vol. 35B, no. 8, August 1996 (1996-08), pages 871-  
873, XP000944820

WO 2005117875 A 15.12.2005

(57) 1. Застосування сполуки для одержання лі-  
карського засобу для лікування бактеріальної ін-  
фекції, причому зазначена сполука є сполукою  
формули (Ia) або (Ib)

(Ia),

2



(Ib),

її N-оксидом, її таутомерною формою або її сте-  
реохімічно ізомерною формою,

в яких

А<sup>-</sup> являє собою фармацевтично прийнятний проти-  
іон:R<sup>1</sup> являє собою водень, галоген, галогеналкіл,  
ціано, гідрокси, Ar, Het, алкіл, алкілокси, алкілтіо,  
алкілоксіалкіл, алкілтіоалкіл, Ar-алкіл або  
ді(Ar)алкіл;

р означає ціле число, рівне 1, 2, 3 або 4;

R<sup>2</sup> являє собою водень, гідрокси, меркапто, алкі-  
локси, алкілоксіалкілокси, алкілтіо, моно абоді(алкіл)аміно або радикал формули  
якій Y являє собою CH<sub>2</sub>, O, S, NH або N-алкіл;R<sup>3</sup> являє собою алкіл, Ar, Ar-алкіл, Het або Het-  
алкіл:

q означає ціле число, рівне нулю, 1, 2, 3 або 4:

R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup>, кожен незалежно, являє собою алкіл або  
бензил;R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup>, разом та включаючи 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,  
придазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазиніл,  
морфолініл та тіоморфолініл, причому кожне із  
зазначених кілець може бути заміщене алкілом,  
галогеном, галогеналкілом, гідрокси, алкілокси,  
аміно, моно- або діалкіламіно, алкілтіо, алкілоксіа-  
лкілом, алкілтіоалкілом, Ar-алкілом або піримідині-  
лом;

(13) C2

(11) 88701

(19) UA

$R^6$  являє собою водень, галоген, галоген алкіл, гідрокси,  $Ag$ , алкіл, алкілокси, алкілтіо, алкілоксиалкіл, алкілтіоалкіл,  $Ag$ -алкіл або  $di(Ag)$ алкіл; або два сусідні радикали  $R^6$  можуть разом утворювати двовалентний радикал формули  $-CH=CH-CH=CH-$ ;  $r$  означає ціле число, рівне 1, 2, 3, 4 або 5;

$R^7$  являє собою водень, алкіл,  $Ag$  або  $Het$ ;

$R^8$  являє собою водень або алкіл;

$R^9$  являє собою оксо; або

$R^8$  та  $R^9$  разом утворюють радикал  $-CH=CH-N-$ ;

$R^{10}$  являє собою алкіл, алкілкарбоніл,  $Ag$ ,  $Ag$ -алкіл,  $Ag$ -карбоніл,  $Het^1$ -алкіл або  $Het^1$ -карбоніл;

алкіл являє собою прямий або розгалужений насичений вуглеводневий радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю; або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю; або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю, приєднаний до прямого або розгалуженого насиченого вуглеводневого радикалу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю; причому кожен атом вуглецю може бути необов'язково заміщений гідрокси, алкілокси або оксо;

$Ag$  являє собою гомоциклічне кільце, вибране з групи, що включає феніл, нафтил, аценафтил та тетрагідронафтил, причому кожне гомоциклічне кільце може бути заміщене 1, 2 або 3 замісниками, кожний з яких незалежно вибирають з групи, що включає гідрокси, галоген, ціано, нітро, аміно, моно- або діалкіламіно, алкіл, галогеналкіл, алкілокси, галогеналкілокси, карбоксил, алкілоксикарбоніл, амінокарбоніл, морфолініл та моно- або діалкіламінокарбоніл;

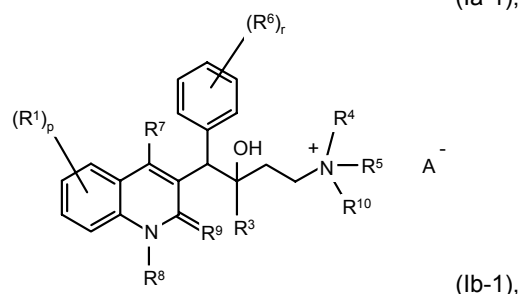
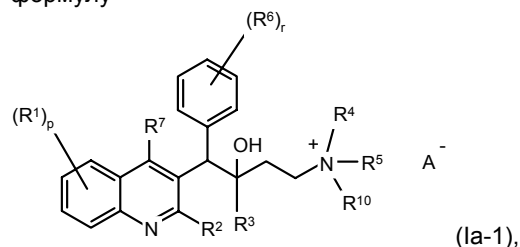
$Het$  являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що включає  $N$ -феноксипіперидиніл, піперидиніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, фураніл, тіоніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл та піридазиніл; або біциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що включає хінолініл, хіноксалініл, індоліл, бензимидазоліл, бензоксазоліл, бензизоксазоліл, бензотіазоліл, бензизотіазоліл, бензофураніл, бензотієніл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл та бензо[1,3]діоксоліл; кожен моноциклічний та біциклічний гетероцикл може бути заміщений 1, 2 або 3 замісниками, причому кожен замісник незалежно вибраний з групи, що включає галоген, гідрокси, алкіл, алкілокси та  $Ag$ -карбоніл;

$Het^1$  являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний з фуранілу або тієнілу; або біциклічний гетероцикл, вибраний з бензофуранілу або бензотієнілу; кожен моноциклічний та біциклічний гетероцикл може бути заміщений 1, 2 або 3 замісниками, причому кожен замісник незалежно вибраний з групи, що включає галоген, алкіл та  $Ag$ ; галоген являє собою замісник, вибраний з груп, що включає фтор, хлор, бром та йод; та галогеналкіл являє собою прямий або розгалужений насичений вуглеводневий радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю, або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю, приєднаний до прямого або розгалуженого насиченого вуглеводневого радикалу, що містить

від 1 до 6 атомів вуглецю; причому один або більше атомів вуглецю заміщені одним або більше атомами галогену;

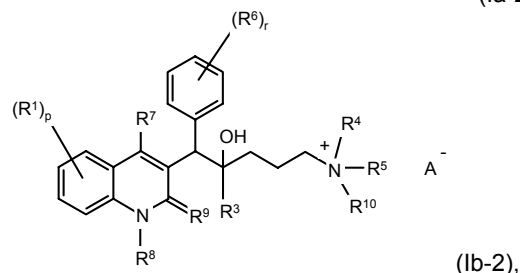
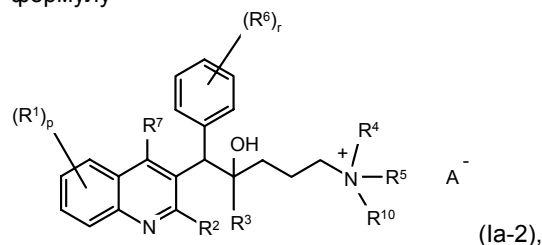
за умови, що бактеріальна інфекція не є мікобактеріальною інфекцією.

2. Застосування за п.1, де сполука формули (Ia) або (Ib) являє собою сполуку, що має наступну формулу



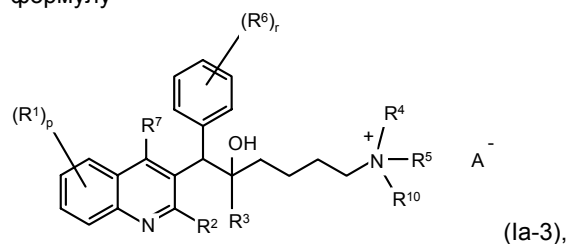
її  $N$ -оксид, її таутомерну форму або її стереохімічно ізомерну форму.

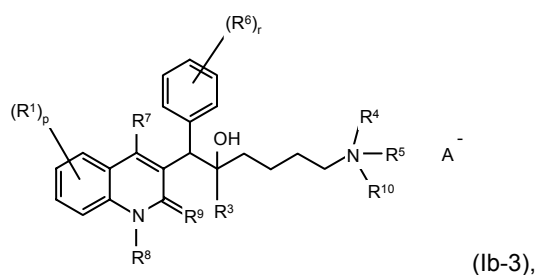
3. Застосування за п.1, де сполука формули (Ia) або (Ib) являє собою сполуку, що має наступну формулу



її  $N$ -оксид, її таутомерну форму або її стереохімічно ізомерну форму.

4. Застосування за п.1, де сполука формули (Ia) або (Ib) являє собою сполуку, що має наступну формулу





її N-оксид, її таутомерну форму або її стереохімічно ізомерну форму.

5. Застосування за будь-яким з пп.1-4, де R<sup>1</sup> являє собою галоген.

6. Застосування за будь-яким з пп.1-5, де р дорівнює 1.

7. Застосування за будь-яким з пп.1-6, де R<sup>2</sup> являє собою алкілокси або алкілтію.

8. Застосування за п.7, де R<sup>2</sup> являє собою C<sub>1-4</sub>-алкілокси.

9. Застосування за будь-яким з пп.1-8, де R<sup>3</sup> являє собою Het, Ar або Ar-алкіл.

10. Застосування за п.9, де R<sup>3</sup> являє собою Ar або Ar-алкіл.

11. Застосування за п.9, де R<sup>3</sup> являє собою тіоніл, нафтил, феніл, нафтил-C<sub>1-4</sub>-алкіл або феніл-C<sub>1-4</sub>-алкіл.

12. Застосування за п.11, де R<sup>3</sup> являє собою нафтил, феніл або феніл-C<sub>1-4</sub>-алкіл.

13. Застосування за будь-яким з пп.1-12, де R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup> являють собою C<sub>1-4</sub>-алкіл або R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup>, разом та включаючи N, до якого вони приєднані, можуть

утворювати радикал, вибраний з імідазолілу або піперидинілу.

14. Застосування за п.13, де R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup> являють собою C<sub>1-4</sub>-алкіл.

15. Застосування за будь-яким з пп.1-14, де R<sup>6</sup> являє собою водень або галоген.

16. Застосування за будь-яким з пп.1-15, де г дорівнює 1.

17. Застосування за будь-яким з пп.1-16, де R<sup>7</sup> являє собою водень.

18. Застосування за будь-яким з пп.1-17, де R<sup>10</sup> являє собою алкіл.

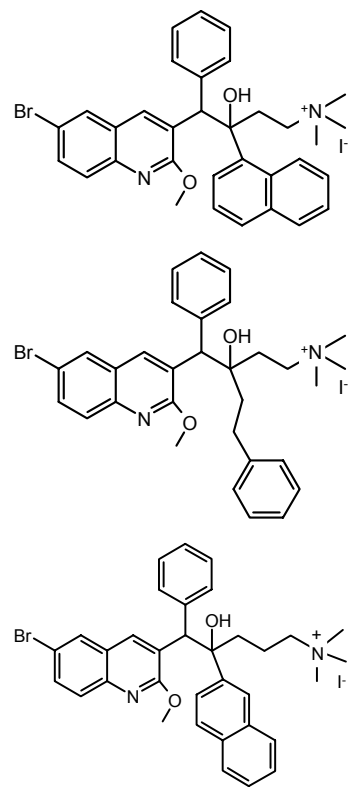
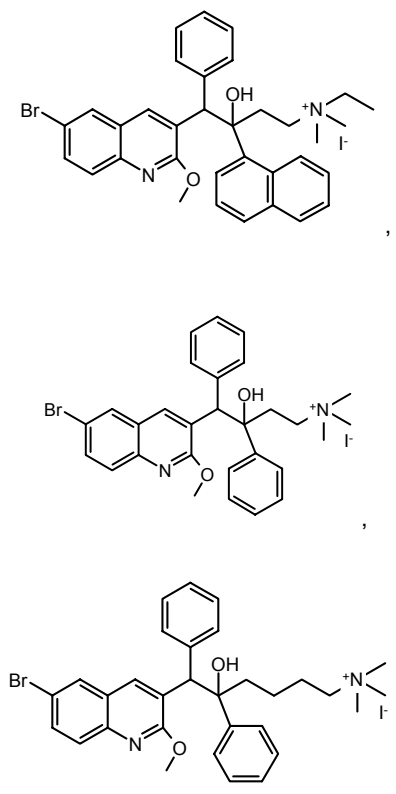
19. Застосування за п.18, де R<sup>10</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкіл.

20. Застосування за будь-яким з пп.1-19, де A<sup>-</sup> являє собою йод.

21. Застосування за будь-яким з пп.1-20, де сполука є сполукою відповідно до формули (Ia).

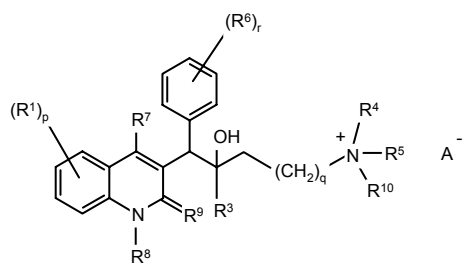
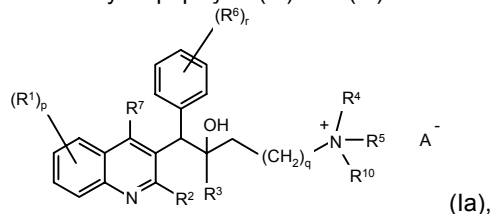
22. Застосування сполуки формули (Ia) за п.1, де R<sup>1</sup> являє собою галоген; р=1; R<sup>2</sup> являє собою алкілокси або алкілтію; R<sup>3</sup> являє собою нафтил, феніл, фенілетил або тіоніл; q=1, 2 або 3; R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup> являють собою C<sub>1-4</sub>-алкіл або R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup>, разом та включаючи N, до якого вони приєднані, можуть утворювати радикал, вибраний з імідазолілу або піперидинілу; R<sup>6</sup> являє собою водень або галоген; г дорівнює 1; R<sup>7</sup> являє собою водень; R<sup>10</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкіл; A<sup>-</sup> являє собою йод.

23. Застосування за п.1, де сполука вибрана з наступних сполук



їх N-оксидів або їх стереохімічно ізомерних форм.  
24. Застосування за будь-яким з пп.1-23, де бактеріальна інфекція є інфекцією з грампозитивною бактерією.

25. Сполука формули (Ia) або (Ib)

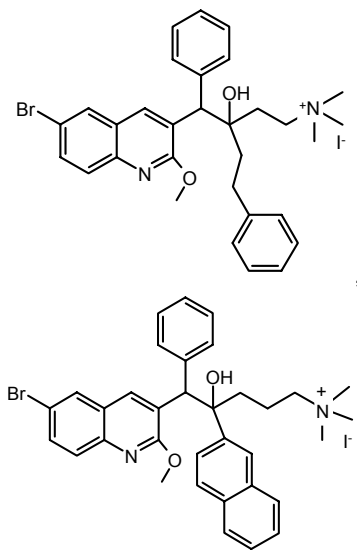
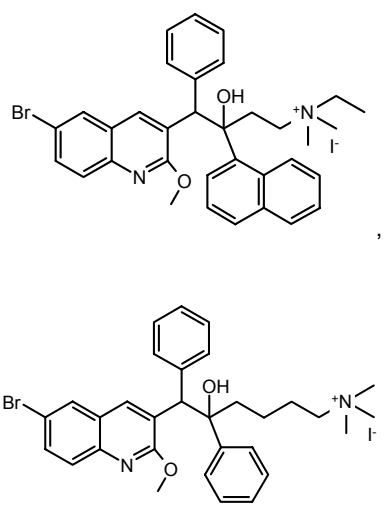


її N-оксид, її таутомерна форма або її стереохімічно ізомерна форма, в якій  $R^1$ ,  $p$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $q$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $r$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  та  $A^-$  мають значення, визначені у п.1;

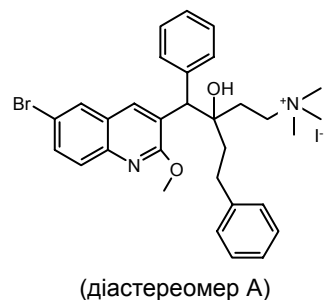
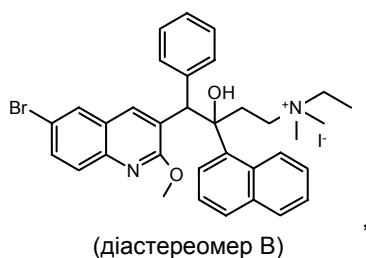
за умови, що сполука не являє собою

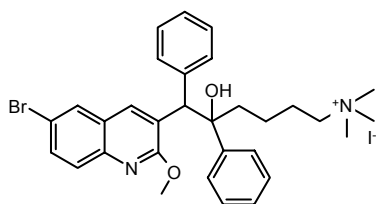
їх N-оксид, їх таутомерну форму або їх стереохімічно ізомерну форму.

26. Сполука за п.25, причому сполука вибрана з:



їх N-оксидів або їх стереохімічно ізомерних форм.  
27. Сполука за п.26, причому сполука вибрана з:





(діастереомер А)

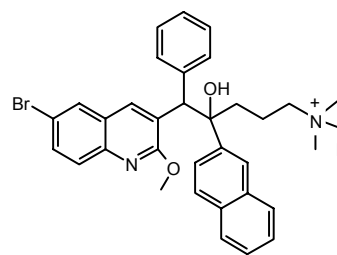
або їх стереохімічно ізомерних форм.

28. Комбінація (а) сполуки формули (Ia) або (Ib), яку визначено у будь-якому з пп.1-27, та (b) одного або більше інших антибактеріальних агентів, за умови, що один або більше інших антибактеріальних агентів не є антимікобактеріальними агентами.

29. Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій та, як активний інгредієнт, терапевтично ефективнішу кількість (а) сполуки формули (Ia) або (Ib), яку визначено у будь-якому з пп.1-27, та (b) один або більше інших антибактеріальних агентів, за умови, що один або більше інших антибактеріальних агентів не є антимікобактеріальними агентами.

30. Застосування комбінації за п.28 або фармацевтичної композиції за п.29 для одержання лікарського засобу для лікування бактеріальної інфекції.

31. Продукт, що містить (а) сполуку формули (Ia) або (Ib), яку визначено у будь-якому з пп.1-27, та (b) один або більше інших антибактеріальних агентів, за умови, що один або більше інших антибактеріальних агентів не є антимікобактеріальними агентами, як комбінований препарат для одночас-



(діастереомер В)

ного, роздільного або послідовного застосування при лікуванні бактеріальної інфекції.

32. Застосування за будь-яким з пп.1-24 та 30, яке **відрізняється** тим, що бактеріальна інфекція є інфекцією зі стафілококами, ентерококами або стрептококами.

33. Застосування за будь-яким з пп.1-24 та 30, яке **відрізняється** тим, що бактеріальна інфекція є інфекцією з метицилін-резистентним *Staphylococcus aureus* (MRSA), метицилін-резистентними коагулаза-негативними стафілококами (MRCNS), пеніцилін-резистентним *Streptococcus pneumoniae* або мультирезистентним *Enterococcus faecium*.

34. Застосування за будь-яким з пп.1-24 та 30, яке **відрізняється** тим, що бактеріальна інфекція є інфекцією з *Staphylococcus aureus* або *Streptococcus pneumoniae*.

35. Застосування за будь-яким з пп.1-24 та 30, яке **відрізняється** тим, що бактеріальна інфекція є інфекцією з метицилін-резистентним *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Даний винахід відноситься до застосування похідних хіноліну для одержання лікарського засобу для лікування бактеріальної інфекції.

В даний час постанала проблема резистентності до антибіотичних засобів першої лінії. Деякі важливі приклади включають пеніцилін-резистентний *Streptococcus pneumoniae*, ванкоміцин-резистентні ентерококи, метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus*, мультирезистентні *salmonellae*.

Наслідки резистентності до антибіотичних засобів є важкими. Інфекції, які викликані резистентними мікроорганізмами, не реагують на лікування, призводячи до тривалої хвороби та підвищеного ризику летального результату. Невдачі в лікуванні також призводять до більш тривалих інфекційних періодів, які збільшують кількість інфікованих людей, що з'являються в громадських місцях, та, таким чином, піддають загальну популяцію ризику інфікування резистентним штамом. Лікарні є критичним компонентом проблеми протимікробної резистентності у всьому світі. Комбінація дуже сприйнятливих пацієнтів, інтенсивного та пролонгованого використання протимікробних засобів та

перехресної інфекції призводить до інфекцій з дуже резистентними бактеріальними патогенами.

Самолікування з використанням протимікробних засобів є іншим основним фактором, що сприяє виникненню резистентності. Прийняті в рамках самолікування протимікробні засоби можуть бути непотрібними, часто неправильно приймаються або, можливо, не містять потрібних кількостей активного лікарського засобу.

Згода пацієнта з рекомендованим лікуванням є іншою важливою проблемою. Пацієнти забувають приймати ліки, переривають лікування, коли починають почувати себе краще, або можуть бути не в змозі пройти повний курс лікування, таким чином, створюючи ідеальне середовище для адаптації мікроорганізмів замість їх знищення.

Через виникаючу резистентність до безлічі антибіотиків, лікарі зіштовхуються з інфекціями, для яких не існує ефективної терапії. Ускладнений перебіг, летальність та фінансові витрати при лікуванні таких інфекцій накладають підвищений тягар на системи охорони здоров'я у всьому світі.

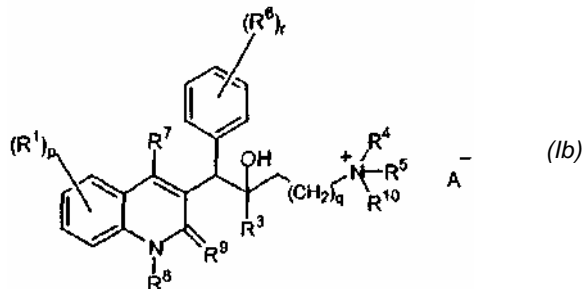
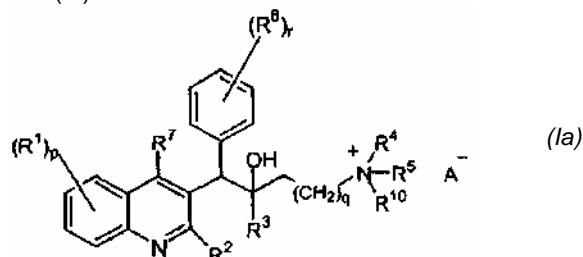
Таким чином, існує висока потреба в нових сполуках для лікування бактеріальних інфекцій,

особливо для лікування інфекцій, викликаних резистентними штамми.

У WO 2004/011436 розкриті заміщені похідні хіноліну, що мають активність у відношенні мікобактерій, особливо проти *Mycobacterium tuberculosis*. Одна конкретна і сполука з цих заміщених похідних хіноліну описана в Science (2005), 307, 223-227.

В даний час виявлено, що похідні хіноліну, описані у WO 2004/011436, також проявляють активність проти інших бактерій, крім мікобактерій.

Таким чином, даний винахід відноситься до застосування сполуки для одержання лікарського засобу для лікування бактеріальної інфекції, причому зазначена сполука є сполукою формули (Ia) або (Ib)



її N-оксидом, її таутомерною формою або її стереохімічно ізомерною формою, в яких

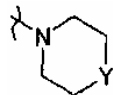
A<sup>-</sup> являє собою фармацевтично прийнятний протіон;

R<sup>1</sup> являє собою водень, галоген, галогеналкіл, ціано, гідрокси, Ar, Het, алкіл, алкілокси, алкілтіо, алкілоксіалкіл, алкілтіоалкіл, Ar-алкіл або ді(Ar)алкіл;

p означає ціле число, рівне 1, 2, 3 або 4;

R<sup>2</sup> являє собою водень, гідрокси, меркапто, алкілокси, алкілоксіалкілокси, алкілтіо,

моно або ді(алкіл)аміно або радикал формули



в якій Y являє собою CH<sub>2</sub>, O, S, NH або N-алкіл;

R<sup>3</sup> являє собою алкіл, Ar, Ar-алкіл, Het або Het-алкіл;

q означає ціле число, рівне нулю, 1, 2, 3 або 4;

R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup>, кожен незалежно, являє собою водень, алкіл або бензил;

R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup>, разом та включаючи N, до якого вони приєднані, можуть утворювати радикал, вибраний з групи, що включає піролідиніл, 2-піролініл, 3-піролініл, піроліл, імідазолініл, піразолініл, 2-імідазолініл, 2-піразолініл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, піперидиніл, піридиніл, піперазиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазиніл,

морфолініл та тіоморфолініл, причому кожне із зазначених кілець може бути заміщене алкілом, галогеном, галогеналкілом, гідрокси, алкілокси, аміно, моно- або діалкіламіно, алкілтіо, алкілоксіалкілом, алкілтіоалкілом, Ar-алкілом або піримідинілом;

R<sup>6</sup> являє собою водень, галоген, галогеналкіл, гідрокси, Ar, алкіл, алкілокси, алкілтіо, алкілоксіалкіл, алкілтіоалкіл, Ar-алкіл або ді(Ar)алкіл; або два сусідні радикали R<sup>6</sup> разом можуть утворювати двовалентний радикал формули -CH=CH-CH=CH-;

r означає ціле число, рівне 1, 2, 3, 4 або 5;

R<sup>7</sup> являє собою водень, алкіл, Ar або Het;

R<sup>8</sup> являє собою водень або алкіл,

R<sup>9</sup> являє собою оксо; або ,

R<sup>8</sup> та R<sup>9</sup> разом утворюють радикал -CH=CH-N=;

R<sup>10</sup> являє собою алкіл, алкілкарбоніл, Ar, Ar-алкіл, Ar-карбоніл, Het<sup>1</sup>-алкіл або Het<sup>1</sup>-карбоніл;

алкіл являє собою прямий або розгалужений насичений вуглеводневий радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю; або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю; або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю, приєднаний до прямого або розгалуженого насиченого вуглеводневого радикалу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю; причому кожен атом вуглецю може бути необов'язково заміщений гідрокси, алкілокси або оксо;

Ar являє собою гомоциклічне кільце, вибране з групи, що включає феніл, нафтил, аценафтил та тетрагідронафтил, причому кожне гомоциклічне кільце може бути заміщене 1, 2 або 3 замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що включає гідрокси, галоген, ціано, нітро, аміно, моно- або діалкіламіно, алкіл, галогеналкіл, алкілокси, галогеналкілокси, карбоксил, алкілоксикарбоніл, амінокарбоніл, морфолініл та моно- або діалкіламінокарбоніл;

Het являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що включає N-феноксипіперидиніл, піперидиніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, фураніл, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл та піридазиніл; або біциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що включає хінолініл, хіноксалініл, індоліл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензизоксазоліл, бензотіазоліл, бензизотіазоліл, бензофураніл, бензотієніл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл та бензо[1,3]діоксоліл; кожен моноциклічний та біциклічний гетероцикл може бути заміщений 1, 2 або 3 замісниками, причому кожен замісник незалежно вибраний з групи, що включає галоген, гідрокси, алкіл, алкілокси та Ar-карбоніл;

Het<sup>1</sup> являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний з фуранілу або тієнілу; або біциклічний гетероцикл, вибраний з бензофуранілу або бензотієнілу; кожен моноциклічний та біциклічний гетероцикл може бути заміщений 1, 2 або 3 замісниками, причому кожен замісник незалежно вибраний з групи, що включає галоген, алкіл та Ar;

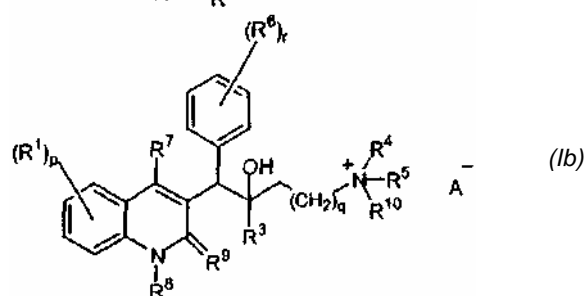
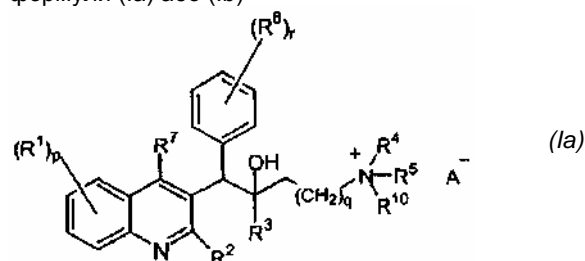
галоген являє собою замісник, вибраний з групи, що включає фтор, хлор, бром та йод; та

галогеналкіл являє собою прямий або розгалужений насичений вуглеводневий радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю, приєднаний до прямого або розгалуженого насиченого вуглеводневого радикалу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю; причому один або більше атомів вуглецю заміщені одним або більше атомами галогену;

за умови, що бактеріальна інфекція не є мікобактеріальною інфекцією.

Даний винахід також відноситься до способу лікування бактеріальної інфекції у ссавця, особливо теплокровного ссавця, більш конкретно, у людини, який включає введення ссавцю ефективної кількості сполуки за винаходом.

Даний винахід також відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib)



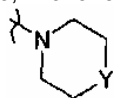
її N-оксиду, її таутомерної форми або її стереохімічно ізомерної форми, в яких

A<sup>-</sup> являє собою фармацевтично прийнятний протиіон;

R<sup>1</sup> являє собою водень, галоген, галогеналкіл, ціано, гідрокси, Ar, Het, алкіл, алкілокси, алкілтіо, алкілоксіалкіл, алкілтіоалкіл, Ar-алкіл або ді(Ar)алкіл;

p означає ціле число, рівне 1, 2, 3 або 4;

R<sup>2</sup> являє собою водень, гідрокси, меркапто, алкілокси, алкілоксіалкілокси, алкілтіо, моно або



ді(алкіл)аміно або радикал формули який Y являє собою CH<sub>2</sub>, O, S, NH або N-алкіл;

R<sup>3</sup> являє собою алкіл, Ar, Ar-алкіл, Het або Het-алкіл;

q означає ціле число, рівне нулю, 1, 2, 3 або 4;

R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup>, кожен незалежно, являє собою водень, алкіл або бензил;

R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup>, разом та включаючи 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 заміщене алкілом, галогеном, галогеналкілом, гідрокси, алкілокси, аміно, моно- або діалкіламіно, алкілтіо, алкілоксіалкілом, алкілтіоалкілом, Ar-алкілом або піримідинілом;

R<sup>6</sup> являє собою водень, галоген, галогеналкіл, гідрокси, Ar, алкіл, алкілокси, алкілтіо, алкілоксіалкіл, алкілтіоалкіл, Ar-алкіл або ді(Ar)алкіл; або два сусідні радикали R<sup>6</sup> можуть разом утворювати двовалентний радикал формули -CH=CH-CH-CH-;

r означає ціле число, рівне 1, 2, 3, 4 або 5;

R<sup>7</sup> являє собою водень, алкіл, Ar або Het;

R<sup>8</sup> являє собою водень або алкіл;

R<sup>9</sup> являє собою оксо; або

R<sup>8</sup> та R<sup>9</sup> разом утворюють радикал -CH=CH-N=;

R<sup>10</sup> являє собою алкіл, алкілкарбоніл, Ar, Ar-алкіл, Ar-карбоніл, Het<sup>1</sup>-алкіл або Het<sup>1</sup>-карбоніл;

алкіл являє собою прямий або розгалужений насичений вуглеводневий радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю; або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю; або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю, приєднаний до прямого або розгалуженого насиченого вуглеводневого радикалу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю; причому кожен атом вуглецю може бути необов'язково заміщений гідрокси, алкілокси або оксо;

Ar являє собою гомоциклічне кільце, вибране з групи, що включає феніл, нафтил, аценафтил та тетрагідронафтил, причому кожне гомоциклічне кільце може бути заміщене 1, 2 або 3 замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що включає гідрокси, галоген, ціано, нітро, аміно, моно- або діалкіламіно, алкіл, галогеналкіл, алкілокси, галогеналкілокси, карбоксил, алкілоксикарбоніл, амінокарбоніл, морфолініл та моно- або діалкіламінокарбоніл;

Het являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що включає N-феноксипіперидиніл, піперидиніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, фураніл, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл та піридазиніл; або біциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що включає хінолініл, хіноксалиніл, індоліл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензизоксазоліл, бензотіазоліл, бензизотіазоліл, бензофураніл, бензотієніл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл та бензо[1,3]діоксоліл; кожен моноциклічний та біциклічний гетероцикл може бути заміщений 1, 2 або 3 замісниками, причому кожен замісник незалежно вибраний з групи, що включає галоген, гідрокси, алкіл, алкілокси та Ar-карбоніл;

Het<sup>1</sup> являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний з фуранілу або тієнілу; або біциклічний гетероцикл, вибраний з бензофуранілу або бензотієнілу; кожен моноциклічний та біциклічний гетероцикл може бути заміщений 1, 2 або 3 замісника-

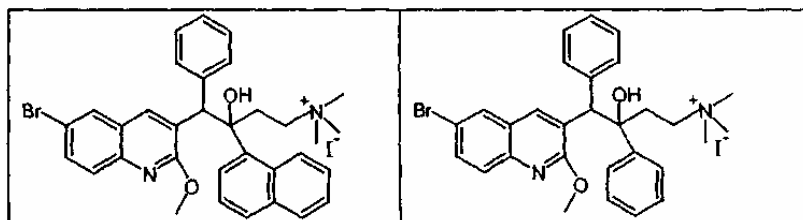
ми, причому кожен замісник незалежно вибраний з групи, що включає галоген, алкіл та Ag;

галоген являє собою замісник, вибраний з групи, що включає фтор, хлор, бром та йод; та

галогеналкіл являє собою прямий або розгалужений насичений вуглеводневий радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю, або циклічний насичений

вуглеводневий радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю, приєднаний до прямого або розгалуженого насиченого вуглеводневого радикалу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю; причому один або більше атомів вуглецю заміщені одним або більше атомами галогену;

за умови, що, коли  $R^{10}$  являє собою алкіл або бензил, тоді  $R^4$  та  $R^5$  не являють собою водень; та за умови, що сполука не являє собою



їх N-оксид, їх таутомерну форму або їх стереохімічно ізомерну форму.

Сполуки відповідно до Формули (Ia) та (Ib) взаємозв'язані одна з одною в тому, наприклад, що сполука відповідно до Формули (Ib), в якій  $R^1$  являє собою оксо, є таутомерним еквівалентом сполуки відповідно до Формули (Ia), в якій  $R^2$  являє собою гідрокси (кето-сольна таутомерія).

У межах даної заявки алкіл являє собою прямий або розгалужений насичений вуглеводневий радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю; або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю; або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю, приєднаний до прямого або розгалуженого насиченого вуглеводневого радикалу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю; причому кожен атом вуглецю може бути необов'язково заміщений гідрокси, алкілокси або оксо. Переважно, алкіл являє собою метил, етил або циклогексилметил, більш переважно, метил або етил. Варіантом алкілу, що представляє інтерес, у всіх визначеннях, що використовуються вище або надалі, є  $C_{1-6}$ -алкіл, що являє собою прямий або розгалужений насичений вуглеводневий радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, такий як наприклад метил, етил, пропіл, 2-метилетил, пентил, гексил, тощо. Переважною підгрупою  $C_{1-6}$ -алкілу є  $C_{1-4}$ -алкіл, що являє собою прямий або розгалужений насичений вуглеводневий радикал, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, такий як наприклад метил, етил, пропіл, 2-метилетил, тощо.

У межах даної заявки, Ag являє собою гомоциклічне кільце, вибране з групи, що включає феніл, нафтил, аценафтил, тетрагідронафтил, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, причому кожен замісник незалежно вибраний з групи, що включає гідрокси, галоген, ціано, нітро, аміно, моно- або діалкіламіно, алкіл, галогеналкіл, алкілокси, галогеналкілокси, карбоксил, алкілоксикарбоніл, амінокарбоніл, морфолініл та моно- або діалкіламінокарбоніл. Переважно, Ag являє собою нафтил або феніл, кожний з яких необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, що являють собою атоми галогену.

У межах даної заявки, Het являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що включає N-феноксипіперидиніл, піперидиніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, фураніл, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл, ізотіазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл та піридазиніл; або біциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що включає хінолініл, хіноксалініл, індоліл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензизоксазоліл, бензотіазоліл, бензотіазоліл, бензофураніл, бензотієніл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл та бензо[1,3]діоксоліл; кожен моноциклічний та біциклічний гетероцикл може бути заміщений 1, 2 або 3 замісниками, причому кожен замісник незалежно вибраний з групи, що включає галоген, гідрокси, алкіл, алкілокси та Ag-карбоніл. Переважно, Het являє собою тієніл.

У межах даної заявки, галоген являє собою замісник, вибраний з групи, що включає фтор, хлор, бром та йод, та галогеналкіл являє собою прямий або розгалужений насичений вуглеводневий радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю, або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю, приєднаний до прямого або розгалуженого насиченого вуглеводневого радикалу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю; причому один або більше атомів вуглецю заміщені одним або більше атомами галогену. Переважно, галоген являє собою бром, фтор або хлор та переважно галогеналкіл являє собою полігалоген- $C_{1-6}$ -алкіл, що визначають як моно- або полігалоген-заміщений  $C_{1-6}$ -алкіл, наприклад, метил з одним або більше атомами фтору, наприклад, дифторметил або трифторметил, 1,1-дифтор-етил, тощо. У випадку, якщо більше, ніж один атом галогену приєднаний до алкільної групи в рамках значення «галогеналкіл» або полігалоген- $C_{1-6}$ -алкіл, вони можуть бути однаковими або різними.

Визначення Het включає всі можливі ізомерні форми гетероциклів, наприклад, піроліл включає 1H-піроліл та 2H-піроліл.

Ar, Het або Het<sup>1</sup>, перераховані у визначеннях замісників сполук формули (Ia) або (Ib) (див наприклад  $R^3$ ), як зазначено вище або надалі, мо-



жуть бути приєднані до залишку молекули формули (Ia) або (Ib) через будь-який придатний для цього кільцевий атом вуглецю або гетероатом, якщо не зазначено інше. Таким чином, наприклад, коли Het являє собою імідазоліл, це може бути 1-імідазоліл, 2-імідазоліл, 4-імідазоліл, тощо.

Лінії, наведені від замісників у кільцевій системі, вказують, що зв'язок може бути приєднаний до будь-якого з підходящих кільцевих атомів.

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

Фармацевтично прийнятні протиіони ( $A^-$ ) включають хлор, бром, йод, трифторацетат, ацетат, трифлат, сульфат, сульфонат. Вибраний протиіон може бути введений з використанням іонообмінної смоли.

N-оксидні форми сполук за винаходом включають сполуки формули (Ia) або (Ib), в яких один або декілька третинних атомів азоту окиснені до так названого N-оксиду.

Сполуки формули (Ia) та (Ib) можуть бути перетворені на відповідні N-оксидні форми за допомогою відомих фахівцю в даній галузі техніки методик перетворення тривалентного азоту на його N-оксидну форму. Зазначена реакція N-окиснення звичайно може бути здійснена шляхом введення в реакцію вихідної речовини формули (I) з підходящим органічним або неорганічним пероксидом. Підходящі неорганічні перoksиди включають, наприклад, пероксид водню, пероксиди лужних металів або лужноземельних металів, наприклад, пероксид натрію, пероксид калію; підходящі органічні пероксиди можуть включати пероксикислоти, такі як, наприклад, бензолкарбопероксова кислота, або галогензаміщена бензолкарбопероксова кислота, наприклад, 3-хлорбензолкарбопероксова кислота, пероксоалканові кислоти, наприклад, пероксооцтова кислота, алкілгідропероксиди, наприклад, трет-бутилгідропероксид. Підходящими розчинниками є, наприклад, вода, нижчі спирти, наприклад етанол, тощо, вуглеводні, наприклад, толуол, кетони, наприклад, 2-бутанон, галогеновані вуглеводні, наприклад, дихлорметан, та і суміші таких розчинників.

Варто розуміти, що деякі зі сполук формули (1) та їх N-оксидів або таутомерних форм можуть містити один або більш хіральних центри та існувати як стереохімічно ізомерні форми.

Сполуки формули (Ia) або (Ib) та деякі з проміжних сполук незмінно мають щонайменше два стереогенних центри у своїй структурі, що може привести до щонайменше 4 стереохімічно різних структур.

Термін "стереохімічно ізомерні форми", як він використовується вище або надалі, визначає всі можливі стереоізомерні форми, які можуть мати сполуки формули (Ia) та (Ib) та їх N-оксиди, адитивні солі або фізіологічно функціональні похідні. Якщо не зазначено або не вказано інше, хімічне позначення сполуки включає суміш усіх можливих стереохімічно ізомерних форм, причому зазначена суміш містить всі діастереомери та енантіомери

основної молекулярної структури. Зокрема, стереогенні центри можуть мати R- або S-конфігурацію; замісники на двовалентних циклічних (частково) насичених радикалах можуть мати або цис- або транс-конфігурацію. Сполуки, що містять подвійні зв'язки, можуть мати E (entgegen) або Z (zusammen)-стереохімію при зазначеному і подвійному зв'язку. Терміни цис, транс, R, S, E та Z відомі фахівцям в даній галузі техніки.

Сtereохімічно ізомерні форми сполук формули (Ia) та (Ib) очевидно входять у межі даного винаходу.

Відповідно до правил номенклатури CAS, коли два стереогенні центри відомої абсолютної конфігурації присутні в молекулі, дескриптором R або S (на основі правила послідовності Кана-Інгольда-Прелога) позначають хіральний центр, що має найменший номер, центр відліку. Конфігурацію другого стереогенного центра позначають, використовуючи відносні дескриптори  $[R^*, R^*]$  або  $[R^*, S^*]$ , де  $R^*$  завжди визначають як центр відліку, та  $[R^*, R^*]$  вказує центри з тією ж самою хіральністю, а  $[R^*, S^*]$  вказує центри з різною хіральністю. Наприклад, якщо хіральний центр у молекулі, що має найменший номер, має конфігурацію S, а другий центр - конфігурацію R, стереодескриптор буде визначений як S- $[R^*, S^*]$ . Якщо використовуються "α" та "β", положення замісника з найвищим пріоритетом на асиметричному атомі вуглецю в кільцевій системі, що має найнижчий кільцевий номер, завжди є положенням "α" стосовно середньої площини, що визначається кільцевою системою. Положення замісника з найвищим пріоритетом на іншому асиметричному атомі вуглецю в кільцевій системі щодо положення замісника з найвищим пріоритетом на атомі, від якого ведуть відлік, називається «α», якщо воно знаходиться з тієї ж самої сторони середньої площини, що визначається кільцевою системою, або "β", якщо воно знаходиться з іншої сторони середньої площини, що визначається кільцевою системою.

Коли вказана конкретна стереоізомерна форма, це означає, що зазначена форма по суті вільна, тобто, зв'язана з менше, ніж 50%, переважно, менше, ніж 20%, більш переважно, менше, ніж 10%, ще більш переважно, менше, ніж 5%, ще більш переважно, менше, ніж 2% та найбільше переважно, менше, ніж 1% іншого ізомеру(ів). Таким чином, коли сполука формули (I), наприклад, визначена як (αS,βS), це означає, що сполука по суті не містить (αS,βS) ізомеру.

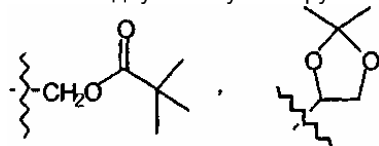
Сполуки формули (Ia) або (Ib) можуть бути синтезовані у формі рацемічних сумішей енантіомерів, що можуть бути відділені один від одного за допомогою відомих фахівцю в даній галузі техніки методик розділення. Рацемічні сполуки формули (Ia) або (Ib) можуть бути перетворені на відповідні діастереомерні сольові форми за допомогою реакції з підходящою хіральною кислотою. Зазначені діастереомерні сольові форми потім відокремлюють, наприклад, селективною або фракційною кристалізацією, та енантіомери вивільняють лугом. Альтернативний спосіб розділення енантіомерних форм сполук формули (Ia) або (Ib) включає рідинну хроматографію з використанням хоральної ста-

ціонарної фази. Зазначені чисті стереохімічно ізомерні форми можуть також бути отримані з відповідних чистих стереохімічно ізомерних форм підходящих вихідних речовин, за умови, що реакція відбувається стереоспецифічно. Переважно, якщо бажаним є визначений стереоізомер, зазначену сполуку синтезують за допомогою стереоспецифічного способу одержання. У цих способах переважно використовують енантімерно чисті вихідні речовини.

Таутомерні форми сполук формули (Ia) або (Ib) включають такі сполуки формули (Ia) або (Ib), в яких, наприклад, єнольна група перетворена на кетогрупу (кето-єнольна (таутомерія)).

Винахід також включає похідні сполуки (звичайно називані "проліками") фармакологічно-активних сполук відповідно до винаходу, що розкладаються *in vivo* з утворенням сполук відповідно до винаходу. Проліки звичайно (але не завжди) мають більш низький потенціал у відношенні рецептора-мішені, ніж сполуки, до яких вони розкладаються. Проліки особливо придатні, коли бажана сполука має хімічні або фізичні властивості, що роблять її введення важким або неефективним. Наприклад, бажана сполука може бути погано розчинною, вона може погано транспортуватися через епітелій слизової оболонки або вона може мати занадто короткий період напіврозпаду в плазмі. Більш повне обговорення проліків можна знайти в 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 відповідно до винаходу взагалі є сполуками відповідно до Формули (Ia) та (Ib), їх фармацевтично прийнятними кислотно-або основно-адитивними солями, їх стереохімічно ізомерними формами, їх таутомерними формами та їх N-оксидними формами, що мають кислотну групу, яка естерифікована або амідована. У такі естерифіковані кислотні групи включені групи формули -COOR<sup>x</sup>, де R<sup>x</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>-алкіл, феніл, бензил або одну з наступних груп:

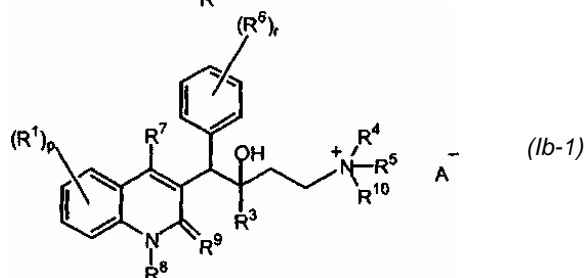
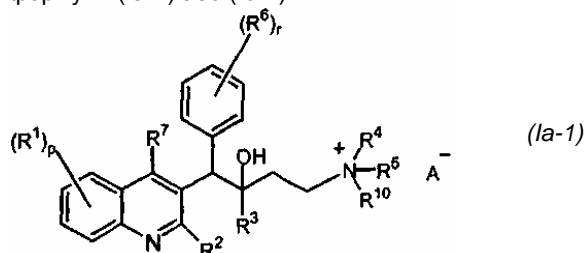


Амідовані групи включають групи формули -CONR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, в яких R<sup>y</sup> являє собою H, C<sub>1-6</sub>-алкіл, феніл або бензил, та R<sup>z</sup> являє собою -OH, H, C<sub>1-6</sub>-алкіл, феніл або бензил.

Сполуки відповідно до винаходу, що мають аміногрупу, можуть бути дериватизовані кетоном або альдегідом, таким як формальдегід, з утворенням основи Маніха. Ця основа гідролізує з кінетикою першого порядку у водному розчині.

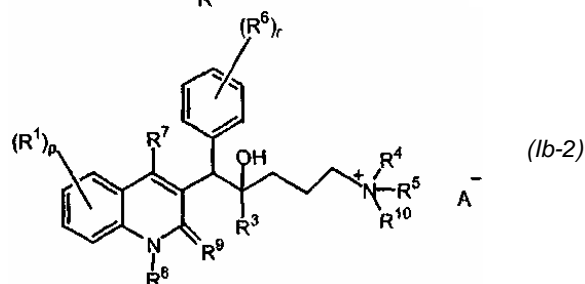
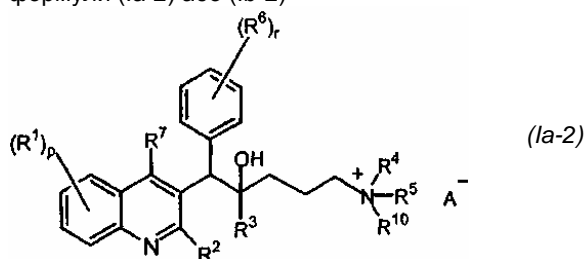
Кожного разу при використанні в даному винаході, термін "сполуки формули (Ia) або (Ib)" також включає їх N-оксидні форми, їх таутомерні форми або їх стереохімічно ізомерні форми. Особливий інтерес представляють сполуки формули (Ia) або (Ib), що є стереохімічно чистими.

Перший варіант здійснення даного винаходу, що представляє інтерес, відноситься до сполуки формули (Ia-1) або (Ib-1)



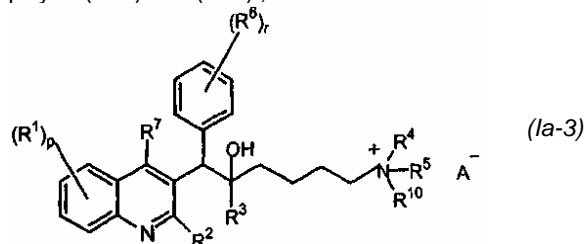
її N-оксиду, її таутомерної форми або її стереохімічно ізомерної форми.

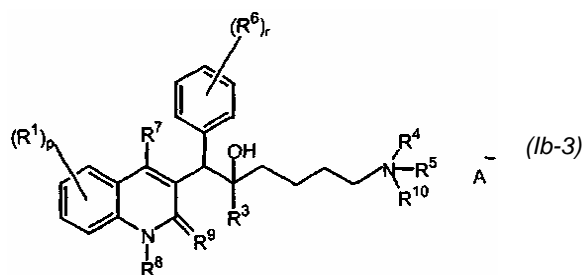
Другий варіант здійснення даного винаходу, що представляє інтерес, відноситься до сполуки формули (Ia-2) або (Ib-2)



її N-оксиду, її таутомерної форми або її стереохімічно ізомерної форми.

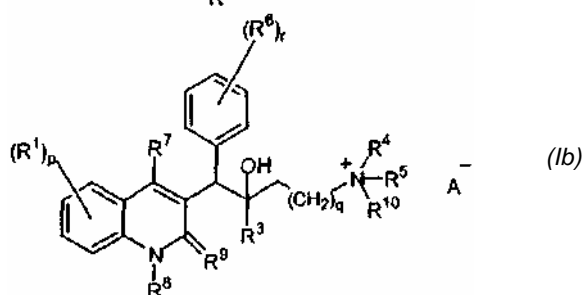
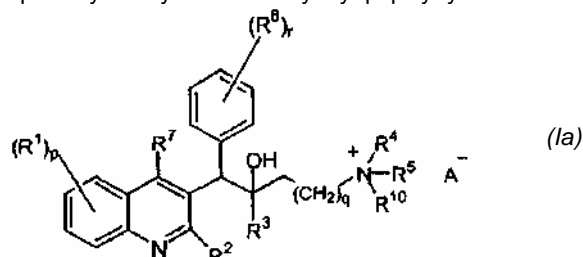
Третій варіант здійснення даного винаходу, що представляє інтерес, відноситься до сполуки формули (Ia-3) або (Ib-3),





її N-оксиду, її таутомерної форми або її стереохімічно ізомерної форми. I

Четвертий варіант здійснення, що представляє інтерес, відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище, як варіант здійснення, що представляє інтерес, причому сполука має наступну формулу



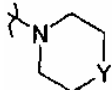
її N-оксиду, її таутомерної форми або її стереохімічно ізомерної форми, в якій

A<sup>-</sup> являє собою фармацевтично прийнятний протиіон;

R<sup>1</sup> являє собою водень, галоген, галогеналкіл, ціано, гідрокси, Ar, Het, алкіл, алкілокси, алкілтіо, алкілоксіалкіл, алкілтіоалкіл, Ar-алкіл або ді(Ar)алкіл;

r означає ціле число, рівне 1, 2, 3 або 4;

R<sup>2</sup> являє собою водень, гідрокси, меркапто, алкілокси, алкілоксіалкілокси, алкілтіо, моно або

ді(алкіл)аміно або радикал формули , в якій Y являє собою CH<sub>2</sub>, O, S, NH або N-алкіл;

R<sup>3</sup> являє собою алкіл, Ar, Ar-алкіл, Het або Het-алкіл;

q означає ціле число, рівне нулю, 1, 2, 3 або 4;

R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup>, кожен незалежно, являють собою водень, алкіл або бензил;

R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup>, разом та включаючи 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, кожне із зазначених кілець може бути заміщене алкілом, галогеном, галогеналкілом, гідрокси, алкілокси, аміно, моно- або діалкіламіно, алкілтіо, алкілоксіалкілом, алкілтіоалкілом, Ar-алкілом або піримідинілом;

R<sup>6</sup> являє собою водень, галоген, галогеналкіл, гідрокси, Ar, алкіл, алкілокси, алкілтіо, алкілоксіалкіл, алкілтіоалкіл, Ar-алкіл або ді(Ar)алкіл; або

два сусідні радикали R<sup>6</sup> можуть разом утворювати двовалентний радикал формули -CH=CH-;

r означає ціле число, рівне 1, 2, 3, 4 або 5;

R<sup>7</sup> являє собою водень, алкіл, Ar або Het;

R<sup>8</sup> являє собою водень або алкіл;

R<sup>9</sup> являє собою оксо;

R<sup>10</sup> являє собою алкіл, алкіл карбоніл, Ar, Ar-алкіл, Ar-карбоніл, Het<sup>1</sup>-алкіл або Het<sup>1</sup>-карбоніл;

алкіл являє собою прямий або розгалужений насичений вуглеводневий радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю; або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю; або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю, приєднаний до прямого або розгалуженого насиченого вуглеводневого радикалу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю; причому кожен атом вуглецю може бути необов'язково заміщений гідрокси, алкілокси або оксо;

Ar являє собою гомоциклічне кільце, вибране з групи, що включає феніл, нафтил, аценафтил та тетрагідронафтил, причому кожне гомоциклічне кільце може бути заміщене 1, 2 або 3 замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що включає гідрокси, галоген, ціано, нітро, аміно, моно- або діалкіламіно, алкіл, галогеналкіл, алкілокси, галогеналкілокси, карбоксил, алкілоксикарбоніл, амінокарбоніл, морфолініл та моно- або діалкіламінокарбоніл;

Het являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що включає N-феноксипіперидиніл, піперидиніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, фураніл, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл, ізотiazоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл та піридазиніл; або біциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що включає хінолініл, хіноксалініл, індоліл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензизоксазоліл, бензотiazоліл, бензизотiazоліл, бензофураніл, бензотієніл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл та бензо[1,3]діоксоліл; кожен моноциклічний та біциклічний гетероцикл може бути заміщений 1, 2 або 3 замісниками, причому кожен замісник незалежно вибраний з групи, що включає галоген, гідрокси, алкіл, алкілокси та Ar-карбоніл;

Het являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний з фуранілу або тієнілу; або біциклічний гетероцикл, вибраний з бензофуранілу або бензотієнілу; кожен моноциклічний та біциклічний гетероцикл може бути заміщений 1, 2 або 3 замісниками, причому кожен замісник незалежно вибраний з групи, що включає галоген, алкіл та Ar;

галоген являє собою замісник, вибраний з групи, що включає фтор, хлор, бром та йод; та

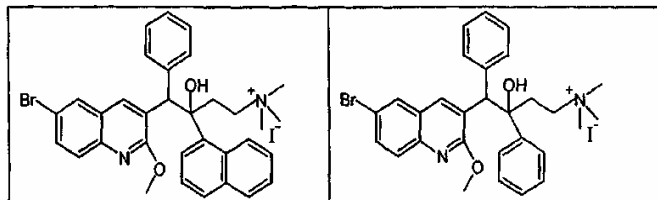
галогеналкіл являє собою прямий або розгалужений насичений вуглеводневий радикал, що

містить від 1 до 6 атомів вуглецю, або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю, або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю, приєднаний до прямого або розгалуженого насиченого вуглеводневого радикалу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю; причому один

або більше атомів вуглецю заміщені одним або більше атомами галогену;

необов'язково за умови, що, коли  $R^{10}$  являє собою алкіл або бензил, тоді  $R^4$  та  $R^3$  не являють собою водень; та

необов'язково за умови, що сполука не являє собою



їх N-оксиду, їх таутомерну форму або їх стереохімічно ізомерну форму.

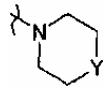
П'ятий варіант здійснення, що представляє інтерес, відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище, як варіант здійснення, що представляє інтерес, в якій

$A^1$  являє собою йод;

$R^1$  являє собою водень, галоген, ціано, Ar, Het, алкіл та алкілокси;

$r$  означає ціле число, рівне 1, 2, 3 або 4; зокрема, 1 або 2;

$R^2$  являє собою водень, гідрокси, алкілокси, алкілоксалкілокси, алкілтіо або радикал формули



, в якій Y являє собою O;

$R^3$  являє собою алкіл, Ar, Ar-алкіл або Het;

$q$  означає ціле число, рівне нулю, 1, 2 або 3;

$R^4$  та  $R^5$ , кожен незалежно, являють собою водень, алкіл або бензил;

$R^6$  являє собою водень, галоген або алкіл; або два сусідні радикали  $R^6$  можуть разом утворювати двовалентний радикал формули  $-CH=CH-CH=CH-$ ;

$g$  означає ціле число, рівне 1;

$R^7$  являє собою водень;

$R^8$  являє собою водень або алкіл;

$R^9$  являє собою оксо; або

$R^8$  та  $R^9$  разом утворюють радикал  $-CH=CH-N=$ ;

$R^{10}$  являє собою алкіл, особливо  $C_{1-4}$ -алкіл;

алкіл являє собою прямий або розгалужений насичений вуглеводневий радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю; або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю; або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю, приєднаний до прямого або розгалуженого насиченого вуглеводневого радикалу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю; причому кожен атом вуглецю може бути необов'язково заміщений гідрокси;

Ar являє собою гомоциклічне кільце, вибране з групи, що включає феніл, нафтил, аценафтил та тетрагідронафтил, причому кожне гомоциклічне кільце може бути заміщене 1, 2 або 3 замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген, галогеналкіл, ціано, алкілокси та морфолініл;

Het являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що включає N-феноксипіперидиніл, піперидиніл, фураніл, тієніл, піридиніл та піримідиніл; або біциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що включає бензотієніл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл та бензо[1,3]діоксоліл; кожен моноциклічний та біциклічний гетероцикл може бути заміщений 1, 2 або 3 замісниками, вибраними з алкілу або Ar-карбонілу; та

галоген являє собою замісник, вибраний з групи, що включає фтор, хлор та бром.

Шостий варіант здійснення, що представляє інтерес, відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище як варіант здійснення, що представляє інтерес, в якій  $R^1$  являє собою водень, галоген, Ar, алкіл або алкілокси; переважно,  $R^1$  являє собою галоген; більш переважно,  $R^1$  являє собою бром.

Сьомий варіант здійснення, що представляє інтерес, відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище як варіант здійснення, що представляє інтерес, в якій  $r$  дорівнює 1; переважно, в якій  $r$  дорівнює 1, та  $R^1$  не являє собою водень. Переважно, замісник  $R^1$  знаходиться в положенні 5, 6 або 7 хінолінового кільця, більш переважно, у положенні 6.

Восьмий варіант здійснення, що представляє інтерес, відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище як варіант здійснення, що представляє інтерес, в якій  $R^2$  являє собою водень, алкілокси або алкілтіо. переважно.  $R^2$  являє собою алкілокси, особливо  $C_{1-4}$ -алкілокси, більш переважно, метилокси. або алкілтіо, особливо  $C_{1-4}$ -алкілтіо, більш переважно, метилтіо; більш переважно,  $R^2$  являє собою алкілокси, особливо  $C_{1-4}$ -алкілокси, більш переважно, метилокси.

Дев'ятий варіант здійснення, що представляє інтерес, відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище як варіант здійснення, що представляє інтерес, в якій  $R^3$  являє собою Het, Ar або Ar-алкіл, кожний з яких може бути заміщений 1 або 2 замісниками, що переважно є галогеном або галогеналкілом, найбільше переважно, галогеном; переважно,  $R^3$  являє собою Ar або Ar-алкіл, кожний з яких може бути заміщений 1 або 2 замісниками, що переважно є галогеном або галогеналкілом, найбільше переважно,

жно, галогеном; більш переважно, R являє собою нафтил, феніл, нафтил- $C_{1-4}$ -алкіл або  $C_{1-4}$ -алкіл, кожний з яких може бути заміщений галогеном, переважно 3-фтором; більш переважно,  $R^3$  являє собою нафтил, феніл або  $C_{1-4}$ -алкіл; переважно,  $R^3$  являє собою нафтил, феніл або фенілетил.

Десятий варіант здійснення, що представляє інтерес, відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище як варіант здійснення, що представляє інтерес, в якій q дорівнює 1, 2 або 3; переважно, q дорівнює 3.

Одинадцятий варіант здійснення, що представляє інтерес, відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище як варіант здійснення, що представляє інтерес, в якій  $R^4$  та  $R^3$ , кожен незалежно, являє собою водень або алкіл, зокрема, водень або  $C_{1-4}$ -алкіл; переважно,  $C_{1-4}$ -алкіл; найбільше переважно, метил або етил.

Дванадцятий варіант здійснення, що представляє інтерес, відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище як варіант здійснення, що представляє інтерес, в якій  $R^4$  та  $R^5$ , разом та включаючи N, до якого вони приєднані, можуть утворювати радикал, вибраний з групи, що включає піролідініл, 2-піролініл, 3-піролініл, піроліл, імідазолідініл, піразолідініл, 2-імідазолініл, 2-піразолініл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, піперидиніл, піридиніл, піперазиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазиніл, морфолініл та тіоморфолініл, кожне із зазначених кілець може бути заміщене алкілом, галогеном, галогеналкілом, гідрокси, алкілокси, аміно, моно- або діалкіламіно, алкілтіо, алкілоксіалкілом, алкілтіоалкілом, Ar-алкілом або піримідинілом; переважно,  $R^4$  та  $R^5$ , разом та включаючи N, до якого вони приєднані, можуть утворювати радикал, вибраний з групи, що включає піперидиніл, морфолініл або піперазиніл, кожне із зазначених кілець може бути заміщене алкілом або Ar-алкілом; або  $R^4$  та  $R^5$ , разом та включаючи N, до якого вони приєднані, можуть утворювати радикал, вибраний з імідазолілу або піперидинілу.

Тринадцятий варіант здійснення, що представляє інтерес, відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище як варіант здійснення, що представляє інтерес, в якій  $R^6$  являє собою водень, алкіл або галоген; переважно,  $R^6$  являє собою водень або галоген; більш переважно,  $R^6$  являє собою водень.

Чотирнадцятий варіант здійснення, що представляє інтерес, відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище як варіант здійснення, що представляє інтерес, в якій g означає 1 або 2; переважно, g означає 1.

П'ятнадцятий варіант здійснення, що представляє інтерес, відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище як варіант здійснення, що представляє інтерес, в якій  $R^7$  являє собою водень або метил; переважно,  $R^7$  являє собою водень.

Шістнадцятий варіант здійснення, що представляє інтерес, відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище

як варіант здійснення, що представляє інтерес, в якій, тільки для сполук відповідно до Формули (Ib), R являє собою алкіл, переважно, метил, та  $R^9$  являє собою кисень.

Сімнадцятий варіант здійснення, що представляє інтерес, відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище як варіант здійснення, що представляє інтерес, в якій  $R^{10}$  являє собою алкіл; переважно,  $C_{1-6}$ -алкіл; більш переважно,  $C_{1-4}$ -алкіл

Вісімнадцятий варіант здійснення, що представляє інтерес, відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище як варіант здійснення, що представляє інтерес, в якій A<sup>-</sup> являє собою хлор, бром, йод, трифторацетат, ацетат, трифлат, сульфат, сульфонат; переважно, хлор, бром або йод, більш переважно, йод.

Дев'ятнадцятий варіант здійснення, що представляє інтерес, відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище як варіант здійснення, що представляє інтерес, в якій сполука є сполукою відповідно до формули (Ia).

Двадцятий варіант здійснення, що представляє інтерес, відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище як варіант здійснення, що представляє інтерес, до якого відносяться одне або більше, переважно, всі, з наступних визначень:

$R^1$  являє собою галоген, зокрема, бром;

r означає 1;

$R^2$  являє собою алкілокси, особливо  $C_{1-4}$ -алкілокси, більш переважно, метокси; або алкілтіо, зокрема  $C_{1-4}$ -алкілтіо, більш переважно, метилтіо;

$R^3$  являє собою нафтил; феніл; фенілетил або Het, зокрема, тієніл;

q означає 1, 2 або 3;

$R^4$  та  $R^5$ , кожен незалежно, являють собою алкіл, особливо  $C_{1-4}$ -алкіл; або  $R^4$  та  $R^5$ , разом та включаючи N, до якого вони приєднані, можуть утворювати радикал, вибраний з імідазолілу або піперидинілу;

$R^6$  являє собою водень або галоген;

g означає 1;

$R^7$  являє собою водень;

$R^{10}$  являє собою алкіл, особливо  $C_{1-6}$ -алкіл, більш переважно,  $C_{1-4}$ -алкіл.

Двадцять перший варіант здійснення, що представляє інтерес, відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище як варіант здійснення, що представляє інтерес, для одержання лікарського засобу для лікування інфекції, викликані грампозитивною та/або грамнегативною бактерією.

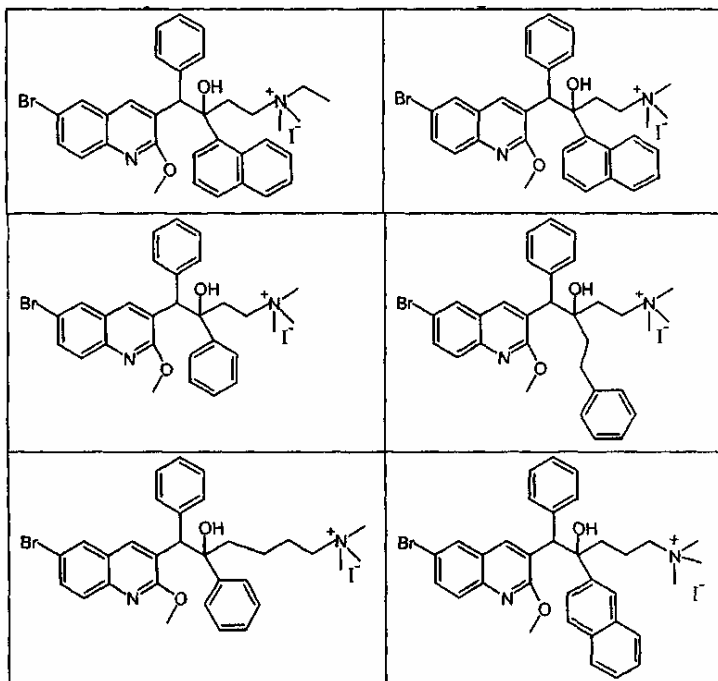
Двадцять другий варіант здійснення, що представляє інтерес, відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище як варіант здійснення, що представляє інтерес, для одержання лікарського засобу для лікування інфекції, викликані грампозитивною бактерією.

Двадцять третій варіант здійснення, що представляє інтерес, відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної

принаймні однієї бактерії, особливо грампозитивної бактерії, переважно,  $IC_{90} < 10$  мкл/мл, більш переважно  $IC_{90} < 5$  мкл/мл; причому значення  $IC_{90}$  визначають, як описано далі.

Переважно, у сполуках формули (Ia) та (Ib) або будь-якій їх підгрупі, зазначеній вище як варіант здійснення, що представляє інтерес, термін "алкіл" являє собою  $C_{1-6}$ -алкіл більш переважно,  $C_{1-4}$ -алкіл.

Переважні сполуки вибрані з наступних сполук:



їх N-оксидів або їх стереохімічно ізомерних форм.

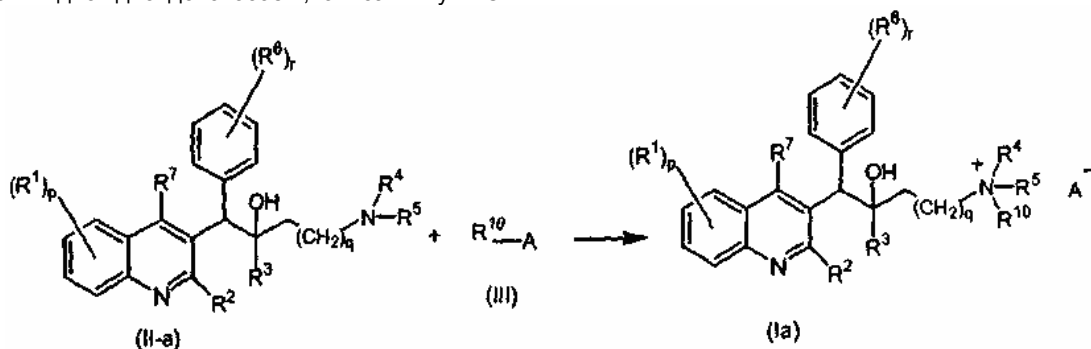
Особливо переважні сполуки вибрані зі сполук 121, 102, 103, 10, А, Е, К та R (див. Таблиці нижче), їх N-оксидів, їх таутомерних форм або їх стереохімічно ізомерних форм.

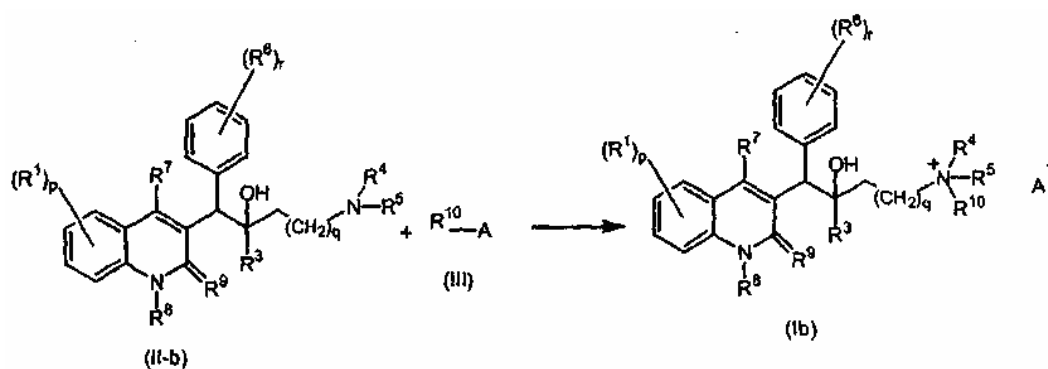
Даний винахід також відноситься до сполук з А до С та з Е до У, їх N-оксидів або їх стереохімічно ізомерних форм, особливо, до сполук А, Е, К та R або їх стереохімічно ізомерних форм.

Сполуки формули (Ia) або (Ib) можуть бути отримані відповідно до способів, описаних у WO

2004/011436, яка включена в даний опис шляхом посилання. Загалом, і сполуки відповідно до винаходу можуть бути отримані за допомогою послідовності стадій, кожна з яких відома фахівцю в даній галузі техніки.

Зокрема, сполуки формули (Ia) або (Ib) можуть бути отримані за допомогою реакції проміжної сполуки формули (II-a), відповідно, (II-b), з проміжною сполукою формули (III) у присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, ацетон.

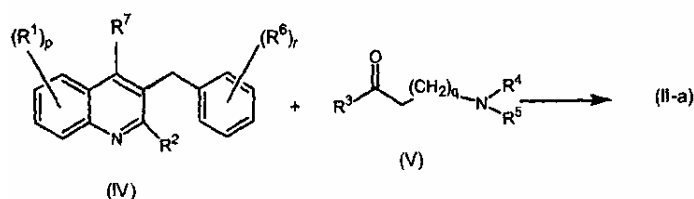




Проміжні сполуки відповідно до формули (II-a) можуть бути отримані за допомогою реакції проміжної сполуки формули (IV) з проміжною сполукою

формули (V) відповідно до наступної схеми реакції (1):

Схема 1

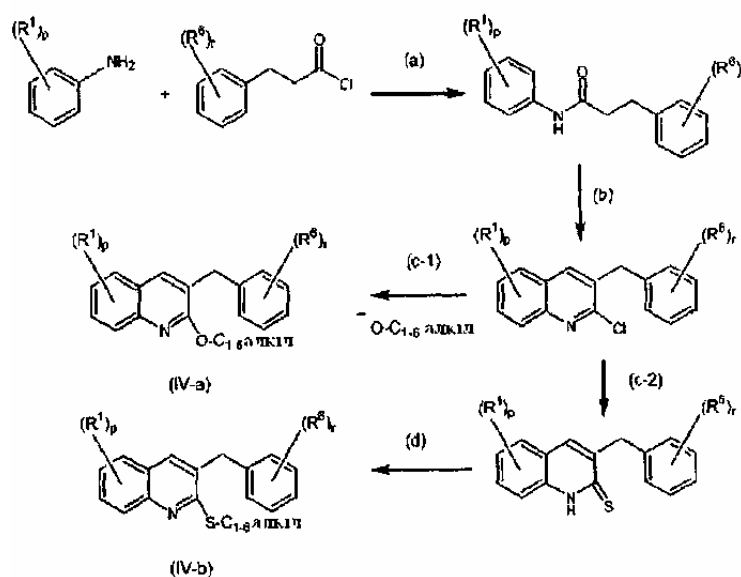


використовуючи nBuLi у суміші діізопропіламіну та тетрагідрофурану, причому всі перемінні визначені, як у формулі (Ia). Перемішування може прискорити швидкість реакції. Реакція може бути проведена при температурі в діапазоні від -20 до -70°C.

Така ж сама методика реакції може бути використана для синтезу проміжних сполук формули (II-b).

Вихідні речовини та проміжні сполуки формули (IV) та (V) є сполуками, що є комерційно доступними або можуть бути отримані відповідно до стандартних методик реакцій, загальновідомих з рівня техніки. Наприклад, проміжні сполуки формули (IV-a) або (IV-b) можуть бути отримані відповідно до наступної схеми реакцій (2):

Схема 2



причому всі перемінні мають значення, як вони визначені у формулі (Ia). Схема реакцій (2) включає стадію (a), на якій відповідним чином заміще-

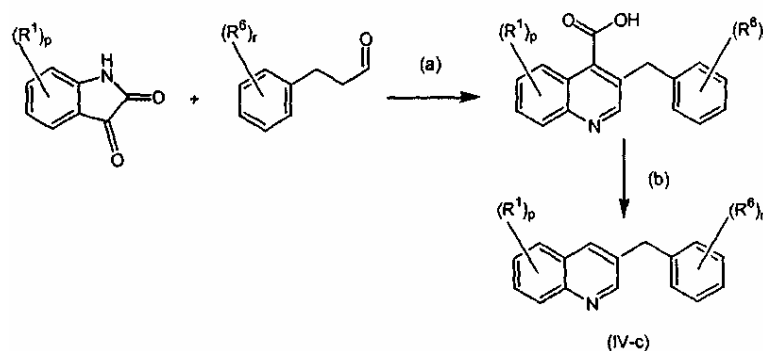
ний анілін вводять у реакцію з підходящим ацилхлоридом, таким як 3-фенілпропілхлорид, 3-фторбензолпропілхлорид або п-

хлорбензолпропіонілхлорид, у присутності підходящої основи, такої як триетиламін, та підходящого реакційноінертного розчинника, такого як метиленхлорид або етиленхлорид. Реакція може бути проведена при температурі, що знаходиться в діапазоні від кімнатної температури до температури кипіння зі зворотним холодильником. На наступній стадії (b) адукт, отриманий на стадії (a), вводять у реакцію з фосфорилхлоридом ( $\text{POCl}_3$ ) у присутності N,N-диметилформаміду (формілування Вільсмайєра-Хаака з наступною циклізацією). Реакція може бути проведена при температурі, що знаходиться в діапазоні від кімнатної температури до температури кипіння зі зворотним холодильником. На наступній стадії (c-1) вводять визначену  $\text{R}^2$ -групу, в якій  $\text{R}^2$  являє собою, наприклад,  $\text{C}_{1-6}$ -алкілокси, за допомогою реакції проміжної сполуки, отриманої на стадії (b), з O- $\text{C}_{1-6}$ -алкіл у присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, HO- $\text{C}_{1-6}$ -алкіл. Проміжна сполука,

отримана на стадії (b), також, може бути перетворена на проміжну сполуку, в якій  $\text{R}^2$  являє собою, наприклад, радикал  $\text{C}_{1-6}$ -алкілтію, за допомогою реакції з  $\text{S}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$  у присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, етанол (стадія (c-2)), з наступною реакцією з  $\text{C}_{1-6}$ -алкіл-1 у присутності підходящої основи, такої як, наприклад,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  та підходящого розчинника, такого як, наприклад, 2-пропанол.

Проміжні сполуки відповідно до формули (IV-c) можуть бути отримані відповідно до наступної схеми реакцій (3), в якій на першій стадії (a) необов'язково заміщений індол-2,3-Діон вводять у реакцію з необов'язково заміщеним 3-фенілпропіональдегідом у присутності підходящої основи, такої як гідроксид натрію (реакція Піфтіцнєра), після чого карбонову кислоту декарбоксилують на наступній стадії (b) при високій температурі в присутності підходящого реакційноінертного розчинника, такого як дифеніловий ефір.

Схема 3



Очевидно, що в попередніх та в наступних реакціях, продукти реакції можуть бути виділені з реакційного середовища та, у разі потреби, додатково очищені відповідно до методологій, загальновідомих у даній галузі техніки, таких як екстракція, кристалізація та хроматографія. Також очевидно, що продукти реакції, що існують у більш, ніж одній і енантиомерній формі, можуть бути виділені з їх суміші за допомогою відомих методів, зокрема,

препаративної хроматографії, такої як препаративна ВЕРХ. Як правило, сполуки формули (Ia) або (Ib) можуть бути розділені на їх ізомерні форми.

Проміжні сполуки формули (V) є сполуками, що є комерційно доступними або можуть бути отримані відповідно до звичайних методик реакцій, загальновідомих у даній галузі техніки. Наприклад, проміжні сполуки формули (V) можуть бути отримані відповідно до наступної схеми реакцій (4):

Схема 4

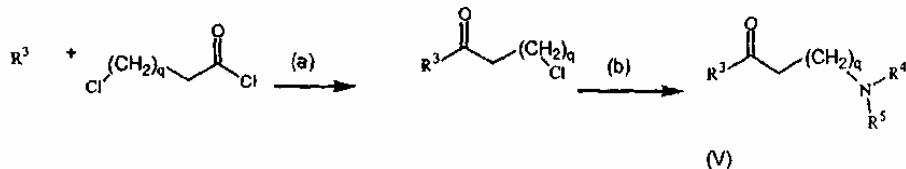


Схема реакцій (4) включає стадію (a), на якій  $\text{R}^3$ , зокрема відповідним чином заміщений  $\text{Ar}$ , більш переважно, відповідним чином заміщений феніл, вводять у реакцію, за допомогою реакції Фріделя-Крафта, з підходящим ацилхлоридом, таким як 3-хлорпропіонілхлорид або 4-хлорбутирилхлорид, у присутності підходящої кислоти Льюїса, такої як, наприклад,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{FeCl}_4$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{TiCl}_4$  або  $\text{ZnCl}_2$ , та підходящого реакційноінертного розчинника, такого як метиленхлорид

або етиленхлорид. Реакція може бути проведена при температурі, що знаходиться в діапазоні від кімнатної температури до температури кипіння зі зворотним холодильником. На наступній стадії (b) вводять аміногрупу ( $-\text{NR}^4\text{R}^5$ ) за допомогою реакції проміжної сполуки, отриманої на стадії (a), з первинним або вторинним аміном ( $\text{HNR}^4\text{R}^5$ ).

Загалом, бактеріальні патогени можуть бути класифіковані як грам-позитивні або грам-негативні патогени. Антибіотичні сполуки з актив-



ністю як проти грам-позитивних, так і проти грам-негативних патогенів, звичайно розцінюються як такі, що мають широкий спектр активності. Сполуки за даним винаходом розцінюються як активні проти грам-позитивних та/або грам-негативних бактеріальних патогенів. Зокрема, сполуки за винаходом активні проти щонайменше однієї грам-позитивної бактерії, переважно, проти декількох грампозитивних бактерій, більш переважно, проти однієї або більше грампозитивних бактерій та/або однієї або більш грамнегативних бактерій.

Сполуки за винаходом мають бактерицидну або бактериостатичну активність.

Приклади грам-позитивних та грам-негативних аеробних та анаеробних бактерій включають стафілококи, наприклад, *S. aureus*; ентерококи, наприклад, *E. faecalis*; стрептококи, наприклад, *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *S. pyogenes*; бацили, наприклад, *Bacillus subtilis*; *Listeria*, наприклад *Listeria monocytogenes*; *Haemophilus*, наприклад *H. influenza*; *Moraxella*, наприклад, *M. catarrhalis*; *Pseudomonas*, наприклад, *Pseudomonas aeruginosa*; та ешерихії, наприклад, *E. coli*. Грам-позитивні патогени, наприклад, стафілококи, ентерококи та стрептококи, мають особливо важливе значення внаслідок розвитку резистентних штамів, що, з'явившись одного разу, важко піддаються лікуванню та важко усуваються з, наприклад, середовища стаціонару. Прикладами таких штамів є метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus* (MRSA), метицилін-резистентні коагулаза-негативні стафілококи (MRCNS), пеніцилін-резистентний *Streptococcus pneumoniae* та мульти-резистентний *Enterococcus faecium*.

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

Сполуки за даним винаходом особливо активні проти *Staphylococcus aureus*, включаючи резистентний *Staphylococcus aureus*, такий як, наприклад, метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus* (MRSA), та *Streptococcus pneumoniae*, зокрема, проти *Staphylococcus aureus*.

Зокрема, сполуки за даним винаходом активні у відношенні бактерій, чия життєздатність залежить від правильного функціонування F1F0 АТФ-синтази. Без прив'язки до якої-небудь теорії повідомляється, що активність сполуки за винаходом полягає в інгібуванні F1F0 АТФ-синтази, особливо в інгібуванні F0 комплексу F1F0 АТФ-синтази, більш конкретно, в інгібуванні субодиниці з F0 комплексу F1F0 АТФ-синтази, приводячи до знищення бактерій шляхом вичерпання клітинних рівнів АТФ бактерій.

Щораз, коли зазначено вище або надалі, що сполуки можуть лікувати бактеріальну інфекцію, це означає, що сполуки можуть лікувати інфекцію, викликану одним або більше бактеріальними штамми.

Щораз, коли зазначено вище або надалі, що бактеріальна інфекція не є мікобактеріальною інфекцією, це означає, що бактеріальна інфекція відрізняється від інфекції, викликаній одним або більше штамми мікобактерій.

Точне дозування та частота введення сполук за винаходом залежать від конкретної сполуки формули (Ia) або (Ib), що використовуються, конкретного стану, що піддається лікуванню, важкості стану, що піддається лікуванню, віку, маси тіла, статі, режиму харчування, часу введення та загального фізичного стану конкретного пацієнта, способу введення, а також іншого лікування, що людина може одержувати, як відомо фахівцю в даній галузі техніки. Крім того, очевидно, що ефективні добові кількості можуть бути зменшені або збільшені в залежності від реакції пацієнта та/або в залежності від оцінки лікаря, що пропонує сполуки за даним винаходом.

Сполука за даним винаходом може бути введена у фармацевтично прийнятних формах, не обов'язково, у фармацевтично прийнятному носії. Сполуки та композиції, що містять дані сполуки, можуть бути введені такими шляхами, як локальний, місцевий або системний. Системне застосування включає будь-який спосіб введення сполуки в тканини тіла, наприклад, інтратекальний, внутрішньом'язовий, кризьшкірний, внутрішньовенний, інтраперитонеальний, підшкірний, під'язиковий, ректальний та пероральний шлях введення. Конкретне дозування антибактеріального засобу, що вводиться, а також тривалість лікування, можуть бути при необхідності відрегульовані.

Бактеріальні інфекції, які можуть лікувати сполуки за винаходом, включають, наприклад, інфекції центральної нервової системи, інфекції зовнішнього вуха, інфекції середнього вуха, такі як гострий середній отит, інфекції черепних пауз, інфекції ока, інфекції порожнини рота, такі як інфекції зубів, ясен та слизової оболонки, інфекції верхнього респіраторного тракту, інфекції нижніх дихальних шляхів, сечостатевої інфекції, шлунково-кишкові інфекції, гінекологічні інфекції, сепсис, інфекції кістки та суглобів, інфекції структур шкіри та шкіри, бактеріальний ендокардит, опіки, антибактеріальну профілактику в хірургії та антибактеріальну профілактику у пацієнтів з пригніченим імунітетом, таких як пацієнти, що одержують протипухлинну хіміотерапію або пацієнти, що були піддані трансплантації органів.

З огляду на той факт, що сполуки формули (Ia) або (Ib) активні проти бактеріальних інфекцій, сполуки за винаходом можуть бути скомбіновані з іншими антибактеріальними агентами, щоб ефективно боротися з бактеріальними інфекціями.

Таким чином, даний винахід також відноситься до комбінації (а) сполуки формули (Ia) або (Ib) та (b) одного або більше інших антибактеріальних агентів, за умови, що один і або більше інших антибактеріальних агентів не є антимікобактеріальними агентами.

Даний винахід також відноситься до комбінації (а) сполуки формули (Ia) або (Ib) та (b) одного або більш інших антибактеріальних агентів, за умови, що один або більше інших антибактеріальних агентів не є антимікобактеріальними агентами, для застосування як лікарський засіб.

Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій та, як активний інгредієнт, терапевтично ефективну кількість (а) спо-

луки формули (Ia) або (Ib) та (b) один або більше інших антибактеріальних агентів, за умови, що один або більше інших антибактеріальних агентів не є антимікобактеріальними агентами, також відповідає даному винаходу.

Даний винахід також відноситься до застосування комбінації або фармацевтичної композиції, як визначено вище, для лікування бактеріальної інфекції або для одержання лікарського засобу для лікування бактеріальної інфекції.

Фармацевтична композиція за винаходом може мати різні фармацевтичні форми з метою введення. Як підходящі композиції можуть бути названі всі композиції, що звичайно використовуються для системного введення лікарських засобів. Для одержання фармацевтичних композицій за винаходом ефективну кількість конкретних сполук, обов'язково у формі адитивної солі, як активний інгредієнт, ретельно змішують з фармацевтично прийнятним носієм, що може мати різноманітні форми в залежності від форми одержання, бажаної для введення. Ці фармацевтичні композиції переважно знаходяться в підходящій лікарській формі, зокрема, для перорального введення або парентеральної ін'єкції. Наприклад, для одержання композиції в пероральній лікарській формі, може використовуватися будь-яке звичайне фармацевтичне середовище, таке як, наприклад, вода, гліколи, масла, спирти, тощо, у випадку пероральних рідких препаратів, таких як суспензії, сиропи, еліксири, емульсії та розчини; або тверді носії, такі як крохмалі, цукор, каолін, розчинники, змазуючі речовини, зв'язуючі речовини, агенти дезінтеграції, тощо, у випадку порошків, пігулок, капсул та таблеток. Завдяки простоті введення, таблетки та капсули являють собою самі переважні пероральні лікарські форми, в яких, зрозуміло, використовуються тверді фармацевтичні носії. Для парентеральних композицій носій звичайно включає стерильну воду, принаймні в більшій частині, хоча можуть бути включені інші інгредієнти, наприклад, для підвищення розчинності. Наприклад, можуть бути отримані розчини для ін'єкцій, в яких носій включає сольовий розчин, розчин глюкози або суміш розчину глюкози та сольового розчину. Також можуть бути отримані суспензії для ін'єкцій, в яких можуть бути використані підходящі рідкі носії, суспендуєчі агенти, тощо. Також у рамки винаходу включені препарати у твердій формі, що призначені для перетворення, незадовго до використання, на препарати в рідкій формі.

В залежності від способу введення, фармацевтична композиція переважно містить від 0,05 до 99мас.%, більш переважно, від 0,1 до 70мас.% активних інгредієнтів, та від 1 до 99,95мас.%, більш переважно, від 30 до 99,9мас.% фармацевтично прийнятного носія, причому усі відсотки дані з розрахунку на загальну масу композиції.

Масові співвідношення сполуки формули (Ia) або (Ib) та (b) іншого антибактеріального агента(ів) при введенні у формі комбінації можуть бути визначені фахівцем в даній галузі техніки. Зазначене співвідношення та точне дозування та частота введення залежать від конкретної сполуки формули (Ia) або (Ib) та іншого антибактеріального аген-

та(ів), що використовується, конкретного стану, що піддається лікуванню, важкості стану, що піддається лікуванню, віку, маси тіла, статі, режиму харчування, часу введення та загального фізичного стану конкретного пацієнта, способу введення, а також іншого лікування, що людина може одержувати, як відомо фахівцю в даній галузі техніки. Крім того, очевидно, що ефективна добова кількість може бути зменшена або збільшена в залежності від реакції пацієнта та/або в залежності від оцінки лікаря, що пропонує сполуки за даним винаходом.

Сполуки формули (Ia) або (Ib) та один або більше інших антибактеріальних агентів можуть бути скомбіновані в одному препараті, або вони можуть бути складені в окремі препарати так, щоб вони могли бути введені одночасно, роздільно або послідовно. Таким чином, даний винахід також відноситься до продукту, що містить (a) сполуку формули (Ia) або (Ib), та (b) один або більше інших антибактеріальних агентів, за умови, що один або більше інших антибактеріальних агентів не є антимікобактеріальними агентами, як комбінованого препарату для одночасного, роздільного або послідовного застосування при лікуванні бактеріальної інфекції.

Фармацевтична композиція може додатково містити різні інші інгредієнти, відомі в даній галузі техніки, наприклад, змазуюча речовина, стабілізатор, буферний агент, емульгатор, регулятор в'язкості, поверхнево-активна речовина, консервант, ароматизатор або барвник.

Особливо переважним є виготовлення зазначених фармацевтичних композицій у вигляді форми одиничного дозування для простоти введення та однорідності дозування. Форма одиничного дозування в рамках винаходу відноситься до фізично дискретних одиниць, що прийнятні як одинична доза, причому кожна одиниця містить визначену кількість активного інгредієнта, розраховану таким чином, щоб здійснювати бажаний терапевтичний ефект, у комбінації з необхідним фармацевтичним носієм. Прикладами таких форм одиничного дозування є таблетки (включаючи таблетки з надсічками або таблетки, покриті оболонкою), капсули, пігулки, пакетики з порошком, пластинки, супозиторії, розчини або суспензії для ін'єкцій, тощо, та їх різноманітні різновиди. Добова доза сполуки за даним винаходом, звичайно, змінюється в залежності від сполуки, що використовується, способу введення, бажаного лікування та вказаного бактеріального захворювання.

Іншими антибактеріальними агентами, що можуть бути скомбіновані зі сполуками формули (Ia) або (Ib), є антибактеріальні агенти, відомі в даній галузі техніки. Інші антибактеріальні агенти включають антибіотики групи β-лактаму, такі як натуральні пеніциліни, напівсинтетичні пеніциліни, натуральні цефалоспорины, напівсинтетичні цефалоспорины, цефаміцини, 1-оксацефеми, клавуланові кислоти, пенеми, карбапенеми, нокардидини, монобактами; тетрацикліни, ангідротетрацикліни, антрацикліни, аміноглікозиди; нуклеозиди, такі як N-нуклеозиди, C-нуклеозиди, карбоцикліні нуклеозиди, бластицидин S; речовини з макроцик-

лічним лактонним кільцем, такі як 12-членні кільцеві макроліди, 14-членні кільцеві макроліди, 16-членні кільцеві макроліди; ансаміцини; пептиди, такі як блеоміцини, грамідіцини, поліміксини, бацитрацини, антибіотики з великим пептидним кільцем, що містять лактоновий зв'язок, актиноміцини, амфоміцини, капреоміцин, дистаміцин, ендурацидини, мікаміцин, неокарциногастин, стендоміцин, біоміцин, віргініаміцин; циклогексимід; циклосерин; варіотин; саркоміцин А; новобіоцин; гризеофульвін; хлорамфенікол; мітоміцин; фумагілін; монензин, піролнітрин; фосфоміцин; фузидова кислота; D-(п-гідроксифеніл)гліцин; D-фенілгліцин; енедіїни.

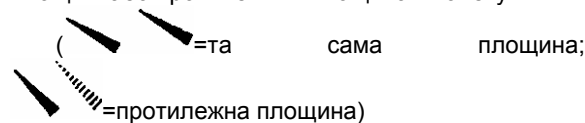
Конкретними антибіотиками, що можуть бути скомбіновані зі сполуками за винаходом формули (Ia) або (Ib), є, наприклад, бензилпеніцилін (калію, прокату, бензатину), феноксиметилпеніцилін (калію), фенетицилін, пропіцилін, карбеніцилін (динатрію, фенілнатрію, інданілнатрію), сульбеніцилін, тикарцилін динатрію, метицилін натрію, оксацилін натрію, клоксацилін натрію, диклоксацилін, флуклоксацилін, ампіцилін, мезлоцилін, піперацилін натрію, амфоксицилін, циклацилін, гексацилін, сульбактам натрію, талампіцилін гідрохлорид, бакампіцилін гідрохлорид, півмецилінам, цефалексин, цефаклор, цефалогліцин, цефадроксил, цефрадин, цефроксадин, цефепірдин натрію, цефалотин натрію, цефазетрил натрію, цефсулодин натрію, цефалоридин, цефатризин, цефоперазон натрію, цефамандол, вефотіам гідрохлорид, цефазолін натрію, цефтизоксим натрію, цефотаксим натрію, цефменоксим гідрохлорид, цефуроксим, цефтриаксон натрію, цефтазидим, цефокситин, цефметазол, цефотетан, латамоксиф, клавуланова кислота, іміпенем, ацтреонам, тетрациклін, хлортетрациклін гідрохлорид, деметилхлортетрациклін, окситетрациклін, метациклін, доксициклін, ролитетрациклін, міноциклін, даунорубіцин гідрохлорид, доксорубіцин, акларубіцин, канаміцин сульфат, беканаміцин, тобраміцин, гентаміцин сульфат, дибекацин, амікацин, мікрономіцин, рибостаміцин, неоімін сульфат, паромоміцин сульфат, стрептоміцин сульфат, дигідрострептоміцин, дестоміцин А, гігріміцин В, апраміцин, сисоміцин, нетилміцин сульфат, спектиноміцин гідрохлорид, астроміцин сульфат, валідаміцин, касугаміцин, поріоксин, бластицидин S, еритроміцин, еритроміцин естолат, олеандоміцин фосфат, трацетиліолеандоміцин, китазаміцин, йозаміцин, спіраміцин, тилозин, івермектин, мідекаміцин, блеоміцин сульфат, пепломіцин сульфат, грамідіцин S, поліміксин В, бацитрацин, колістин сульфат, колістинметансульфонат натрію, енраміцин, мікаміцин, віргініаміцин, капреоміцин сульфат, біоміцин, енвіоміцин, ванкоміцин, актиноміцин D, неокарциногастин, бестайн, пепстатин, монензин, лазалоцид, саліноміцин, амфотерицин В, ністатин, натаміцин, трихоміцин, мітраміцин, лінкоміцин, кліндаміцин, кліндаміцин пальмітат гідрохлорид, флавофосфоліпол, циклосерин, пецилоцин, гризеофульвін, хлорамфенікол, хлорамфенікол пальмітат, мітоміцин С, піролнітрин, фосфоміцин, фузидова кислота, бікозаміцин, тіамулін, сиканін.

Експериментальна частина

Абсолютна стереохімічна конфігурація стереогенного(их) атома(ів) вуглецю деяких сполук не була експериментально визначена. У цих випадках стереохімічно ізомерна форма, що була виділена першою, визначається як "А", а друга - як "В", без подальшого посилання на фактичну стереохімічну конфігурацію. Проте, зазначені ізомерні форми "А" та "В" можуть бути однозначно охарактеризовані фахівцем в даній галузі техніки з використанням відомих з рівня техніки способів, таких як, наприклад, дифракція рентгенівських променів.

У випадку, якщо "А" та "В" являють собою суміші стереоізомерів, зокрема, суміші діастереоізомерів, вони можуть бути далі розділені, відповідно до чого відповідні перші виділені фракції позначаються "А1", відповідно "В1", а другі - як "А2" відповідно "В2". без подальшого посилання на фактичну стереохімічну конфігурацію. Проте, зазначені ізомерні форми "А1", "А2" та "В1", "В2" можуть бути однозначно охарактеризовані фахівцем з використанням відомих з рівня техніки способів, таких як, наприклад, дифракція рентгенівських променів.

Для деяких сполук стереохімічні конфігурації позначені в структурах. Конфігурації являють собою відносні конфігурації, що вказують, що розглянуті групи розташовані в одній та тій же самій площині або протилежних площинах молекули



Сполуки за винаходом, що також описані в WO 2004/011436, мають такий же номер сполуки, як у WO 2004/011436. Номери прикладів у нижченаведених таблицях та в методиках синтезу, приведені нижче, відносяться до номерів прикладів WO 2004/011436, які вказують, відповідно до якої методики сполуки були отримані.

Додаткові сполуки позначені літерами.

Синтез сполук А, В та С і

Розчин сполуки 15 з WO 2004/011436 (отриманої відповідно до В7) (0,1г, 0,18ммоль) та етильйодид (0,02мл, 0,19ммоль) в ацетоні (2мл) перемішували при 60°C протягом 12 годин. Розчинник випарювали та залишок перекристалізовували з діізопропілового ефіру та ацетону. Вихід: 0,02г сполуки (діастереоізомер В) (16%, т.пл.=244°C).

Сполука В (діастереоізомер А) одержували відповідно до вищенаведеної методики, але виходячи зі сполуки 14 з WO 2004/011436 (отриманої відповідно до В7). Вихід: 71%, т.пл.=204°C.

Сполука С (діастереоізомер В) одержували відповідно до вищенаведеної методики, виходячи зі сполуки 15 з WO 2004/011436 (отриманої відповідно до В7) та піддаючи цю сполуку 15 реакції з бутилйодидом. Вихід: 50%, т.пл.=182°C.

Синтез сполук Е та F

Розчин сполуки 95 (0,1г, 0,187ммоль) з WO 2004/011436 (отриманої відповідно до В1) та метилйодиду (0,02мл, 0,281ммоль) в ацетоні (2мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчинник випарювали, та залишок перекристалізовували з діізопропілового ефіру. Вихід:

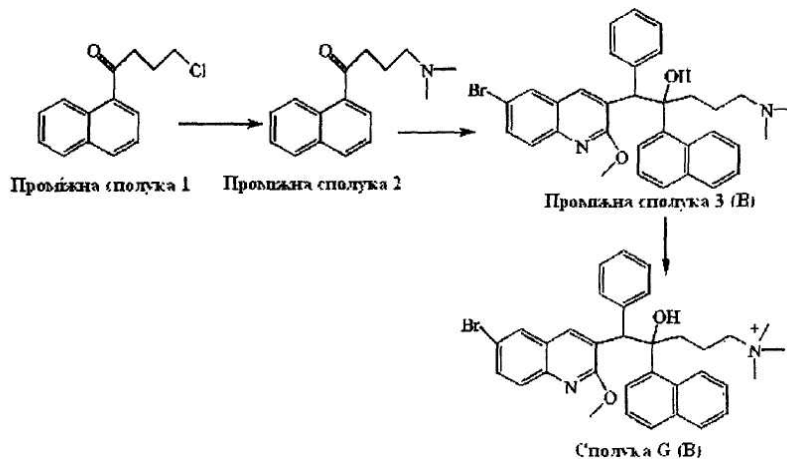
0,115г сполуки Е (діастереоізомер А) (91%, Т.пл.>250°C).

Сполука F (діастереоізомер В) одержували відповідно до вищенаведеної методики, але вихо-

дячи зі сполуки 96 з WO 2004/011436 (отриманої відповідно В1). Вихід: 87%, Т.пл.>250°C.

Синтез сполуки G

Сполуку G одержували відповідно до наступної схеми:



#### Синтез проміжної сполуки 1

Проміжну сполуку 1 одержували за допомогою такого ж способу, як проміжну сполуку 12 з WO 2004/011436 (відповідно до А8) з 4-хлорбутирилхлориду. Залишок (70,7г) очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/АсОEt; 70:30; 20-45мм). Дві фракції (F1 та F2) збирали, та розчинник випарювали. F1: 45,5г проміжної сполуки 1 (вихід =63%).

#### Синтез проміжної сполуки 2

Розчин проміжної сполуки 1 (2г, 0,0086моль), диметиламіногідрохлориду (1,4г, 0,0172моль) та карбонату калію (2,4г, 0,0174моль) в ацетонітрилі (30мл) перемішували при 80°C протягом 12 годин. Розчинник випарювали, та залишок (2,8г) очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH; 93/7/0,5; 20-45мм), одержуючи 1г проміжної сполуки 2 у вигляді масла (вихід =49%).

#### Синтез проміжної сполуки 3

nBuLi 1,6М (3,3мл, 0,0024моль) повільно додавали при -20°C в потоці N<sub>2</sub> до розчину діізопропіламіну (0,33мл, 0,0024моль) в тетрагідрофурані (5мл). Суміш перемішували при -20°C протягом 20 хвилин, потім охолоджували при -70°C. Повільно додавали розчин проміжної сполуки 3 з WO 2004/011436 (отриманої відповідно до А3) (0,6г, 0,0018моль) в тетрагідрофурані (5мл). Суміш перемішували при -70°C протягом 1 год. 30хв. Повільно додавали розчин проміжної сполуки 2 за винаходом (0,54г, 0,0022моль) в тетрагідрофурані (5мл). Суміш перемішували при -70°C протягом 3 годин, гідролізували при -30°C водою з льодом та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, висушували над MgSO<sub>4</sub>, відфільтровували та розчинник випарювали. Залишок (5,3г) очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH; 99/1/0,1; 20-45мм). Дві фракції збирали, та розчинник випарювали. Фракції перекристалізовували окремо з діізопропілового ефіру та діетилового ефіру, одержуючи 0,04г діастереоізомеру А (4%) та 0,04г проміжної сполуки 3 за винаходом (діастереоізомер В) (4%).

ржуючи 0,04г діастереоізомеру А (4%) та 0,04г проміжної сполуки 3 за винаходом (діастереоізомер В) (4%).

#### Синтез сполуки G

Розчин проміжної сполуки 3 (0,04г, 0,07ммоль) та метил йодиду (0,01мл, 0,14ммоль) в ацетоні (2мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник випарювали, та залишок перекристалізовували з діізопропілового ефіру та ацетону, одержуючи 0,047г сполуки G (діастереоізомер В) (93%).

#### Синтез сполук H та I

Розчин сполуки 197 з WO 2004/01146 (0,15г, 0,257ммоль) (отриманої відповідно до В7) та метилйодиду (0,02мл, 0,257ммоль) в ацетоні (3мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Розчинник випарювали, та залишок перекристалізовували з діетилового ефіру, одержуючи 0,154г сполуки 1 (діастереоізомер А) (83%, т.пл.=188°C).

Сполуку H (діастереоізомер В) одержували відповідно до зазначеної методики, але виходячи зі сполуки 191 з WO 2004/011436 (отриманої відповідно до В7) Вихід: 0,154г сполуки H (75%, т.пл.=172°C).

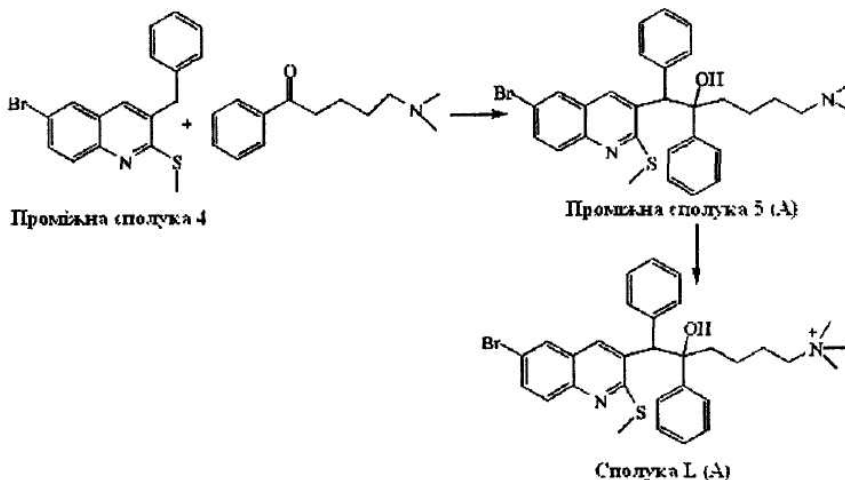
#### Синтез сполук K та J

Розчин сполуки 66 з WO 2004/011436 (0,10г, 0,187ммоль) (отриманої відповідно до В1) та метилйодиду (0,018мл, 0,281ммоль) в ацетоні (3мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Осад відфільтровували, промивали ацетоном та висушували при 70°C, одержуючи 0,08г сполуки J (діастереоізомер В) (53%, т.пл.=175°C).

Сполуку K (діастереоізомер А) одержували відповідно до зазначеної методики, але виходячи зі сполуки 65 з WO 2004/011436 (отриманої відповідно до В1). Вихід: 64% сполуки K (245°C).

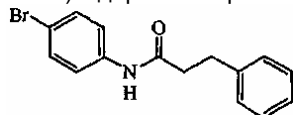
#### Синтез сполуки L

Сполуку L синтезували відповідно до наступної схеми



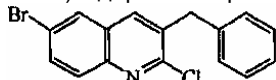
## Синтез проміжної сполуки 4

## а) Одержання проміжної сполуки 4а



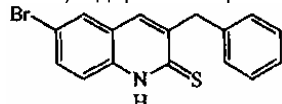
Бензолпропаноїлхлорид (0,488моль) додавали по краплях при кімнатній температурі до розчину 4-бромбензоламіну (0,407моль) у  $\text{Et}_3\text{N}$  (70мл) та  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (700мл), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш виливали у воду та концентрований  $\text{NH}_4\text{OH}$ , та екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар висушували ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровували, та розчинник випарювали. Залишок перекристалізовували з діетилового ефіру. Залишок (119,67г) суспендували в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  та промивали 1н.  $\text{HCl}$ . Органічний шар висушували ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровували, та розчинник випарювали. Вихід: 107,67г проміжної сполуки 4а.

## b) Одержання проміжної сполуки 4b



Реакцію проводили двічі.  $\text{POC}_2$  (1,225моль) додавали по краплях при  $10^\circ\text{C}$  до  $\text{N,N}$ -диметилформаміду (0,525моль). Потім при кімнатній температурі додавали проміжну сполуку 4а (0,175моль). Суміш перемішували протягом ночі при  $80^\circ\text{C}$ , виливали на лід та екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар висушували ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровували, та розчинник випарювали. Продукт використовували без подальшого очищення. Вихід: 77,62г (67%) проміжної сполуки 4b.

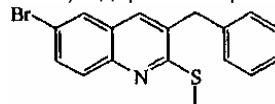
## c) Одержання проміжної сполуки 4с



Суміш проміжної сполуки 4b (0,045моль) та тіосечовини (0,05моль) в етанолі (150мл) перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником протягом 8 годин та потім доводили до кімнатної температури. Додавали розчин  $\text{KOH}$  (0,068моль) у воді (15мл). Суміш перемішували та нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 години та

виливали на лід. Осад відфільтровували, промивали  $\text{H}_2\text{O}$  та висушували. Вихід: 11г (74%) проміжної сполуки 4с.

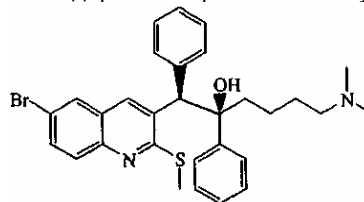
## d) Одержання проміжної сполуки 4



$\text{CH}_3\text{I}$  (0,037моль) повільно додавали при кімнатній температурі до суміші проміжної сполуки 4с (0,033моль) та  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,037моль) в ацетоні (150мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 8 годин, виливали в  $\text{H}_2\text{O}$  та екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар відокремлювали, висушували ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровували, та розчинник випарювали. Вихід: 11,2г. Частину цієї фракції (2г) перекристалізовували з діетилового ефіру. Осад відфільтровували та висушували. Вихід: 1,45г (70%) проміжної сполуки 4.

## Синтез проміжної сполуки 5

## Одержання проміжної сполуки 5

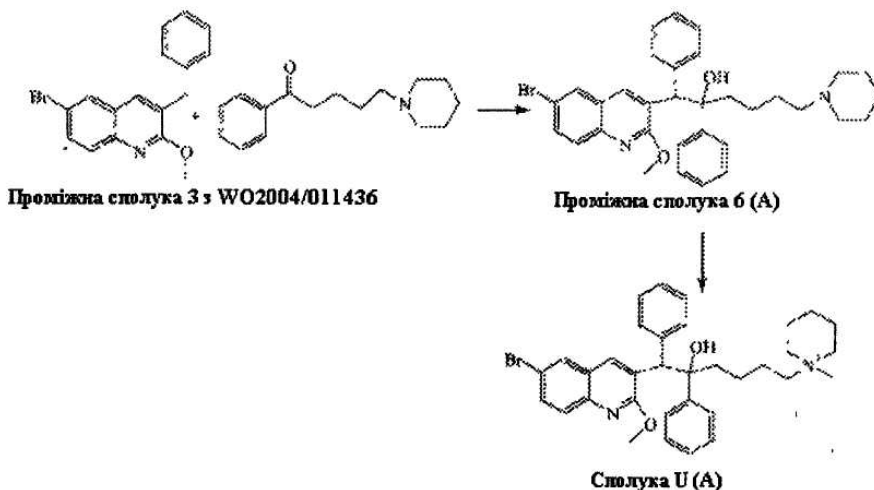


$\text{nBuLi}$  1,6М в гексані (0,0035моль) додавали по краплях при  $-20^\circ\text{C}$  до розчину  $\text{N}$ -(1-метилетил)-2-пропанаміну (0,0035моль) в тетрагідрофурани (7мл) в потоці  $\text{N}_2$ . Суміш перемішували при  $-20^\circ\text{C}$  протягом 20 хвилин, потім охолоджували до  $-70^\circ\text{C}$ . Додавали розчин проміжної сполуки 4 (0,003моль) у тетрагідрофурани (10мл). Суміш перемішували при  $-70^\circ\text{C}$  протягом 1 години. Додавали розчин 5-(диметиламіно)-1-феніл-1-пентанону (J. Am. Chem. Soc. 1972, 94 (11), 3877-3883) (0,0035моль) у тетрагідрофурани (10мл). Суміш перемішували при  $-70^\circ\text{C}$  протягом 3 годин. Додавали  $\text{H}_2\text{O}$ . Суміш екстрагували  $\text{EtOAc}$ . Органічний шар промивали насиченим  $\text{NaCl}$ , висушували ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровували, та розчинник випарювали. Залишок (2г) очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$

94/6/0,3; 15-40мкм) Дві фракції збирали, та розчинник випарювали. Залишок перекристалізовували з діізопропілового ефіру. Осад відфільтровували та висушували. Вихід: (2%) проміжної сполуки 5 (діастереоізомер А).

Синтез сполуки L

Розчин проміжної сполуки 5 (0,27г, 0,49ммоль) та метилйодиду (0,046мл, 0,74ммоль) в ацетоні



Синтез проміжної сполуки 6

nBuLi 1,6M (1,15мл, 1,83ммоль) повільно додавали при -20°C в потоці N<sub>2</sub> до розчину діізопропіламіну (0,256мл, 1,83ммоль) у тетрагідрофурани (4мл). Суміш перемішували при -20°C протягом 20 хвилин, потім охолоджували при -70°C. Повільно додавали розчин проміжної сполуки 3 з WO 2004/011436 (0,5г, 1,52ммоль) у тетрагідрофурани (5мл). Суміш перемішували при -70°C протягом 1 години. Повільно додавали розчин 1-феніл-5-(1-піперидиніл)-1-пентанону (0,45г, 1,83ммоль) у тетрагідрофурани (5мл). Суміш перемішували при -70°C протягом 1,5 годин, гідролізували при -70°C водою, та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали сольовим розчином, висушували над MgSO<sub>4</sub>, відфільтровували, та розчинник випарювали. Залишок (0,9г) очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH; 97/3/0,1, кромасил 10мкм) Дві фракції, збирали, та розчинник випарювали. З першої фракції продукту одержували проміжну, сполуку 6(A). Вихід: 0,085г проміжної сполуки 6 (діастереоізомер А) (10%, т.пл.=129°C). Другу фракцію продукту перекристалізовували з діізопропілового ефіру, одержуючи діастереоізомер В (вихід =6%, т.пл.=166°C).

Синтез сполуки U'

Розчин проміжної сполуки 6 (A) (0,020г, 0,035ммоль) та метилйодиду (0,0032мл, 0,052ммоль) в ацетоні (2мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Осад відфільтровували, промивали діетиловим ефіром та висушували при 60°C. Вихід, 0,014г сполуки U (діастереоізомер А) (55%, т.пл.=170°C)ю

Синтез сполук R та S

Розчин сполуки 126 з WO 2004/011436 (0,2г, 0,3ммоль) та метилйодиду (0,0558г, 0,3ммоль) в

(5мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Розчинник випарювали, осад суспендували в суміші діізопропілового ефіру/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, відфільтровували, промивали діізопропіловим ефіром та висушували при 70°C, одержуючи 0,17г сполуки L (діастереоізомер А) (51%, т.пл.=233°C).

Синтез сполуки U

ацетоні (5мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Суміш випарювали насухо та потім перекристалізовували з діізопропілового ефіру та ацетону. Вихід 0,147г сполуки R (B) (95%, т.пл.=224°C).

Сполука S (діастереоізомер А) одержували відповідно до зазначеної методики, але виходячи зі сполуки 125 з WO 2004/011436. Вихід: 0,069г сполуки S (65%, т.пл.=214°C)

Синтез сполук M, N, O, P, O та T

Сполуку M (A) одержували відповідно до методики одержання сполуки R, але виходячи зі сполуки 24 з WO 2004/011436. Вихід: 0,025г сполуки M (A) (43%).

Сполуку N (B) одержували відповідно до методики одержання сполуки R, але виходячи зі сполуки 37 з WO 2004/011436. Вихід: 0,048г сполуки N (B) (85%).

Сполуку O (B) одержували відповідно до методики одержання сполуки R, але виходячи зі сполуки 39 з WO 2004/011436. Вихід: 0,043г сполуки O (B) (75%).

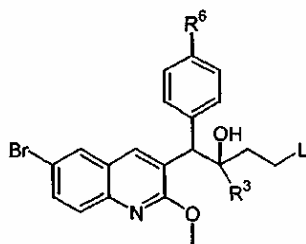
Сполуку P (B) одержували відповідно до методики одержання сполуки R, але виходячи зі сполуки 50 з WO 2004/011436. Вихід: 0,032г сполуки P (B) (56%).

Сполуку Q (A) одержували відповідно до методики одержання сполуки R, але виходячи зі сполуки 45 з WO 2004/011436. Вихід: 0,149г сполуки Q (A) (91%).





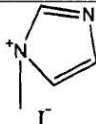
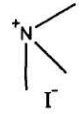
Сполуку T (A) одержували відповідно до методики одержання сполуки R, але виходячи зі сполуки 32 з WO 2004/011436. Вихід: 0,038г сполуки T (A) (66%).

У Таблицях 1 та 2 перераховані сполуки формули (Ia) або (Ib) відповідно до даного винаходу.

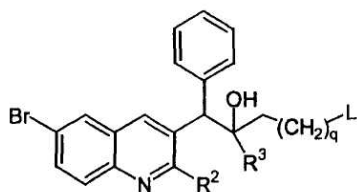
Таблиця 1




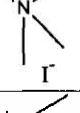
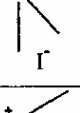
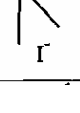


Номер сполуки	Номер прикл.	R <sup>6</sup>	R <sup>3</sup>	L	Сtereохімія та температури плавлення
A		H	1-нафтил		(B); 244 °C
3		H	1-нафтил		(B), 182 °C
121	B5	H	1-нафтил		(A1), 210 °C
B		H	1-нафтил		(A), 204 °C
103	B5	H	1-нафтил		(B), >250 °C
E		H	фенілCH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -		(A), >250 °C
F		H	фенілCH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -		(B); >250 °C
102	B5	H	1-нафтил		(A2), 210 °C
57	B5	H	феніл		(A), 244 °C
10	B5	H	феніл		(B), 198 °C

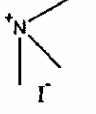
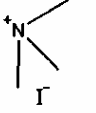
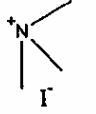
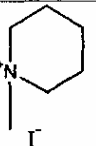
M		H			(A), 268 °C
N		Cl	феніл		(B); 255 °C
O		H	3-фторфеніл		(B); 184 °C
P		H	феніл		(B); 246 °C
Q		H	2-нафтил		(A)

Таблиця 2



Номер сполуки	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	q	L	Стереохімія та температури плавлення
G	OCH <sub>3</sub>	1-нафтил	2		(B)
H	OCH <sub>3</sub>	2-нафтил	3		(B); 172 °C
K	OCH <sub>3</sub>	феніл	3		(A); 245 °C
J	OCH <sub>3</sub>	феніл	3		(B); 175 °C
I	OCH <sub>3</sub>	2-нафтил	3		(A); 188 °C
L	SCH <sub>3</sub>	феніл	3		(A); 233 °C



R	OCH <sub>3</sub>	2- нафтил	2		(B); 224 °C
S	OCH <sub>3</sub>	2- нафтил	2		(A); 214 °C
T	SCH <sub>3</sub>	феніл	1		(A); 266 °C
U	OCH <sub>3</sub>	феніл	3		(A); 170 °C

#### Аналітичні способи

##### Загальний спосіб

Градiєнт ВЕРХ забезпечувався системою Alliance HT 2795 (Waters), що складається з четвeринного насосу з дегазатором, автоматичної піпетки та детектора DAD. Потік з колонки направлявся до детектора MS. Детектори MS були скомпоновані з джерелом іонізації з електророзпиленням. Напруга капілярної голки складала 3кВ та температура джерела підтримувалася на 100°C. Як газ-розпилювач використовувався азот. Одержання даних було виконано з використанням системи даних Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

##### ВЕРХ-спосіб 1

На додаток до загальної методики: аналіз ВЕРХ проводили (іонізація з електророзпиленням у позитивному та у негативному (імпульсному) режимі зі скануванням від 100 до 1000 amu) на колонці Sunfire C18 (Waters, Milford, MA; 3,5мм, 4,6×100мм) з об'ємною швидкістю потоку 0,8мл/хвилина. Дві мобільні фази (мобільна фаза А: 35% 6,5ММ ацетату амонію +30% ацетонітрилу +35% мурашиної кислоти (2мл/л); мобільна фаза В: 100% ацетонітрилу) використовували для зміни умов градiєнта від 100% А протягом 1 хвилини до 100% В через 4 хвилини, 100% В при об'ємній швидкості потоку 1,2мл/хвилина протягом 4 хвилин до 100% при 0,8мл/хвилина через 3 хвилини, та повторного зрівноважування зі 100% А протягом 1,5 хвилин.

Маса сполуки G (без протиіону) була зареєстрована за допомогою ВЕРХ-способу 1 (рідинна хроматографія з мас-спектрометрією). Молекулярний пік (MH<sup>+</sup>) складав 583.

##### ВЕРХ-спосіб 2

ВЕРХ з оберненою фазою здійснювали на колонці Kromasil C18 (5мм, 4,6×150мм) з об'ємною швидкістю потоку 1,0мл/хвилина. Три мобільні фази (мобільна фаза А: 100% 7ММ ацетату амонію; мобільна фаза В: 100% ацетонітрилу; мобільна фаза С: 0,2% мурашиної кислоти +99,8% ультрачистої води) використовували для зміни умов градiєнта від 30% А, 40% В та 30% С (протягом 1 хвилини) до 100% В через 4 хвилини, 100% В про-

тягом 5 хвилин та повторного зрівноважування з початковими умовами протягом 3 хвилин. Використовувався об'єм ін'єкції 5мкл. Пікова напруга складала 20 В для способу позитивної іонізації. Мас-спектри одержували скануванням від 100 до 900 за 0,8 секунди, використовуючи затримку між скануваннями 0,08 секунд.

Маса сполуки Q (без протиіону) була зареєстрована за допомогою ВЕРХ-способу 2 (рідинна хроматографія з мас-спектрометрією). Молекулярний пік (MH<sup>+</sup>) складав 569. Час утримання (R<sub>t</sub>) складав 6,20.

##### Фармакологічні приклади

Одержання бактеріальних суспензій для дослідження чутливості: Бактерії, що використовували в цьому дослідженні, вирощували протягом ночі в колбах, що містять 100мл Бульйону Мюлера-Хінтона (Becton Dickinson - Номер у каталозі 275730) у стерильній деіонізованій воді, при струшуванні при температурі 37°C. Стоки (0,5мл/пробірка) зберігали при -70°C до використання. Титрування бактерій проводили на планшетах для мікротитрування, та визначали одиниці, що утворюють колонії (CFU). У цілому, для дослідження чутливості використовували кількість посівного матеріалу приблизно 100 CFU.

Дослідження анти-бактеріальної чутливості: визначення IC<sub>90</sub>

##### Тест на планшеті для мікротитрування

Стерильні пластмасові планшети для мікротитрування з 96 плоскодонними лунками заповнювали 180мкл стерильної деіонізованої води, доповненої 0,25% BSA. Потім додавали стоки-розчини (7,8× кінцевої тестової концентрації) сполук в об'ємі 45мкл у колонку 2. Проводили послідовні п'ятикратні розведення (45мкл у 180мкл) безпосередньо в планшетах для мікротитрування, починаючи від колонки 2, закінчуючи колонкою 11. Необроблені контрольні проби з посівним матеріалом (колонка 1) та без нього (колонка 12) були включені в кожен планшет для мікротитрування. У залежності від типу бактерій, приблизно 10-60 CFU на лунку бактеріального посівного матеріалу (100 TCID<sub>50</sub>) в об'ємі 100мкл у 2,8× середовищі Мюлера-Хінтона

додавали до рядів від А до Н, за винятком колонки 12. Такий же самий об'єм середовища без посівного матеріалу додавали до колонки 12 послідовно від ряду А до ряду Н. Культури інкубували при 37°C протягом 24 годин у нормальній атмосфері (інкубатор з клапаном, що виходить на відкрите повітря, та безперервною вентиляцією). Наприкінці інкубації, через один день після інокуляції, бактеріальний ріст кількісно визначали за допомогою флуориметричного методу. Для цього резаурин (0,6мг/мл) додавали в об'ємі 20мкл у кожен лунку через 3 години після інокуляції, та планшети повторно інкубували протягом ночі. Зміна кольору із синього на рожевий вказувала на ріст бактерій. Флуоресценцію зчитували в комп'ютеризованому флуориметрі (Cytofluor Biosearch) при довжині хвилі зсуву 530нм та довжини хвилі емісії 590нм. Інгибування росту в %, що досягається зі сполуками, обчислювали відповідно до стандартних методів. IC<sub>90</sub> (виражена в мкг/мл) визначали як 90% інгібуючу концентрацію у відношенні росту бактерій. Результати наведені нижче в Таблиці 3.

Метод розведення агар-агару.

Значення MIC<sub>99</sub> (мінімальна концентрація для одержання 99%-ого інгибування росту бактерій) можуть бути визначені шляхом здійснення стандартного методу розведення Агар-агару у відповідності зі стандартами NCCLS\*, у якому середовище, що використовується, містить агар-агар Мюлера-Хінтона.

\* Clinical laboratory standard institute. 2005. Methods for dilution Antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grows Aerobically: approved standard -sixth edition.

Дослідження залежності загибелі від часу

Бактерицидна або бактеріостатична активність сполук можуть бути визначені в тесті на знищення в залежності від часу з використанням методу мікродозування бульйону\*. У дослідженні на знищення в залежності від часу на *Staphylococcus aureus* та метицилін-резистентному *S. aureus* (MRSA), початковий інокулят *S. aureus* та MRS A складав 10<sup>6</sup> CFU/мл у бульйон Мюлера-Хінтона. Антибактеріальні сполуки використовували в концентрації від 0,1 до 10-кратної від MIC (тобто, IC<sub>90</sub>, визначеної в тесті на планшети для мікротитрування). Лунка, що не містить антибактеріального агента, складає контроль росту культури. Планшети, що містять мікроорганізм та тестові сполуки, інкубували при 37°C. Через 0, 4, 24 та 48 годин інкубації відбирали проби для визначення індексів життєздатності послідовним розведенням (від 10<sup>-1</sup> до 10<sup>-6</sup>) у стерильному PBS та висівали (200мкл) на агар-агар Мюлера-Хінтона. Планшети інкубували при 37°C протягом 24 годин та визначали кількість колоній. Криві знищення можуть бути побудовані шляхом нанесення log<sub>10</sub>CFU на мл у залежності від часу. Бактерицидний ефект звичайно визначають як 3-log<sub>10</sub> зменшення кількості CFU на мл у порівнянні з необробленим інокулятом. Потенційний ефект переносу препаратів видалюють за допомогою серійних розведень та зчиту-

вання колоній при максимальному розведенні, що використовується на планшетах. Не спостерігається ефекту переносу при розведенні 10<sup>4</sup>, що використовується на планшетах. Це приводить до межі виявлення 5×10<sup>2</sup>CFU/мл або <2,7 log CFU/мл.

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

Результати

Дослідження на знищення в залежності від часу було проведене зі сполукою 102 та контрольним лікарським засобом ципрофлоксацином.

Сполука 102 продемонструвала бактерицидну активність у відношенні *S. aureus*, як і контрольний антибіотик ципрофлоксацин. Бактерицидні активності спостерігалися при 1 та 10-кратному MIC<sub>90</sub> (1 та 10×MIC дорівнюють 2,3 та 23мкг/мл для сполуки 102). При 0,1 MIC оброблені зразки показували таку ж картину росту, як і контроль.

Також для MRS A, сполука 12 продемонструвала виражену бактерицидну активність у порівнянні з ципрофлоксацином, у відношенні якого у цих штамів розвилася резистентність. MRSA резистентний не тільки до метициліну, але також і до фторхінолонів, таких як ципрофлоксацин, та бактерицидний ефект як такий не спостерігався при використанні цього лікарського засобу. У відношенні MRSA у момент часу 24 години сполука 12 здійснювала головним чином бактеріостатичний ефект, але після 48 годин вона показало виражене зниження кількості життєздатних клітин.

Визначення клітинних рівнів АТФ

Для аналізу зміни загальної клітинної концентрації АТФ (з використанням Набору біолоюмінесценції АТФ, Roche), тести проводили, вирощуючи культуру *S. aureus* (ATCC29213) у 100мл колбах Мюлера-Хінтона та інкубували в інкубаторі з пристроєм, що струшує, протягом 24 годин при 37°C (300об/хв.). Вимірювали OD<sub>405нм</sub> та обчислювали CFU/мл. Розбавляли культури до 1×10<sup>6</sup>CFU/мл (кінцева концентрація для вимірювання АТФ: 1×10<sup>5</sup>CFU/100мкл на лунку), та додавали тестову сполуку в кількості від 0,1 до 10 MIC (тобто, IC<sub>90</sub>, визначеної в тесті на планшети для мікротитрування). Пробірки інкубували протягом 0, 30 та 60 хвилин при 300об/хв. та при 37°C. Використовували 0,6мл бактеріальної суспензії з пробірок з герметичними кришками та додавали в нові 2мл пробірки Епандорфа. Додавали 0,6мл реактиву для лізису клітин (набір Roche), струшували у вортексі на максимальній швидкості та інкубували протягом 5 хвилин при кімнатній температурі. Охолоджували на льоді. Нагрівали люмінометр до 30°C (Luminoskan Ascent Labsystems з інжектором). Заповнювали одну колонку (=6 лунок) 100мкл того ж самого зразку. Додавали 100мкл люциферазного реактиву в кожен лунку при використанні системи упорскування. Вимірювали люмінесценцію протягом 1сек.

Таблиця 3

Значення IC<sub>90</sub> (мкг/мл), визначені відповідно до дослідження на планшеті для мікротитрування

Спол. №	IC <sub>90</sub> (мкг/мл)													
	BSU	ECO	ECO	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA	STA
	43639	25922	35218	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	43300	25923	29213	RMETH
A													0,4	
B													0,4	
121	2,8	12,4		2,8	2,8	0,5	13,9	2,8	3,5	3,5	3,5	2,2	0,4	2,2
C													0,4	
G													0,4	
H													0,5	
103	2,8	11,1	17,5	2,8	2,8	0,5	13,9	2,8	3,5	2,8	2,8	2,2	2,0	2,2
E													2,1	
F													2,1	
K													2,1	
J													2,1	
102	2,8	13,9		2,8	2,8	2,2	13,9	2,5	3,1	2,5	3,5	2,2	2,8	2,8
1													2,9	
57	2,6			12,9	12,9	2,6		12,9	16,3	12,9	12,9	12,9	12,9	12,9
10	10,3			12,9	5,8	1,2		10,3	16,3	1,3	5,8	11,5	14,5	8,2
L	2,2		11		2,2	2,2	2,2	0,4	2,2	0,4			2,2	
M									8,34	8,34			1,7	
N			17,55		1,75		9,87		1,75	1,75			1,8	
O					8,53				1,7	1,7			1,9	
P					10,84		10,84		2,16	2,16				
Q					1,8		4,53		1,8	1,8			1,8	
R			9,27		1,17		2,07		0,46	0,74			0,4	
S					1,85		1,85		0,47	1,85			0,4	
U					1,86		9,33		2,09	1,86			1,9	
T					3,8		8,5		1,7	1,7			1,7	

BSU 43639 означає *Bacillus subtilis* (ATCC43639), ECO 25922 означає *Escherichia coli* (ATCC25922); ECO 35218 означає *Escherichia coli* (ATCC35218), EFA 14506 означає *Enterococcus faecalis* (ATCC14506), EFA 29212 означає *Enterococcus faecalis* (ATCC29212), LMO 49594 означає *Listeria monocytogenes* (ATCC49594); PAE 27853 означає *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC27853); SMU 33402 означає *Streptococcus mutans* (ATCC33402), SPN 6305 означає *Streptococcus pneumoniae* (ATCC6305); SPY 8668

означає *Streptococcus pyogenes* (ATCC8668); STA 43300 означає *Staphylococcus aureus* (ATCC43300); STA 25923 означає *Staphylococcus aureus* (ATCC25923); STA 29213 означає *Staphylococcus aureus* (ATCC29213), STA RMETH означає methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) (клінічний ізолят Університету Антверпена).

ATCC означає Американську колекцію типових культур.