



УКРАЇНА

(19) UA (11) 95915 (13) C2

(51) МПК

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

C07D 215/22 (2006.01)

C07D 215/18 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ХІНОЛІНУ ЯК АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ЗАСОБИ

1

(21) a200801432

(22) 31.07.2006

(24) 26.09.2011

(86) PCT/EP2006/064858, 31.07.2006

(31) 05107164.5

(32) 03.08.2005

(33) EP

(46) 26.09.2011, Бюл.№ 18, 2011 р.

(72) ЖІЛЬМОНТ ЖЕРОМ ЕМІЛЬ ДЖОРЖ, FR, ПАСКВЕР ЕЛІЗАБЕТ ТЕРЕСА ДЖІАНН, FR, ЛАНКОІС ДЕВІД ФРЕНСІС ЕЛЕЙН, FR, АНДРІЕС КОЕНРААД ДЖОЗЕФ ЛОДЕВЖІК МАРСЕЛЬ, BE, КОУЛ АНІЛ, IN/BE, БЕСК ЛЕО ЯКОБУС ДЖОЗЕФ, BE, МІРПОЕЛЬ ЛІВІН, BE

(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., BE

(56) WO2004011436 A 05.02.2004

ANDRIES K ET AL: "A DIARYLQUINOLINE DRUG ACTIVE ON THE ATP SYNTHASE OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS" SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE, US, vol. 307, 14 January 2005 (2005-01-14), pages 223-227, XP002358962 ISSN: 0036-8075

WO9506047 A 02.03.1995

WO2005075428 A 18.08.2005

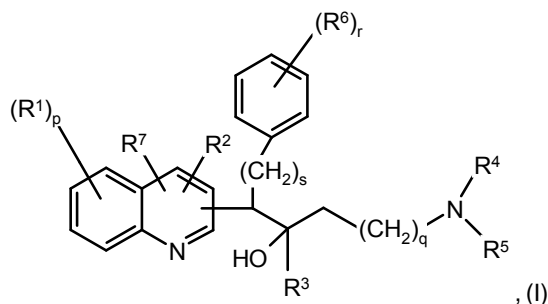
BELLER M ET AL: "ADVANCES AND ADVENTURES IN AMINATION REACTIONS OF OLEFINS AND ALKYNES" SYNNETT, THIEME INTERNATIONAL, STUTTGART, DE, no. 10, 1 October 2002 (2002-10-01), pages 1579-1594, XP001205461 ISSN: 0936-5214

GB807750 A 21.01.1959

WO2006131519 A 14.12.2005

(57) 1. Застосування сполуки для одержання лікарського засобу для лікування бактеріальної інфекції, де зазначена сполука являє собою сполуку формули (I)

2



її фармацевтично прийнятну кислотну- або основно-адитивну сіль, четвертинний амін, стереохімічно ізомерну форму, таутомерну форму або N-оксидну форму, де

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 дорівнює 1, 2 або 3;

s дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

R<sup>2</sup> являє собою водень; галоген; алкіл; гідрокси; меркапто; алкілокси, необов'язково заміщений аміно або моно- або ді(алкіл)аміногрупою, або

радикалом формули , де Z являє

собою CH<sub>2</sub>, CH-R<sup>8</sup>, O, S, N-R<sup>8</sup> та t дорівнює 1 або 2, та пунктирна лінія означає необов'язковий зв'язок; алкілоксіалкілокси; алкілтіо; моно- або ді(алкіл)аміногрупу, де алкіл може бути необов'язково заміщений одним або двома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з алкілокси або Ar, або Het, або морфолінілу, або 2-окспіролідінілу; Ar; Het або радикал формули , де Z являє собою CH<sub>2</sub>, CH-R<sup>8</sup>, O,S, N-R<sup>8</sup>; t дорівнює 1 або 2; та пунктирна лінія означає необов'язковий зв'язок;R<sup>3</sup> являє собою алкіл, Ar, Ar-алкіл, Het або Het-алкіл;

q дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

(13) C2

(11) 95915

(19) UA

$R^4$  та  $R^5$  кожен незалежно являє собою водень, алкіл або бензил; або  $R^4$  та  $R^5$  разом, 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 необов'язково заміщене алкілом, галогеном, галогеналкілом, гідрокси, алкілокси, аміно, моно- або діалкіламіно, алкілтїо, алкілоксіалкілом, алкілтїоалкілом та піримідинілом;  $R^6$  являє собою водень, галоген, галогеналкіл, гідрокси, Ar, алкіл, алкілокси, алкілтїо, алкілоксіалкіл, алкілтїоалкіл, Ar-алкіл або ді(Ar)алкіл; або два сусідні радикали  $R^6$ , взяті разом, можуть утворювати разом з фенільним кільцем, до якого вони приєднані, нафтил;

г дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5; та

$R^7$  являє собою водень, алкіл, Ar або Met;

$R^8$  являє собою водень, алкіл, гідроксил, амінокарбоніл, моно- або ді(алкіл)амінокарбоніл, Ar, Het, алкіл, заміщений одним або двома Het, алкіл, заміщений одним або двома Ar, Het-C(=O)- або Ar-C(=O)-;

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

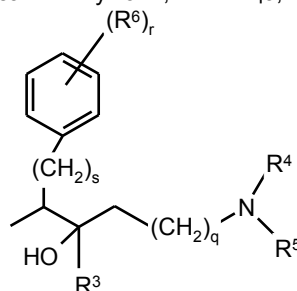
Ar являє собою гомоцикл, вибраний з групи, що включає феніл, нафтил, аценафтил, тетрагідронафтил, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, кожен замісник незалежно вибраний з групи, що включає гідрокси, галоген, ціано, нітро, аміно, моно- або діалкіламіно, алкіл, галогеналкіл, алкілокси, галогеналкілокси, карбоксил, алкілоксикарбоніл, алкілкарбоніл, 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, триазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл та піридазиніл; або біциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що включає хінолініл, ізохінолініл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл, хіноксалініл, індолил, індазоліл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензизоксазоліл, бензотіазоліл, бензизотіазоліл, бензофураніл, бензотієніл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл або бензо[1,3]діоксоліл; кожен моноциклічний або біциклічний гетероцикл може бути необов'язково заміщений на атомі вуглецю 1, 2 або 3 замісниками, кожен замісник незалежно вибраний з галогену, гідрокси, алкілу або алкілокси;

галоген являє собою замісник, вибраний із фтору, хлору, броду та йоду, 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 радикала, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю; де один або більше атомів вуглецю заміщені одним або більше атомами галогену;

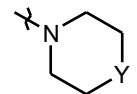
за умови, що, коли радикал



знаходиться в поло-

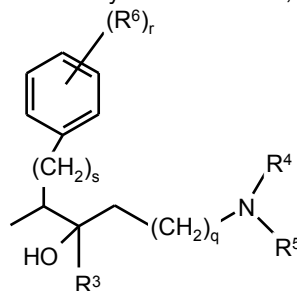
женні 3 хінолінового фрагмента,  $R^7$  знаходиться в положенні 4 хінолінового фрагмента та  $R^2$  знаходиться в положенні 2 хінолінового фрагмента молекули та являє собою водень, гідрокси, меркапто, алкілокси, алкілоксіалкілокси, алкілтїо, моно- або

ді(алкіл)аміно або радикал формули



де Y являє собою  $\text{CH}_2$ , O, S, NH або N-алкіл; тоді s дорівнює 1, 2, 3 або 4; та за умови, що бактеріальна інфекція не є мікобактеріальною інфекцією.

2. Застосування за п. 1, за умови, що радикал



у сполуці формули (I)

не знаходиться в положенні 3 хінолінового фрагмента молекули.

3. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де  $R^1$  являє собою водень або галоген.

4. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де r дорівнює 1.

5. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де  $R^2$  являє собою водень або галоген.

6. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де  $R^3$  являє собою необов'язково заміщений нафтил або необов'язково заміщений феніл.

7. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де q дорівнює 1 або 3.

8. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де  $R^4$  та  $R^5$  кожен незалежно являє собою  $C_{1-6}$  алкіл.

9. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де  $R^6$  являє собою водень.

10. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де  $R^7$  являє собою водень або алкіл.

11. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де  $s$  дорівнює 0 або 1.

12. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де алкіл являє собою прямий або розгалужений насичений вуглеводневий радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю.

13. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де бактеріальна інфекція являє собою інфекцію, викликану грампозитивною бактерією.

14. Комбінація (а) сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-12, та (б) одного або більше інших антибактеріальних засобів, за умови, що один або більше інших антибактеріальних засобів не є антимікобактеріальними засобами.

15. Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій та, як активний інгредієнт, терапевтично ефективну кількість (а) сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-12, та (б)

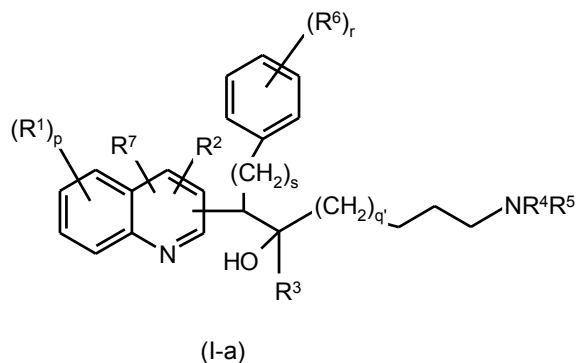
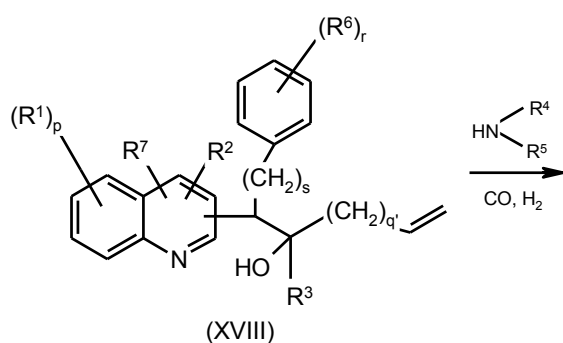
одного або більше інших антибактеріальних засобів, за умови, що один або більше інших антибактеріальних засобів не є антимікобактеріальними засобами.

16. Застосування комбінації за п. 14 для лікування бактеріальної інфекції.

17. Застосування фармацевтичної композиції за п. 15 для лікування бактеріальної інфекції.

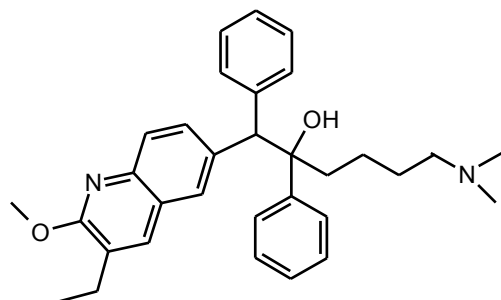
18. Продукт, що містить (а) сполуку формули (I) за будь-яким з пп. 1-12, та (б) один або більше інших антибактеріальних засобів, за умови, що один або більше інших антибактеріальних засобів не є антимікобактеріальними засобами, як комбінований препарат для одночасного, роздільного або послідовного застосування для лікування бактеріальної інфекції.

19. Спосіб одержання сполуки формули (I-a), в якому проводять реакцію проміжної сполуки формули (XVIII), де  $q'$  дорівнює 0, 1 або 2, з первинним або вторинним аміном  $HNR^4R^5$  у присутності придатного каталізатора, необов'язково в присутності другого каталізатора, у присутності придатного ліганду, придатного розчинника та у присутності  $CO$  та  $H_2$  (під тиском) при підвищеній температурі

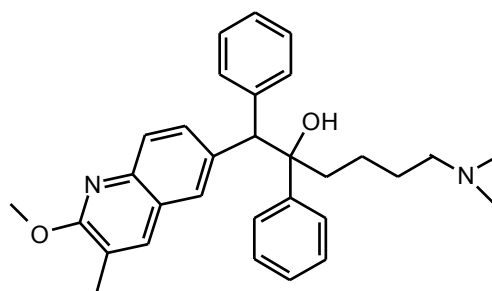


де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $p$ ,  $s$  та  $q'$  мають значення, зазначені у п. 1.

20. Сполука, вибрана з:



або



її фармацевтично прийнятна кислотна- або основно-адитивна сіль, її четвертинний амін, її стереохімічно ізомерна форма або її N-оксидна форма.

21. Застосування за будь-яким з пп. 1-13 та 16, де бактеріальна інфекція являє собою інфекцію з *Staphylococci*, *Enterococci* або *Streptococci*.

22. Застосування за будь-яким з пп. 1-13 та 16, де бактеріальна інфекція являє собою інфекцію з резистентним до метициліну *Staphylococcus aureus* (MRSA), резистентним до метициліну, коагулаза-негативними стафілококами (MRCNS), резистентним до пеніциліну *Streptococcus*

pneumoniae та резистентним до різних бактерій *Enterococcus faecium*.

23. Застосування за будь-яким з пп. 1-13 та 16, де бактеріальна інфекція являє собою інфекцію з *Staphylococcus aureus* або *Streptococcus pneumoniae*.

24. Застосування за будь-яким з пп. 1-13 та 16, де бактеріальна інфекція являє собою інфекцію з резистентним до метициліну *Staphylococcus aureus* (MRSA).

25. Застосування за п. 16, де бактеріальна інфекція являє собою інфекцію з *Staphylococci*, *Enterococci* або *Streptococci*.

26. Застосування за п. 16, де бактеріальна інфекція являє собою інфекцію з резистентним до метициліну *Staphylococcus aureus* (MRSA), резистентним до метициліну, коагулаза-негативними стафілококами (MRCNS), резистентним до пеніциліну *Streptococcus pneumoniae* та резистентним до різних бактерій *Enterococcus faecium*.

27. Застосування за п. 16, де бактеріальна інфекція являє собою інфекцію з *Staphylococcus aureus* або *Streptococcus pneumoniae*.

28. Застосування за п. 16, де бактеріальна інфекція являє собою інфекцію з резистентним до метициліну *Staphylococcus aureus* (MRSA).

29. Застосування за п. 17, де бактеріальна інфекція являє собою інфекцію з *Staphylococci*, *Enterococci* або *Streptococci*.

30. Застосування за п. 17, де бактеріальна інфекція являє собою інфекцію з резистентним до метициліну *Staphylococcus aureus* (MRSA), резистентним до метициліну, коагулаза-негативними стафілококами (MRCNS), резистентним до пеніциліну *Streptococcus pneumoniae* та резистентним до різних бактерій *Enterococcus faecium*.

31. Застосування за п. 17, де бактеріальна інфекція являє собою інфекцію з *Staphylococcus aureus* або *Streptococcus pneumoniae*.

32. Застосування за п. 17, де бактеріальна інфекція являє собою інфекцію з резистентним до метициліну *Staphylococcus aureus* (MRSA).

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

Резистентність до основних антибіотиків є проблемою, що набуває все більш великого значення. Деякі значні приклади включають резистентний до пеніциліну *Streptococcus pneumoniae*, резистентні до ванкоміцину ентерококи, резистентний до метициліну *Staphylococcus aureus*, мультирезистентні сальмонели.

Наслідки резистентності до антибіотиків є серйозними. При інфекціях, викликаних резистентними мікробами, відсутня реакція на лікування, що приводить до тривалого захворювання та збільшення ризику смерті. Безрезультатне лікування також приводить до більш тривалих інфекційних періодів, що підвищує кількість інфікованих людей, що спілкуються з іншими людьми, та, таким чином, піддає все населення ризику зараження резистентним штамом інфекції.

Проблема антимікробної резистентності у лікарнях стоїть найбільш гостро в усьому світі. Комбінації дуже сприйнятливих пацієнтів, інтенсивного та тривалого застосування антимікробних препаратів та перехресної інфекції приводять до виникнення інфекцій з високорезистентними бактеріальними патогенами.

Самолікування антимікробними препаратами є ще одним основним фактором, що сприяє такій резистентності. Самостійний прийом антимікробних препаратів може виявитися непотрібним, найчастіше неправильно дозованим або може не містити адекватних кількостей активного лікарського засобу.

Дотримання хворим режиму, що рекомендується, та схеми лікування є іншою основною проблемою. Пацієнти забувають приймати лікарський засіб, переривають лікування, коли починають

почувати себе краще, або не можуть дозволити собі повний курс, тим самим, створюючи ідеальне середовище для адаптування мікробів, але не для їх загибелі.

Через виникаючу резистентність до антибіотиків широкого спектра дії лікарі змушені мати справу з інфекціями, для яких не існує ефективного лікування. Поширеність, летальність та фінансові витрати на лікування таких інфекцій створюють додаткові наростаючі труднощі для систем охорони здоров'я в усьому світі.

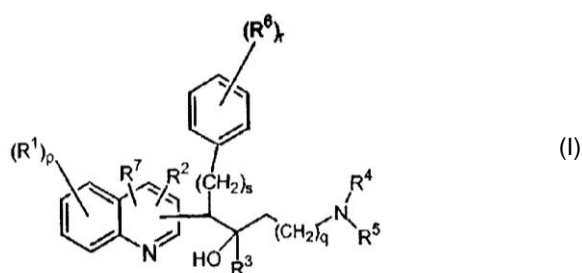
Таким чином, існує висока потреба в нових сполуках для лікування бактеріальних інфекцій, особливо для лікування інфекцій, викликаних резистентними штамми.

Заміщені хіноліни для лікування резистентних до антибіотиків інфекцій були описані у US 5965572 (Сполучені Штати Америки) та у WO 00/34265 для інгібування росту бактеріальних мікроорганізмів.

У WO 2004/011436, WO 2005/070924, WO 2005/07030 та WO 2005/075428 описані заміщені похідні хіноліну, що мають активність проти мікобактерій, зокрема, проти *Mycobacterium tuberculosis*. Одна з конкретних сполук таких заміщених похідних хіноліну описана в Science (2005), 307, 223-227.

В жодній із приведених публікацій не описане застосування даних заміщених похідних хіноліну відповідно до даного винаходу.

Даний винахід відноситься до застосування сполуки для одержання лікарського засобу для лікування бактеріальної інфекції, причому зазначена сполука являє собою сполуку формули (I)



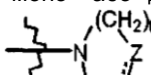
її фармацевтично прийнятну кислотну-адитивну сіль або адитивну сіль з основою, її четвертинний амін, стереохімічно ізомерну форму, таутомерну форму або N-оксидну форму, де:

$R^1$  являє собою водень, галоген, галогеналкіл, ціано, гідрокси, Ar, Het, алкіл, алкілокси, алкілтіо, алкілоксіалкіл, алкілтіоалкіл, Ar-алкіл або ді(Ar)алкіл;

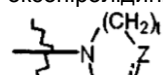
$p$  дорівнює 1, 2 або 3;

$s$  дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

$R^2$  являє собою водень; галоген; алкіл; гідрокси; меркапто; алкілокси, необов'язково заміщену аміно- або моно- або ді(алкіл)аміногрупою, або

радикалом , де  $Z$  являє собою  $CH_2$ ,

$CH-R^8$ , O, S,  $N-R^8$ , та  $t$  дорівнює 1 або 2, та пунктирна лінія позначає необов'язковий зв'язок; алкілоксіалкілокси; алкілтіо; моно- або ді(алкіл)аміногрупу, де алкіл може бути необов'язково заміщений одним або двома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з алкілокси або Ar, або Het, або морфолінілу, або 2-оксопіролідінілу; Ar; Het або радикал формули

, де  $Z$  являє собою  $CH_2$ ,  $CH-R^8$ , O, S,

$N-R^8$ ; та  $t$  дорівнює 1 або 2; та пунктирна лінія позначає необов'язковий зв'язок;

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

$q$  дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

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

$R^4$  та  $R^5$  разом, включаючи N, до якого вони приєднані, можуть утворювати радикал, вибраний з групи, що містить 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, причому кожне із зазначених кілець необов'язково заміщене алкілом, галогеном, галогеналкілом, гідрокси, алкілокси, аміно-, моно- або діалкіламіно групою, алкілтіо, алкілоксіалкілом, алкілтіоалкілом та піримідинілом;

$R^6$  являє собою водень, галоген, галогеналкіл, гідрокси, Ar, алкіл, алкілокси, алкілтіо, алкілоксіалкіл, алкілтіоалкіл, Ar-алкіл або ді(Ar)алкіл; або

два сусідні радикали  $R^6$  можуть бути взяті разом, утворюючи, разом з фенільним кільцем, до якого вони приєднані, нафтил;

$r$  дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5; та

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

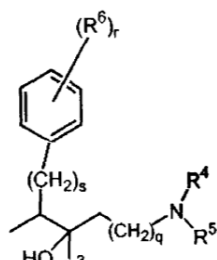
$R^8$  являє собою водень, алкіл, гідроксил, амінокарбоніл, моно- або ді(алкіл)амінокарбоніл, Ar, Het, алкіл, заміщений одним або двома Het, алкіл, заміщений одним або двома Ar, Het-C(=O)- або Ar-C(=O)-;

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

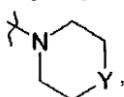
Ar являє собою гомоцикл, вибраний з групи, що включає феніл, нафтил, аценафтил, тетрагідронафтил, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, кожен замісник незалежно вибраний з групи, що включає гідрокси, галоген, ціано, нітро, аміно-, моно- або діалкіламіногрупу, алкіл, галогеналкіл, алкілокси, галогеналкілокси, карбоксил, алкілоксикарбоніл, алкіл карбоніл, 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, триазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл та піридазиніл; або біциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що включає хінолініл, ізохінолініл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл, хіноксалініл, індолил, індазоліл, бензимидазоліл, бензоксазоліл, бензизоксазоліл, бензотіазоліл, бензотіазоліл, бензофураніл, бензотієніл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл або бензо[1,3]діоксоліл; кожен моноциклічний та біциклічний гетероцикл може бути необов'язково заміщений на атомі вуглецю 1, 2 або 3 замісниками, кожен замісник незалежно вибраний з групи, що включає галоген, гідрокси, алкіл або алкілокси;

галоген являє собою замісник, вибраний із фтору, хлору, бромов та йоду, 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; де один або більше атомів вуглецю заміщені одним або більше атомами галогену;



за умови, що коли радикал знаходиться в положенні 3 хінолінового фрагменту;  $R^7$  знаходиться в положенні 4 хінолінового фрагменту та  $R^2$  знаходиться в положенні 2 хінолінового фрагменту молекули та являє собою водень, гідрокси, меркапто, алкілокси, алкілоксіалкілокси, алкілтію, моно- або ді(алкіл)аміногрупу, або

радикал формули , де Y являє собою

$\text{CH}_2$ , O, S, NH або N-алкіл;

тоді s дорівнює 1, 2, 3 або 4; та

за умови, що бактеріальна інфекція не є мікобактеріальною інфекцією.

Даний винахід також відноситься до способу лікування бактеріальної інфекції, за умови, що бактеріальна інфекція не є мікобактеріальною інфекцією, у ссавця, особливо, у теплокровного ссавця, більш конкретно, у людини, який включає введення ссавцю ефективної кількості сполуки за винаходом.

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; де кожен атом вуглецю може бути необов'язково заміщений гідрокси, алкілокси або оксо.

Переважно, алкіл являє собою метил, етил або циклогексилметил. Більш конкретно, алкіл являє собою  $\text{C}_{1-6}$  алкіл, що як група або частина групи, така як у галогеналкілі, включає насичені вуглеводневі радикали з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містять від 1 до 6 атомів вуглецю, такі як метил, етил, бутил, пентил, гексил, 2-метилбутил, тощо. Переважно підгрупою  $\text{C}_{1-6}$  алкілу є  $\text{C}_{1-4}$  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.

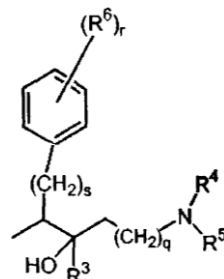
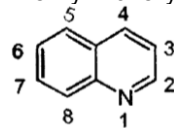
У межах даної заявки, Ar являє собою гомоциклічне кільце, вибране з групи, що включає феніл, нафтил, аценафтил, тетрагідронафтил, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, кожен замісник незалежно вибраний з групи, що включає гідрокси, галоген, ціано, нітро, аміно, моно- або діалкіламіно,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

нафтил або феніл, кожний з яких необов'язково заміщений 1 або 2 галогенами.

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, ізотiazоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл та піридазиніл; або біциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що включає хінолініл, хіноксалініл, індоліл, бензимидазоліл, бензоксазоліл, бензизоксазоліл, бензотiazоліл, бензизотiazоліл, бензофураніл, бензотієніл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл або бензо[1,3]діоксоліл; кожен моноциклічний або біциклічний гетероцикл може бути необов'язково заміщений на атомі вуглецю 1, 2 або 3 замісниками, кожен замісник незалежно вибраний з галогену, гідрокси, алкілу або алкілокси. Переважно, Het являє собою тієніл.

У межах даної заявки галоген являє собою замісник, вибраний з фтору, хлору, броду та йоду, 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; де 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 $\text{C}_{1-6}$  алкіл, що позначений як моно- або полігалогензаміщений  $\text{C}_{1-6}$  алкіл, наприклад, метил з одним або декількома атомами фтору, наприклад, дифторметил або трифторметил, 1,1-дифторетил тощо. У випадку, коли більше ніж один атом галогену приєднаний до алкільної групи, у позначенні галогеналкілу або полігалоген $\text{C}_{1-6}$  алкілу, вони можуть бути однакови або різними.

У межах даної заявки, атоми хінолінового фрагменту молекули пронумеровані в такий спосіб:



У радикалі  $R^2$ ,  $R^7$  та  $R^1$  можуть займати будь-яке доступне положення хінолінового фрагменту молекули.

Мається на увазі, що визначення Het включає всі можливі ізомерні форми гетероциклів, наприклад, піроліл включає 1H-піроліл та 2H-піроліл.

Якщо не зазначено інше, Ar або Het, приведені вище або нижче у визначеннях замісників сполук

формули (I) (див., наприклад, R<sup>3</sup>), можуть бути приєднані до залишку молекули формули (I) через будь-який підходящий кільцевий атом вуглецю або гетероатом. Так, наприклад, у тому випадку, коли Het являє собою імідазоліл, він може бути 1-імідазолілом, 2-імідазолілом, 4-імідазолілом та т.п.

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

Фармацевтично прийнятні кислотні-адитивні солі являють собою солі, що включають терапевтично активні, нетоксичні кислотні-адитивні сольові форми, які здатні утворювати сполуки формули (I). Такі кислотні-адитивні солі можуть бути отримані обробкою основної форми сполук формули (I) відповідними кислотами, наприклад, неорганічними кислотами, такими як галогеноводнева кислота, зокрема, хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота та фосфорна кислота; органічними кислотами, наприклад, оцтова кислота, гідроксіоцтова кислота, пропанова кислота, молочна кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, малінова кислота, бурштинова кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, яблучна кислота, винна кислота, лимонна кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, цикламова кислота, саліцилова кислота, п-аміносаліцилова кислота та п-амінофенолова кислота.

Сполуки формули (I), які містять кислотні протони, також можуть бути перетворені на їх терапевтично активні, нетоксичні основні-адитивні сольові форми обробкою відповідними органічними та неорганічними основами. Відповідні основні сольові форми включають, наприклад, солі амонію, солі лужних та лужноземельних металів, зокрема, літію, натрію, калію, магнію та кальцію, солі з органічними основами, наприклад, солі бензатину, N-метил-D-глюкамину, пібраміну, а також солі з амінокислотами, наприклад, аргініном та лізіном.

І навпаки, зазначені кислотні- або основні-адитивні сольові форми можуть бути перетворені на вільні форми обробкою відповідною основою або кислотою.

Термін "адитивна сіль" у рамках даного опису також включає сольвати, які здатні утворювати сполуки формули (I), а також їх солі. Такі сольвати являють собою, наприклад, гідрати та алкоголяти.

Як використовується вище, термін "четвертинний амін" означає четвертинні солі амонію, які здатні утворювати сполуки формули (I), взаємодією між основним азотом сполуки формули (I) з відповідним кватернізуючим агентом, таким як, наприклад, необов'язково заміщений алкілгалогенід, арилалкілгалогенід, алкілкарбонілгалогенід, Ag-карбонілгалогенід, Het-алкілгалогенід або Het-карбонілгалогенід, наприклад, метилйодид або бензилйодид. Het переважно являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний з фуранілу або тієнілу; або біциклічний гетероцикл, вибраний з бензофуранілу або бензотієнілу; кожен моноциклічний та біциклічний гетероцикл може бути необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, при цьому кожен замісник незалежно вибраний з гру-

пи, що включає галоген, алкіл та Ag. Кватернізуючий агент переважно являє собою алкілгалогенід. Можуть бути також використані інші реагенти з групами, що легко відходять, такі як алкілфторметансульфонати, алкіл метансульфонати та алкіл-п-толуолсульфонати. Четвертинний амін включає позитивно заряджений азот. Фармацевтично прийнятні протиіони включають хлор, бром, йод, трифторацетат, ацетат, трифлат, сульфат, сульфонат. Протиіоном переважно є йод. Вибраний протиіон може бути введений з використанням іонообмінних смол.

Сполуки формули (I) та деякі з проміжних сполук незмінно містять у своїй структурі щонайменше два стереогенні центри, які можуть привести до утворення щонайменше 4 стереохімічно різних структур.

Як використовується у даному описі, термін "стереохімічно ізомерні форми" означає всі можливі ізомерні форми, які можуть мати сполуки формули (I). Якщо не приведено або не зазначено інше, хімічне позначення сполук означає суміш усіх можливих стереохімічно ізомерних форм, при цьому зазначені суміші включають всі діастереомери та енантіомери основної молекулярної структури. Більш конкретно, стереогенні центри можуть мати R- або S-конфігурацію; замісники на двовалентних циклічних, (частково) насичених радикалах можуть мати цис- або транс-конфігурацію. Стереохімічно ізомерні форми сполук формули (I) очевидно включені в обсяг 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 хіральностю, а [R\*,S\*] вказує центри з різною хіральностю. 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.

Позначення конкретної стереоізомерної форми означає, що зазначена форма є по суті вільною, тобто зв'язана з менше ніж 50 %, переважно менше ніж 20 %, більш переважно менше ніж 10

%, ще більш переважно менше ніж 5 %, далі переважно менше ніж 2 %, та найбільш переважно менше ніж 1 % іншого ізомеру (ізомерів). Таким чином, якщо сполука формули (I), наприклад, позначена як ( $\alpha S, \beta R$ ), це означає, що сполука є по суті вільною від ( $\alpha R, \beta S$ ) ізомеру.

Сполуки формули (1) можуть бути синтезовані у вигляді рацемічних сумішей енантіомерів, що можуть бути відділені одна від одної з використанням відомих у даній галузі способів розділення. Рацемічні сполуки формули (1) можуть бути перетворені на відповідні діастереомерні сольові форми взаємодією з підходящою хіральною кислотою. Зазначені діастереомерні сольові форми потім розділяють, наприклад, за допомогою селективної або фракційної кристалізації, та енантіомери виділяють з них лугом. Альтернативний спосіб розділення енантіомерних форм сполук формули (I) включає рідинну хроматографію з використанням хіральної нерухомої фази. Зазначені чисті стереохімічно ізомерні форми можуть бути також отримані з відповідних чистих стереохімічно ізомерних форм підходящих вихідних речовин, за умови, що реакція протікає стереоспецифічно. Переважно, якщо бажаним є конкретний стереоізомер, зазначену сполуку синтезують стереоспецифічними способами одержання. У цих способах переважно будуть використовувати енантіомерно чисті вихідні речовини.

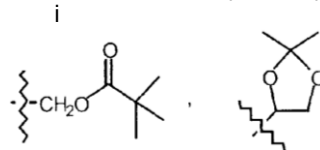
Мається на увазі, що таутомерні форми сполук формули (I) включають такі сполуки формули (1), де, наприклад, енольна група перетворена на кетогрупу (кето-енольна таутомерія).

Мається на увазі, що N-оксидні форми сполук формули (1) включають такі сполуки формули (I), де один або декілька атомів азоту окиснені до так названого N-оксиду, особливо таких N-оксидів, де азот амінорадикалу є окисненим.

Даний винахід також включає похідні (звичайно називані "проліками") фармакологічно активних сполук відповідно до даного винаходу, що розкладаються *in vivo* з утворенням сполук відповідно до даного винаходу. Проліки звичайно (але не завжди) мають більш низький потенціал у відношенні рецептора-мішені, ніж сполуки, до яких вони розкладаються. Проліки особливо корисні в тих випадках, коли бажана сполука має хімічні або фізичні властивості, що утруднюють або роблять неефективним її введення. Наприклад, бажана сполука може бути малорозчинною, вона може погано переноситися через епітелій слизової оболонки або може мати небажано короткий період напіввиведення з плазми. Більш повне обговорення проліків можна знайти в Stells, V.J., et al., "Prodrugs", Drug Delivery Systems, 1985, pp. 112-176, та Drugs, 1985, 29, pp. 455-473.

Пролікарські форми фармакологічно активних сполук відповідно до даного винаходу звичайно являють собою сполуки формули (I), їх фармацевтично прийнятні кислотні- або основно-адитивні солі, їх стереохімічно ізомерні форми, їх таутомерні форми та їх N-оксидні форми, що містять естерифіковану або амідовану кислотну групу. У такі естерифіковані кислотні групи включені групи фо-

рмули  $-\text{COOR}^x$ , де  $R^x$  являє собою  $C_{1-6}$  алкіл, феніл, бензил або одну з наступних груп:



Амідовані групи включають групи формули  $-\text{CONR}^y\text{R}^z$ , де  $R^y$  являє собою H,  $C_{1-6}$  алкіл, феніл або бензил, та  $R^z$  являє собою  $-\text{OH}$ , H,  $C_{1-6}$  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.

Мається на увазі, що у всіх нижченаведених випадках термін "сполуки формули (I)" також означає їх N-оксидні форми, їх солі, четвертинні аміни, таутомерні форми або стереохімічно ізомерні форми. Особливий інтерес представляють такі сполуки формули (I), що є стереохімічно чистими.

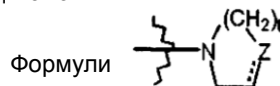
Варіант здійснення даного винаходу, що представляє інтерес, відноситься до таких сполук формули (I), їх фармацевтично прийнятних кислотно- або основно-адитивних солей, стереохімічно ізомерних форм, таутомерних форм та N-оксидних форм, де

$R^1$  являє собою водень, галоген, галогеналкіл, ціано, гідрокси, Ar, Het, алкіл, алкілокси, алкілтіо, алкілоксіалкіл, алкілтіоалкіл, Ar-алкіл або ді(Ar)алкіл;

r дорівнює 1, 2 або 3;

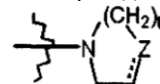
s дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

$R^2$  являє собою водень; галоген; алкіл; гідрокси; меркапто, алкілокси, необов'язково заміщений аміно- або моно- або ді(алкіл)аміногрупою, або радикалом



Формули  $\text{---} \text{N}(\text{CH}_2)_t \text{---}$ , де Z являє собою

$\text{CH}_2$ ,  $\text{CH-R}^8$ , O, S,  $\text{N-R}^8$  та t дорівнює 1 або 2 та пунктирна лінія позначає необов'язковий зв'язок; алкілоксіалкілокси; алкілтіо, моно- або ді(алкіл)аміногрупу, де алкіл може бути необов'язково заміщений одним або двома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з алкілокси або Ar або Het, або морфолінілу, або 2-окспіролідинілу; Het або радикал формули



$\text{---} \text{N}(\text{CH}_2)_t \text{---}$ , де Z являє собою  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH-R}^8$ , O, S,  $\text{N-R}^8$ ; t дорівнює 1 або 2 та пунктирна лінія позначає необов'язковий зв'язок;

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

q дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

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

$R^4$  та  $R^5$  разом, 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, необов'язково заміщений алкілом, галогеном, галогеналкілом, гідрокси, алкілокси, аміно, моно- або діалкіламіно, алкілтю, алкілоксіалкілом, алкілтіоалкілом та піримідинілом;

$R^6$  являє собою водень, галоген, галогеналкіл, гідрокси, Ar, алкіл, алкілокси, алкілтіо, алкілоксіалкіл, алкілтіоалкіл, Ar-алкіл або ді(Ar)алкіл; або

два сусідні радикали  $R^6$  можуть бути взяті разом, утворюючи разом з фенільним кільцем, до якого вони приєднані, нафтил;

г дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5; та

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

$R^8$  являє собою водень, алкіл, амінокарбоніл, моно- або ді(алкіл)амінокарбоніл, Ar, Het, алкіл, заміщений одним або двома Het, алкіл, заміщений одним або двома Ar, Het-C(=O)-;

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; де кожен атом вуглецю може бути необов'язково заміщений гідрокси, алкілокси або оксо;

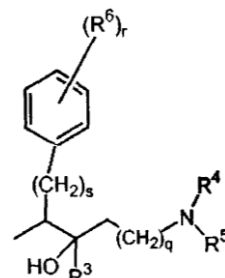
Ar являє собою гомоцикл, вибраний з групи, що включає феніл, нафтил, аценафтил, тетрагідронафтил, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, причому кожен замісник незалежно вибраний з групи, що включає гідрокси, галоген, ціано, нітро, аміно, моно- або діалкіламіно, алкіл, галогеналкіл, алкілокси, галогеналкілокси, карбоксил, алкілоксикарбоніл, алкілкарбоніл, амінокарбоніл, морфолініл або 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, триазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, та піридазиніл; або біциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що включає хінолініл, хіноксалініл, індоліл, індазоліл, бензимидазоліл, бензоксазоліл, бензизоксазоліл, бензотіазоліл, бензизотіазоліл, бензофураніл, бензотієніл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл або бензо[1,3]діоксоліл; кожен моноциклічний та біциклічний гетероцикл може бути необов'язково заміщений на атомі вуглецю 1, 2 або 3 замісниками, кожен замісник незалежно вибраний з галогену, гідрокси, алкілу або алкілокси;

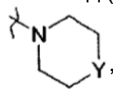
галоген являє собою замісник, вибраний із фтору, хлору, бромов та йоду, та

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 розгалу-

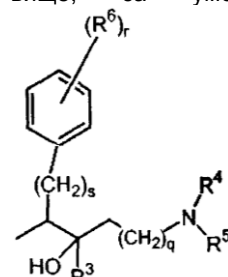
женого насиченого вуглеводневого радикалу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю; де один або більше атомів вуглецю заміщені одним або більше атомами галогену;



за умови, коли радикал знаходиться в положенні 3 хінолінового фрагменту,  $R^7$  знаходиться в положенні 4 хінолінового фрагменту та  $R^2$  знаходиться в положенні 2 хінолінового фрагменту молекули та являє собою водень, гідрокси, меркапто, алкілокси, алкілоксіалкілокси, алкілтіо, моно- або ді(алкіл)аміногрупу, або

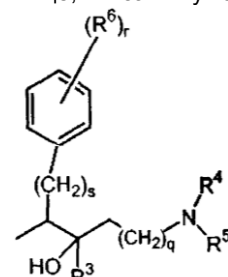
радикал формули , де Y являє собою  $CH_2$ , O, S, NH або N-алкіл; тоді s дорівнює 1, 2, 3 або 4.

Переважно, винахід відноситься до сполук формули (1) або будь-якої їх підгрупи, як описано вище, за умови, що якщо радикал



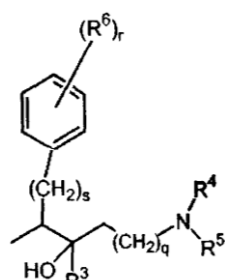
знаходиться в положенні 3 хінолінового фрагменту;  $R^7$  знаходиться в положенні 4 хінолінового фрагменту та  $R^2$  знаходиться в положенні 2 хінолінового фрагменту молекули, то s дорівнює 1, 2, 3 або 4.

Переважно, винахід відноситься до сполук формули (I) або будь-якої їх підгрупи, як описано вище, за умови, що якщо радикал



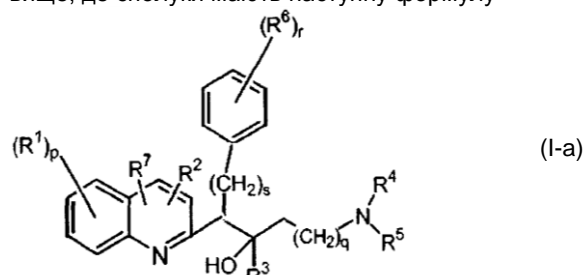
знаходиться в положенні 3 хінолінового фрагменту молекули, то s дорівнює 1, 2, 3 або 4.

Переважно, винахід відноситься до сполук формули (I) або будь-якої їх підгрупи, як описано

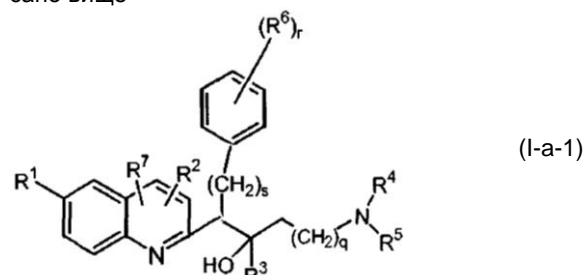


вище, за умови, що радикал не знаходиться в положенні 3 хінолінового фрагменту молекули.

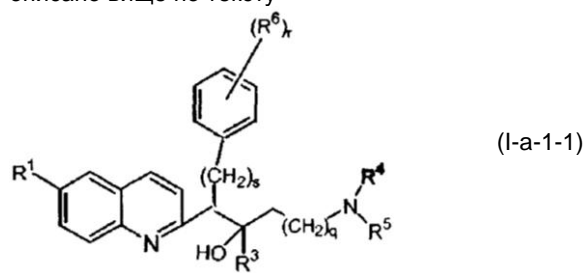
Переважно, винахід відноситься до сполук формули (I) або будь-якої їх підгрупи, як описано вище, де сполуки мають наступну формулу



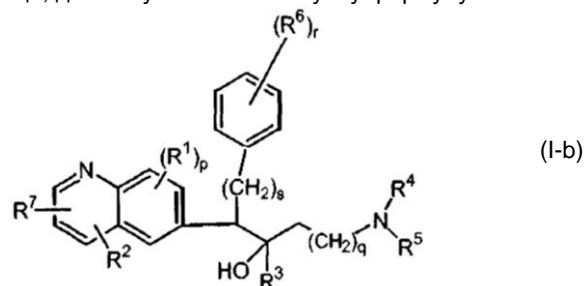
Переважно, винахід відноситься до сполук формули (I-a-1) або будь-якої їх підгрупи, як описано вище



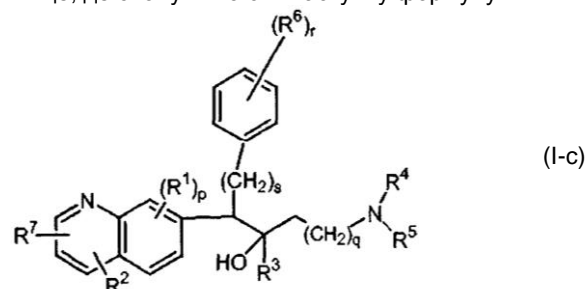
Переважно, винахід відноситься до сполук формули (I-a-1-1) або будь-якої їх підгрупи, як описано вище по тексту



Переважно, винахід відноситься до сполук формули (I) або будь-якої їх групи, як описано вище, де сполуки мають наступну формулу



Переважно, винахід відноситься до сполук формули (I) або будь-якої їх підгрупи, як описано вище, де сполуки мають наступну формулу



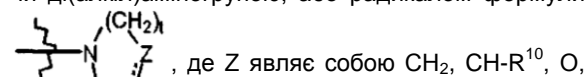
Переважно, винахід відноситься до сполук формули (I) або будь-якої їх підгрупи, як описано вище, де:

R<sup>1</sup> являє собою водень, галоген, ціано, Ar, Het, алкіл або алкілокси;

p дорівнює 1, 2, 3 або 4; особливо, 1 або 2; більш конкретно, 1;

s дорівнює 0 або 1;

R<sup>2</sup> являє собою водень; алкіл; гідрокси; алкілокси, необов'язково заміщений аміно- або моно- чи ді(алкіл)аміногрупою, або радикалом формули



де Z являє собою CH<sub>2</sub>, CH-R<sup>10</sup>, O, S, N-R<sup>10</sup> та t дорівнює 1 або 2 та пунктирна лінія позначає необов'язковий зв'язок; алкілоксиалкілокси; алкілтіо; моно- або ді(алкіл)аміногрупу; Ar; Het

або радикал формули , де Z являє

собою CH<sub>2</sub>, CH-R<sup>10</sup>, O, S, N-R<sup>10</sup>, t дорівнює 1 або 2; та пунктирна лінія позначає необов'язковий зв'язок; особливо, R<sup>2</sup> являє собою водень, гідрокси, алкілокси, алкілоксиалкілокси, алкілтіо або радикал

формули , де Y являє собою O; більш

конкретно, R<sup>2</sup> являє собою водень, галоген або алкіл, ще більш конкретно, R<sup>2</sup> являє собою водень або алкіл;

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

q дорівнює 0, 1, 2 або 3; особливо, 1;

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

R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup> разом, включаючи N, до якого вони приєднані, можуть утворювати радикал, вибраний з групи, що включає піролідиніл, імідазоліл, триазоліл, піперидиніл, піперазиніл, піразиніл, морфолініл та тіоморфолініл, необов'язково заміщений алкілом, або піримідинілом; конкретно, R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup> являють собою алкіл; більш конкретно, R<sup>4</sup> та R<sup>3</sup> являють собою C<sub>1-6</sub> алкіл, переважно, метил;

R<sup>6</sup> являє собою водень, галоген або алкіл; або два сусідні радикали R<sup>6</sup> можуть бути взяті разом, утворюючи разом з фенільним кільцем, до якого вони приєднані, нафтил;

r дорівнює 1; та

R<sup>7</sup> являє собою водень або Ar; особливо, водень або феніл;

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; де кожен атом вуглецю може бути необов'язково заміщений гідрокси;

Ar являє собою гомоцикл, вибраний з групи, що включає феніл, нафтил, аценафтил, тетрагідронафтил, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, кожен замісник незалежно вибраний з галогену, галогеналкілу, ціано, алкілокси та морфолінілу;

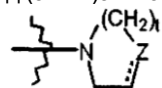
Het являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що включає N-феноксипіперидиніл, фураніл, тієніл, піридиніл, піримідиніл; або біциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що включає бензотієніл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл або бензо[1,3]діоксоліл; кожен моноциклічний або біциклічний гетероцикл може бути необов'язково заміщений на атомі вуглецю 1, 2 або 3 алкільними замісниками; та

галоген являє собою замісник, вибраний із фтору, хлору та бром.

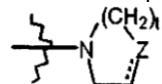
Для сполук формули (I) або будь-якої їх підгрупи, як описано вище, переважно,  $R^1$  являє собою водень, галоген, Ar, Het, алкіл або алкілокси. Більш переважно,  $R^1$  являє собою водень, галоген, Ar, алкіл або алкілокси; ще більш переважно,  $R^1$  являє собою водень або галоген, особливо, галоген. Найбільш переважно,  $R^1$  являє собою бром або хлор, або  $R^1$  являє собою  $C_{1-4}$  алкіл.

Для сполук формули (I) або будь-якої їх підгрупи, як описано вище, переважно, r дорівнює 1 або 2. Більш переважно, r дорівнює 1.

Для сполук формули (1) або будь-якої їх підгрупи, як описано вище,  $R^2$  являє собою водень; галоген; алкіл; гідрокси; меркапто; алкілокси, необов'язково заміщений аміно- або моно-, або ді(алкіл)аміногрупою, або радикалом формули

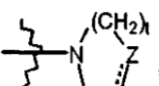


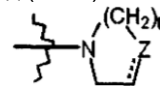
, де Z являє собою  $CH_2$ ,  $CH-R^8$ , O, S,  $N-R^8$  та t дорівнює 1 або 2, та пунктирна лінія позначає необов'язковий зв'язок; алкілоксиалкілокси; алкілтію; моно- або ді(алкіл)аміногрупу, де алкіл може бути необов'язково заміщений одним або двома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з алкілокси або Ar або Het, або морфолінілу, або 2-окспіролідинілу; Het або радикал формули



, де Z являє собою  $CH_2$ ,  $CH-R^8$ , O, S,  $N-R^8$ ; t дорівнює 1 або 2; та пунктирна лінія позначає необов'язковий зв'язок.

Крім того, групою сполук формули (I) або будь-якої їх підгрупою, що представляє інтерес, як описано вище, є такі сполуки, де  $R^2$  являє собою водень; алкіл; алкілокси, необов'язково заміщений аміно- або моно-, або ді(алкіл)аміногрупою, або

радикалом формули , де Z являє собою  $CH_2$ ,  $CH-R^{10}$ , O, S,  $N-R^{10}$  та t дорівнює 1 або 2, та пунктирна лінія позначає необов'язковий зв'язок; моно- або ді(алкіл)аміногрупу; Ar; Het або

радикал формули , де Z являє собою  $CH_2$ ,  $CH-R^{10}$ , O, S,  $N-R^{10}$ ; t дорівнює 1 або 2; та пунктирна лінія позначає необов'язковий зв'язок. Більш переважно,  $R^2$  являє собою водень, галоген, алкіл, алкілокси або алкілтію. Ще більш переважно,  $R^2$  являє собою водень, галоген або  $C_{1-6}$  алкіл (наприклад, етил). Найбільш переважно,  $R^2$  являє собою водень або  $C_{1-6}$  алкіл (наприклад, етил), або  $R^2$  являє собою водень або галоген, або  $R^2$  являє собою  $C_{1-4}$  алкілокси.

Для сполук формули (I) або будь-якої їх підгрупи, як описано вище, переважно,  $R^3$  являє собою нафтил, феніл або Het, кожний з яких необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, причому ці замісники, переважно, являють собою галоген або галогеналкіл, найбільш переважно, галоген. Більш переважно,  $R^3$  являє собою необов'язково заміщений нафтил або необов'язково заміщений феніл. Найбільш переважно,  $R^3$  являє собою нафтил або необов'язково заміщений феніл (наприклад, 3-галогенфеніл або 3,5-дигалогенфеніл).

Для сполук формули (1) або будь-якої їх підгрупи, як описано вище, q дорівнює 0, 1 або 2. Більш переважно, q дорівнює 1 або q дорівнює 3.

Для сполук формули (I) або будь-якої їх підгрупи, як описано вище,  $R^4$  та  $R^5$  разом, включаючи N, до якого вони приєднані, утворюють радикал, вибраний з групи, що включає імідазоліл, триазоліл, піперидиніл, піперазиніл та тіоморфолініл, необов'язково заміщений алкілом, галогеном, галогеналкілом, гідрокси, алкілокси, алкілтію, алкілоксиалкілом або алкілтіюалкілом, переважно, заміщений алкілом, найбільш переважно, заміщений метилом або етилом.

Для сполук формули (I) або будь-якої їх підгрупи, як описано вище,  $R^6$  являє собою водень, галоген, галогеналкіл, гідрокси, Ar, алкіл, алкілокси, алкілтію, алкілоксиалкіл, алкілтіюалкіл, Ar-алкіл або ді(Ar)алкіл. Більш переважно,  $R^6$  являє собою водень, алкіл або галоген. Найбільш переважно,  $R^6$  являє собою водень. Переважно, r дорівнює 1 або 2. Більш переважно, r дорівнює 1.

Для сполук формули (I) або будь-якої їх підгрупи, як описано вище, переважно,  $R^7$  являє собою водень або алкіл, більш переважно, водень або  $C_{1-6}$  алкіл.

Для сполук формули (I) або будь-якої їх підгрупи, як описано вище, переважно,  $R^8$  являє собою водень, алкіл, амінокарбоніл, моно- або ді(алкіл)амінокарбоніл, Ar, Het, алкіл, заміщений одним або двома Het, алкіл, заміщений одним або двома Ar, Het-C(=O)-.

Для сполук формули (I) або будь-якої їх підгрупи, як описано вище, переважно,  $s$  дорівнює 0 або 1.

Групою сполук формули (I) або будь-якою їх підгрупою, що представляє інтерес, як описано вище, є такі сполуки, де:

$R^1$  являє собою водень або галоген, особливо, галоген, наприклад, бром;

$r$  дорівнює 1;

$s$  дорівнює 0 або 1;

$R^2$  являє собою водень, галоген, алкіл або алкілокси; особливо, водень,  $C_{1-4}$  алкіл або  $C_{1-4}$  алкілокси;

$R^3$  являє собою необов'язково заміщений феніл або необов'язково заміщений нафтил, особливо, 3-галогенфеніл, 3,5-дигалогенфеніл або нафтил;

$R^4$  та  $R^5$  являють собою  $C_{1-6}$  алкіл, особливо, метил.

$R^6$  являє собою водень та  $g$  дорівнює 1.

$R^7$  являє собою водень або алкіл, особливо, водень, метил або етил.

Варіантом здійснення, що представляє інтерес, є застосування сполуки формули (I) або будь-якої її підгрупи, як описано вище, для одержання лікарського засобу для лікування інфекції, викликаной грамполозитивною та/або грамнегативною бактерією.

Варіантом здійснення, що представляє інтерес, є застосування сполуки формули (I) або будь-якої її підгрупи, як описано вище, для одержання лікарського засобу для лікування інфекції, викликаной грамполозитивною бактерією.

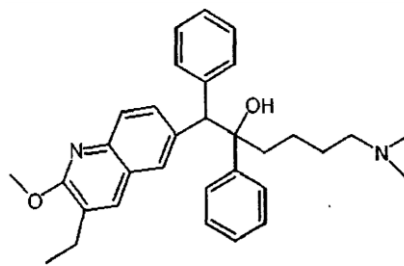
Варіантом здійснення, що представляє інтерес, є застосування сполуки формули (I) або будь-якої її підгрупи, як описано вище, для одержання лікарського засобу для лікування інфекції, викликаной грамнегативною бактерією.

Варіантом здійснення, що представляє інтерес, є застосування сполуки формули (I) або будь-якої її підгрупи, як описано вище, для одержання лікарського засобу для лікування бактеріальної інфекції, де сполука формули (I) має  $IC_{90} < 15$  мкл/мл, щонайменше проти однієї бактерії, особливо, грамполозитивної бактерії, переважно,  $IC_{90} < 10$  мкл/мл, більш переважно,  $IC_{90} < 5$  мкл/мл; причому величину  $IC_{90}$  визначали, як описано нижче.

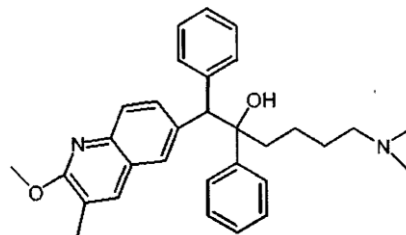
Переважно, у сполуках формули (I) або будь-якій їх підгрупі, як зазначено вище, як варіант здійснення, що представляє інтерес, термін «алкіл» означає  $C_{1-6}$  алкіл, більш переважно,  $C_{1-4}$  алкіл.

Переважними сполуками за даним винаходом є сполуки 1, 2, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12 та 13, як описано нижче в експериментальній частині, їх фармацевтично прийнятна кислотна- або основно-адитивна сіль, четвертинний амін, стереохімічно ізомерна форма, таутомерна форма або N-оксидна форма.

Даний винахід також відноситься до сполуки, вибраної з



або



їх фармацевтично прийнятної кислотна- або основно-адитивної солі, четвертинного аміну, стереохімічно ізомерної форми, таутомерної форми або N-оксидної форми.

Як правило, бактеріальні патогени можуть бути класифіковані як грамполозитивні або грамнегативні патогени. Звичайно вважають, що антибіотичні сполуки, що мають активність як проти грамполозитивних, так і проти грамнегативних патогенів, мають широкий спектр активності. Вважають, що сполуки за даним винаходом мають і активність проти грамполозитивних та/або грамнегативних бактеріальних патогенів. Зокрема, дані сполуки мають активність проти щонайменше однієї грамполозитивної бактерії, переважно проти декількох грамполозитивних бактерій, більш переважно проти однієї або більше грамполозитивних бактерій та/або однієї або більше грамнегативних бактерій.

Дані сполуки мають бактерицидну або бактеріостатичну активність.

Приклади грамполозитивних та грамнегативних аеробних та анаеробних бактерій включають *Staphylococci*, наприклад, *S. aureus*; *Enterococci*, наприклад, *E. faecalis*; *Streptococci*, наприклад, *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *S. pyogenes*; *Bacilli*, наприклад, *Bacillus subtilis*; *Listeria*, наприклад, *Listeria monocytogenes*; *Haemophilus*, наприклад, *H. influenzae*; *Moraxella*, наприклад, *M. californiensis*; *Pseudomonas*, наприклад, *Pseudomonas aeruginosa*; та *Escherichia*, наприклад, *E. coli*. Грамполозитивні бактерії, наприклад, *Staphylococci*, *Enterococci* та *Streptococci* є особливо важливими, через розвиток після їх появи стійких штамів, що важко піддаються лікуванню та важко усуваються, наприклад, з навколишнього середовища в госпіталі. Прикладами таких штамів є резистентні до метициліну *Staphylococcus aureus* (MRSA), резистентні до метициліну, коагулаза-негативні стафілококи (MR.CNS), резистентний до пеніциліну *Streptococcus pyogenes* та резистентний до різних бактерій *Enterococcus faecium*.

Сполуки за даним винаходом особливо активні проти *Staphylococcus aureus*, включаючи резистентний *Staphylococcus aureus*, такий як, напри-

клад, резистентний до метициліну *Staphylococcus aureus* (MRSA), та *Streptococcus pneumoniae*.

Зокрема, сполуки за даним винаходом виявляють активність проти таких бактерій, чия життєздатність залежить від правильного функціонування FIFO АТФ синтази. Без посилання на яку-небудь теорію передбачається, що активність даних сполук полягає в інгібуванні FIFO АТФ синтази, зокрема, у інгібуванні F0 комплексу F1F0 АТФ синтази, більш конкретно, у інгібуванні підгрупи F0 комплексу F1F0 АТФ синтази, що приводить до загибелі бактерій у результаті виснаження клітинних АТФ рівнів бактерій.

У даному описі під фразою, що "дані сполуки здатні лікувати бактеріальну інфекцію", мається на увазі, що такі сполуки здатні лікувати інфекцію з одним або більше бактеріальними штамами.

У даному описі під фразою, що "бактеріальна інфекція не є мікобактеріальною інфекцією", мається на увазі, що бактеріальна інфекція відрізняється від інфекції з одним або більше штамами мікобактерій.

Як добре відомо фахівцям у даній галузі, точне дозування та частота введення даних сполук залежить від конкретної сполуки формули (I), яку застосовують, конкретного стану, що піддається лікуванню, важкості стану, що піддається лікуванню, віку, маси, статі, дієти, часу введення та загального фізичного стану конкретного пацієнта, способу введення, а також від інших призначень пацієнта. Більш того, очевидно, що ефективна добова доза може бути знижена або підвищена в залежності від реакції пацієнта, що піддається лікуванню, та/або в залежності від оцінки лікаря, що , призначає сполуки відповідно до даного винаходу.

Сполуки за даним винаходом можуть бути введені у фармацевтично прийнятній формі, необов'язково, у фармацевтично прийнятному носії. Дані сполуки та композиції, що містять такі сполуки, можуть бути введені місцевим, локальним або системним способом. Системне застосування включає будь-який спосіб введення сполуки в тканини організму, наприклад, інтратекальне, епідуральне, внутрішньом'язове, трансдермальне, внутрішньовенне, інтраперітонеальне, підшкірне, сублінгвальне, ректальне та пероральне введення. Специфічна доза антибактеріального препарату, що вводиться, так само як і тривалість лікування, можуть бути встановлені належним чином.

Бактеріальні інфекції, що можуть піддаватися лікуванню даними сполуками, включають, наприклад, інфекції центральної нервової системи, інфекції зовнішнього вуха, інфекції середнього вуха, такі як гострий середній отит, інфекції краніальних пазух, очні інфекції, інфекції порожнини рота, такі як інфекції зубів, ясна та слизової оболонки, інфекції верхніх дихальних шляхів, інфекції нижніх дихальних шляхів, сечостатевої інфекції, шлунково-кишкові інфекції, гінекологічні інфекції, септицемію, інфекції кіст та суглобів, інфекції шкіри та структури шкіри, бактеріальний ендокардит, опіки, антибактеріальну профілактику хірургічних операцій, а також антибактеріальну профілактику пацієнтів з пригніченою імунною системою, таких як пацієнти,

що одержують хіміотерапію від раку або пацієнти з пересадженими органами.

З огляду на той факт, що сполуки формули (I) мають активність проти бактеріальних інфекцій, дані сполуки можуть бути скомбіновані з іншими антибактеріальними засобами, щоб ефективно боротися з бактеріальними інфекціями.

Таким чином, даний винахід також відноситься до комбінації (а) сполуки формули (I), та (b) одного або більше інших антибактеріальних засобів, за умови, що один або більше інших антибактеріальних засобів не є антимікобактеріальними засобами.

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

Композиція за даним винаходом, що містить фармацевтично прийнятний носій та, як активний інгредієнт, терапевтично ефективну кількість (а) сполуки формули (I), та (b) одного або більше інших антибактеріальних засобів, за умови, що один або більше інших антибактеріальних засобів не є антимікобактеріальними засобами, також включена в обсяг даного винаходу.

Даний винахід також відноситься до застосування описаної вище комбінації або фармацевтичної композиції для лікування бактеріальної інфекції.

Дана фармацевтична композиція може мати різні форми для введення. Як підходящі композиції можуть бути приведені всі композиції, що звичайно використовуються для системного введення лікарських засобів. Для того, щоб одержати фармацевтичну композицію відповідно до даного винаходу, ефективну кількість конкретних сполук, необов'язково, у вигляді адитивної солі, як активний інгредієнт ретельно змішують з фармацевтично прийнятним носієм, що може мати різні форми в залежності від форми препарату, що вводиться. Такі фармацевтичні композиції бажано знаходяться у одиничних дозованих формах, що підходять, зокрема, для перорального введення або для парентеральних ін'єкцій. Наприклад, при одержанні композицій у вигляді пероральної дозованої форми можуть бути використані будь-які з фармацевтичних середовищ, такі як, наприклад, вода, гліколі, олії, та т.п., для одержання пероральних рідких препаратів, таких як суспензії, сиропи, еліксири, емульсії та розчини; або рідкі носії, такі як крохмалі, цукри, каолін, розріджувачі, лубриканти, зв'язуючі речовини, агенти дезинтеграції та т.п., для одержання порошків, пігулок, капсул та і таблеток. Завдяки легкості введення, таблетки та капсули є найбільш переважними пероральними одиничними дозованими формами, для одержання яких, зрозуміло, використовують тверді фармацевтичні носії. При одержанні парентеральних композицій носій звичайно включає стерильну воду, щонайменше вона складає більшу його частину, хоча можуть бути включені й інші інгредієнти, наприклад, для поліпшення розчинності. Можуть бути отримані, наприклад, розчини для ін'єкцій, де носій

містить розчин солі, розчин глюкози або суміш розчину солі та глюкози. Можуть бути також отримані суспензії для ін'єкцій, де можуть бути використані підходящі рідкі носії, суспендуючі агенти та т.п. Також можуть бути використані тверді препарати, які перетворюють безпосередньо перед застосуванням, на рідкі препаративні форми.

В залежності від способу введення фармацевтичні композиції переважно містять від 0,05 до 99 % мас, більш переважно від 0,1 до 70 % мас, активного інгредієнта, та від 1 до 99,95 % мас, більш переважно від 30 до 99,9 % мас, фармацевтично прийняттого носія, при цьому всі значення процентного вмісту приведені з розрахунку на загальну композицію.

Масові співвідношення сполуки формули (1) та (b) іншого антибактеріального засобу (засобів), приведені у вигляді комбінації, можуть бути визначені фахівцем у даній галузі. Як добре відомо фахівцям у даній галузі, зазначене співвідношення, точне дозування та частота введення даних сполук залежать від конкретної сполуки формули (I), яку застосовують, та іншого антибактеріального засобу (засобів), який застосовують, конкретного стану, що піддається лікуванню, важкості стану, що піддається лікуванню, віку, маси, статі, дієти, часу введення та загального фізичного стану конкретного пацієнта, способу введення, а також від інших призначень пацієнту. Більш того, очевидно, що ефективна добова доза може бути знижена або підвищена в залежності від реакції пацієнта, що піддається лікуванню, та/або в залежності від оцінки лікаря, що призначає сполуки відповідно до даного винаходу.

Сполуки формули (I) та один або більше інших антибактеріальних засобів можуть бути об'єднані у вигляді загального препарату або виготовлені у вигляді окремих препаратів таким чином, щоб вони могли бути введені одночасно, окремо або послідовно. Таким чином, даний винахід також відноситься до продукту, що містить (a) сполуку формули (I) та (b) один або більше інших антибактеріальних засобів, за умови, що один або більше таких антибактеріальних засобів не є антимікобактеріальними засобами, у вигляді комбінованого препарату для одночасного, роздільного або послідовного застосування при лікуванні бактеріальної інфекції.

Фармацевтична композиція може додатково містити різні інші, відомі з рівня техніки інгредієнти, наприклад, лубрикант, стабілізуючий агент, буферний агент, емульгуючий агент, регулятор в'язкості, поверхнево-активну речовину, консервант, ароматизатор або барвник.

Особливо переважним є одержання вищевведених фармацевтичних композицій у вигляді одиничної дозованої форми з метою полегшення введення та рівномірності дозування. Як використовується у даному описі, термін "одинична дозована форма" означає фізично дискретні одиниці, прийнятні як одиничне дозування, при цьому кожна одиниця містить заздалегідь визначену кількість активного інгредієнта, розраховану таким чином, щоб здійснювати потрібну терапевтичну дію в сполученні з потрібним фармацевтичним

носієм. Прикладами таких одиничних дозованих форм є таблетки (включаючи таблетки з насічками або покриттям), капсули, пігулки, пакетики з порошком, облатки, супозиторії, розчини або суспензії для ін'єкцій та т.п., а також їх різноманітні різновиди. Добова доза сполуки відповідно до даного винаходу, безумовно, буде змінюватися в залежності від сполуки, що застосовують, способу введення, бажаного лікування та діагностованого бактеріального захворювання.

Інші антибактеріальні засоби, що можуть бути скомбіновані зі сполуками формули (1), являють собою антибактеріальні засоби, відомі з рівня техніки. Інші антибактеріальні засоби включають антибіотики β-лактамової групи, такі як натуральні пеніциліни, напівсинтетичні пеніциліни, натуральні цефалоспори, напівсинтетичні цефалоспори, цефаміцини, 1-оксацефеми, клавуланові кислоти, пенеми, карбапенеми, нокардицини, монобактами; тетрацикліни, ангідротетрацикліни, антрацикліни; аміноглікозиди; нуклеозиди, такі як N-нуклеозиди, C-нуклеозиди, карбоциклічні нуклеозиди; бластицидин S; макроліди, такі як 12-членні кільцеві макроліди, 14-членні кільцеві макроліди, 16-членні кільцеві макроліди; ансаміцини; пептиди, такі як блеоміцин, граміцидин, поліміксини, бацитрацин, пептидні антибіотики з великим кільцем, що містять лактонові зв'язки, актиномицини, амфоміцин, капреоміцин, дистаміцин, ендурацини, мікаміцин, неокарцинон, стенодоміцин, біоміцин, віргініаміцин; циклогексимід; циклосерин; варіотин; саркміцин A; новобіотин; гризеофульвін; хлорамфенікол; мітоміцини; фумаглілін; моненсини; піролінтрин; фосфоміцин; фузидову кислоту; D-(p-гідроксифеніл)гліцин; D-фенілгліцин; енедїїни.

Конкретні антибіотики, що можуть бути скомбіновані з описаними сполуками формули (I), являють собою, наприклад, бензилпеніцилін (калію, прокаїну, бензатину), феноксиметилпеніцилін (калію), фенетицилін, пропіцилін, карбеніцилін (динатрію, фенілнатрію, інданілнатрію), сулбеніцилін, тикарцилін динатрію, метицилін натрію, оксацилін натрію, флоксацилін натрію, диклоксацилін, флуоксацилін, ампіцилін, мезлоцилін, піперацилін натрію, амоксицилін, циклацилін, гексацилін, сулбактам натрію, таламіцилін гідрохлорид, бакампіцилін гідрохлорид, півмецилін, цефалексин, цефакор, цефалогліцин, цефадроксил, цефадрин, цефроксадин, цефепірм натрію, цефалотин натрію, цефазерил натрію, цефсулодин натрію, цефалоридин, цефатриксин, цефоперазон натрію, цефамандол, вефотіаму гідрохлорид, цефазолін натрію, цефтизоксим натрію, цефотаксим натрію, цефменоксиму гідрохлорид, цефуроксим, цефтриаксон натрію, цефтазімід, цефокситин, цефметазол, цефотетан, латамоксиф, клавуланову кислоту, іміпенем, азтреонам, тетрациклін, хлортетрациклін гідрохлорид, деметилхлортетрациклін, окситетрациклін, метациклін, доксициклін, ролітетрациклін, даунорубіцин гідрохлорид, доксорубіцин, акларубіцин, канаміцину сульфат, беканаміцин, тобраміцин, гентаміцину сульфат, дибекацин, амікацин, мікрономіцин, рибостаміцин, неоміцину сульфат, паромоміцину сульфат, стрептоміцину сульфат, дигідрострепто-

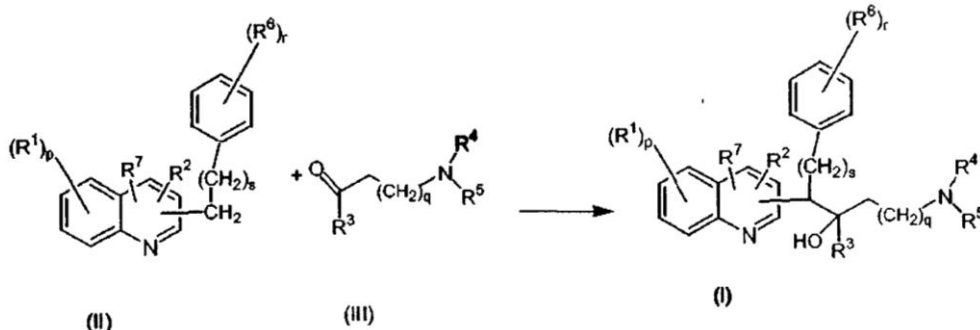
міцин, дестоміцин А, гідроміцин В, апраміцин, сизоміцин, нетилміцину сульфат, спектиноміцину гідрохлорид, астроміцину сульфат, валідаміцин, касугаміцин, поліоксин, бластицидин S, еритроміцин, еритроміцину естолат, олеандоміцину фосфат, трацетилолеандоміцин, китазаміцин, джозаміцин, спіраміцин, тилозин, івермектин, мідекаміцин, блеоміцину сульфат, пепломіцину сульфат, граміцидин S, поліміксин В, бацитрацин, колістину сульфат, колістинметансульфонат натрію, енраміцин, мікаміцин, віргініаміцин, капреоміцину сульфат, біоміцин, енвіоміцин, ванкоміцин, актиноміцин D, неокарциностантин, бестатин, пепсатин, моненсин, лазалоцид, саліноміцин, амфотерицин В, ністатин, натаміцин, трихоміцин, мітраміцин, лінкоміцин, кліндаміцин, кліндаміцинпальмітату гідрохлорид, флавофосфоліпол, циклосерин, пецилоцин, гризеофульвін,

хлорамфенікол, хлорамфеніколу пальмітат, мітоміцин С, піролнітрил, фосфоміцин, фузидову кислоту, бікозаміцин, тіамулін, сиканін.

#### ЗАГАЛЬНІ СПОСОБИ ОДЕРЖАННЯ

Сполуки відповідно до даного винаходу звичайно можуть бути отримані за допомогою послідовності стадій, кожна з яких відома фахівцю в даній галузі.

Сполуки формули (I) можна одержувати взаємодією проміжної сполуки формули (II) із проміжною сполукою формули (III) у присутності підходящого агента сполучення, такого, як наприклад, н-бутиллітій, втор-BuLi, та в присутності підходящого розчинника, такого, як наприклад, тетрагідрофуран, та необов'язково в присутності підходящої основи, такої, як наприклад, 2,2,6,6-тетраметилпіперидин,  $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ , N,N-діізопропіламін або триметилетилендіамін.

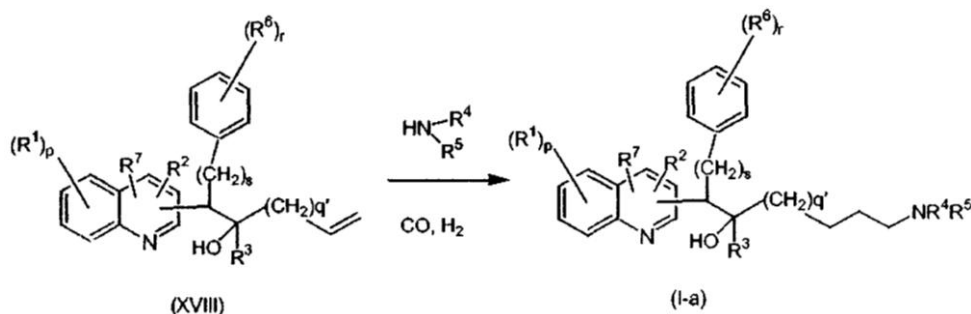


У вищенаведених реакціях отримана сполука формули (I) може бути виділена та, при необхідності, очищена згідно загальновідомих у даній галузі методів, таких як, наприклад, екстракція, кристалізація, дистиляція, розтирання та хроматографія. У випадку, коли сполука формули (I) кристалізується, вона може бути виділена фільтруванням. У протилежному випадку кристалізація може бути викликана додаванням відповідного розчинника, такого як, наприклад, вода, ацетонітрил; спирт, такий як, наприклад, метанол, етанол; та комбінацій приведених розчинників. Альтернативно, реакційна суміш може бути випарена насухо з наступним очищенням залишку хроматографією (наприклад, ВЕРХ з оберненою фазою, флеш-хроматографія та т.п.). Реакційна суміш також може бути очищена хроматографією без попереднього випарювання розчинника. Сполука формули (I) також може бути виділена шляхом випарювання розчинника з наступною перекристалізацією з відповідного розчинника, такого як, наприклад, вода, ацетонітрил; спирт, такий як, на-

приклад, метанол; та комбінацій приведених розчинників.

Фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, який спосіб необхідно використовувати, який розчинник є найбільш підходящим для використання, або найбільш підходящий спосіб виділення необхідно встановити шляхом експериментування.

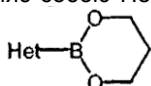
Сполуки формули (I), де q дорівнює 2, 3 або 4, причому зазначені сполуки представлені формулою (I-a), можна також одержувати взаємодією проміжної сполуки формули (XVIII), де q' дорівнює 0, 1 або 2, з первинним або вторинним аміном  $\text{HNR}^4\text{R}^5$  у присутності підходящого каталізатора, такого як, наприклад,  $\text{Rh}(\text{cod})_2\text{BF}_4$ , необов'язково в присутності другого каталізатора (для відновлення), такого, як наприклад,  $\text{Ir}(\text{cod})_2\text{BF}_4$ , у присутності підходящого ліганда, такого, як наприклад, Xantphos, у підходящому розчиннику, такому, як наприклад, тетрагідрофуран та спирт, наприклад, метанол, у присутності  $\text{CO}$  та  $\text{H}_2$  (під тиском) при підвищеній температурі. Цю реакцію переважно проводять для одержання проміжних сполук формули (XVIII), де q' дорівнює 1



Сполуки формули (I) додатково можна одержувати перетворенням сполук формули (1) одна на одну за допомогою відомих в даній галузі техніки реакцій трансформації груп.

Сполуки формули (I) можуть бути перетворені на відповідні N-оксидні форми за допомогою відомих методів перетворення тривалентного азоту на його N-оксидну форму. Така реакція N-окиснення звичайно може бути здійснена шляхом взаємодії вихідної речовини формули (I) з відповідним органічним або неорганічним пероксидом. Відповідні неорганічні пероксиди включають, наприклад, перексид водню, пероксиди лужних металів або лужноземельних металів, наприклад, перексид натрію, перексид калію; відповідні органічні пероксиди можуть включати перкислоти, такі як, наприклад, бензолкарбопероксокислота або галогензаміщена бензолкарбопероксокислота, тобто 3-хлорбензолкарбопероксокислота, надалканові кислоти, наприклад, надоцтова кислота, алкілгідроперокси, наприклад, трет-бутилгідропероксид. Підходящими розчинниками є, наприклад, вода, нижчі спирти, наприклад, етанол та т.п., вуглеводні, наприклад, толуол, кетони, наприклад, 2-бутанон, галогеновані вуглеводні, наприклад, дихлорметан, а також суміші таких розчинників.

Сполуки формули (I), де  $R^1$  являє собою галоген, можна перетворити на сполуки формули (I), де  $R^1$  являє собою Het, наприклад, піридил, взаємодією з

модією з  у присутності підходящого каталізатора, такого, як наприклад,  $Pd(PPh_3)_4$ , підходящого розчинника, такого, як наприклад, диметилловий ефір, або спирт, наприклад, метанол, тощо, та підходящої основи, такої як наприклад, карбонат динатрію або карбонат дикалію.

Сполуки формули (I), де  $R^1$  являє собою галоген, також можна перетворити на сполуки формули (I), де  $R^1$  являє собою метил, взаємодією з  $Sn(CH_3)_4$  у присутності підходящого каталізатора, такого, як наприклад,  $Pd(PPh_3)_4$ , підходящого розчинника, такого, як наприклад, толуол.

Деякі зі сполук формули (I) та деякі з проміжних сполук за даним винаходом можуть являти собою суміш стереохімічно ізомерних форм. Чисті стереохімічно ізомерні форми приведених сполук та зазначених проміжних сполук можуть бути отримані за допомогою відомих методик. Наприклад, діастереоізомери можуть бути розділені фізичними методами, такими як селективна кристалізація або хроматографічні методи, наприклад, протиточний розподіл, рідинна хроматографія та

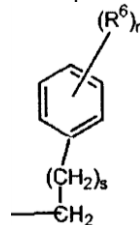
подібні методи. Енантіомери можуть бути отримані з рацемічних сумішей спочатку перетворенням зазначених рацемічних сумішей за допомогою підходящих агентів розділення, таких як, наприклад, хіральні кислоти, на суміші діастереомерних солей або сполук; потім фізичним розділенням зазначених сумішей діастереомерних солей або сполук з використанням, наприклад, селективної кристалізації або хроматографічних методів, наприклад, рідинної хроматографії та подібних методів; та, нарешті, перетворенням зазначених відділених діастереомерних солей або сполук на відповідні енантіомери. Чисті стереохімічно ізомерні форми можуть бути також отримані з чистих стереохімічно ізомерних форм відповідних проміжних сполук та вихідних речовин, за умови, що проміжні реакції протікають стереоспецифічно.

Альтернативний метод розділення енантіомерних форм сполук формули (I) та проміжних сполук включає рідинну хроматографію, зокрема, рідинну хроматографію з використанням хіральної нерухомої фази або надкритичну рідинну хроматографію.

Варто розуміти, що в описаних вище або нижче способах одержання реакційні продукти можуть бути виділені з реакційного середовища та, при необхідності, додатково очищені відповідно до загальновідомих методів, таких як, наприклад, екстракція, кристалізація, дистиляція, розтирання та хроматографія.

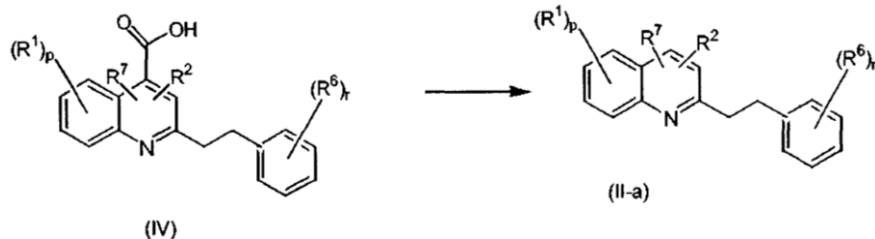
Деякі з проміжних та вихідних речовин являють собою відомі сполуки та є комерційно доступними або можуть бути отримані відповідно до відомих методик або методик, описаних у WO 2004/011436, який включений в даний опис шляхом посилання.

Проміжні сполуки формули (II), де радикал



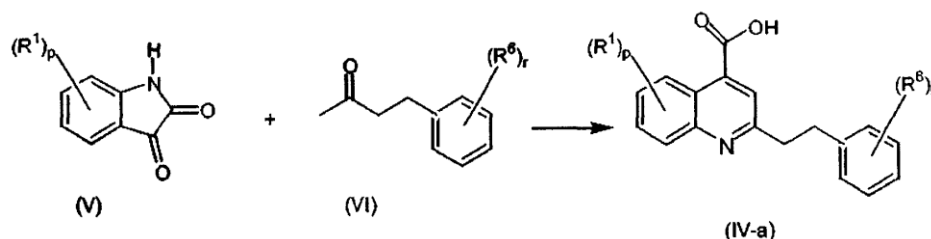
знаходиться в положенні 2 хінолінового кільця, с дорівнює 1 та положення 4 хінолінового кільця є незаміщеним, причому зазначені проміжні сполуки, представлені формулою (II-a), можна одержувати взаємодією проміжної сполуки формули (IV) з фенілоксибензолом у присутності і етилацетату.



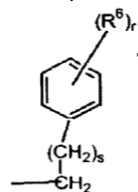


Проміжні сполуки формули (IV), де  $R^2$  та  $R^7$  являють собою водень, причому зазначені проміжні сполуки, представлені формулою (IV-a), можна одержувати взаємодією проміжної сполуки фор-

мули (V) з проміжною сполукою формули (VI) у присутності підходящої основи, такої, як наприклад, гідроксид натрію.

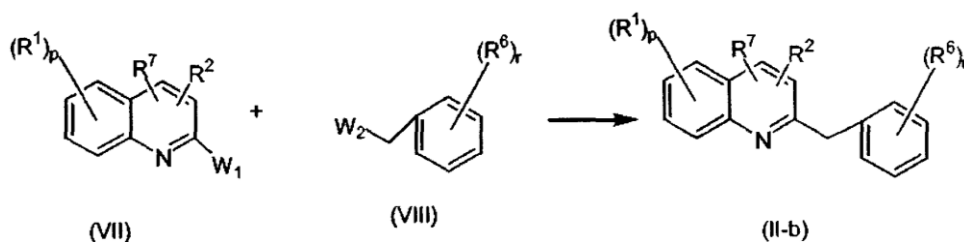


Проміжні сполуки формули (II), де радикал

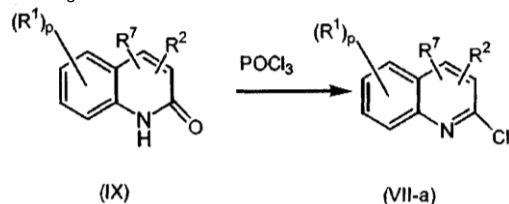


знаходиться в положенні 2 хінолінового кільця та s дорівнює 0, причому зазначені проміжні сполуки, представлені формулою (II-b), можна одержувати взаємодією проміжної сполуки

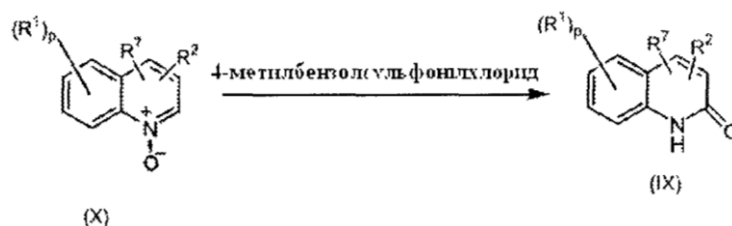
формули (VII), де  $W_1$  являє собою підходящу групу, що відходить, таку як, наприклад, галоген, наприклад, хлор, тощо, з проміжною сполукою формули (VIII), де  $W_2$  являє собою підходящу групу, що відходить, таку як, наприклад, галоген, наприклад, хлор, бром тощо, у присутності Zn, хлортриметилсилана, 1,2-диброметану та  $Pd(PPh_3)_4$  та підходящого розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран.



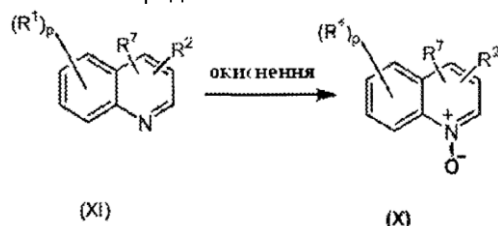
Проміжні сполуки формули (VII), де  $W_1$  являє собою хлор, причому зазначені проміжні сполуки, представлені формулою (VII-a), можна одержувати взаємодією проміжного продукту формули (IX) з  $POCl_3$ .



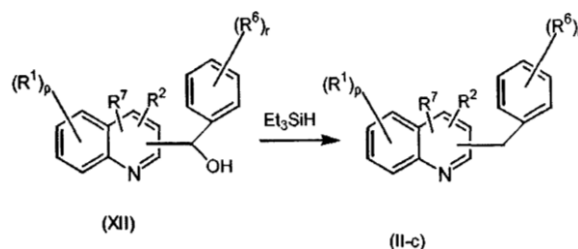
Проміжні сполуки формули (IX) можна одержувати взаємодією проміжної сполуки формули (X) з 4-метилбензолсульфонілхлоридом у присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, метиленхлорид, та підходящої основи, такої як, наприклад, карбонат динатрію.



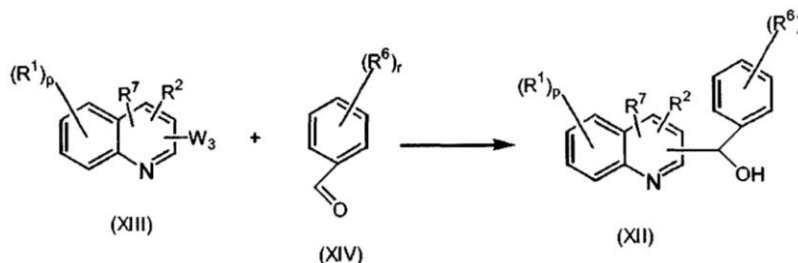
Проміжні сполуки формули (X) можна одержувати взаємодією проміжної сполуки формули (XI) з підходящим окисником, таким, як наприклад, 3-хлорбензолкарбопероксова кислота, у присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, метиленхлорид.



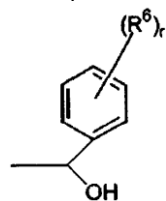
Проміжні сполуки формули (II), де  $s$  дорівнює 0, причому зазначені проміжні сполуки, представлені формулою (II-c), можна одержувати взаємодією проміжної сполуки формули (XII) з  $\text{Et}_3\text{SiH}$  у присутності підходящої кислоти, такої як, наприклад, трифтороцтова кислота, та підходящого розчинника, такого як, наприклад, метиленхлорид.



Проміжні сполуки формули (XII) можна одержувати взаємодією проміжної сполуки формули (XIII), де  $W^A$  являє собою підходящу групу, що відходить, таку як, наприклад, галоген, наприклад, хлор або бром тощо, із проміжною сполукою формули (XIV) у присутності підходящого агента сполучення, такого як, наприклад,  $n$ -бутиллітій, втор- $\text{BuLi}$ , та в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран, та необов'язково в присутності підходящої основи, такої як, наприклад, 2,2,6,6-тетраметилпіперидин,  $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $N,N$ -діізопропіламін або триметил етилендіамін.

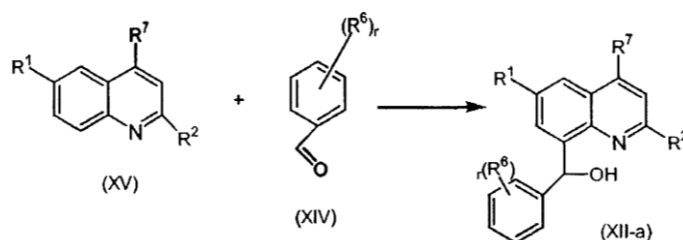


Проміжні сполуки формули (XII), де радикал



знаходиться в положенні 8 хінолінового кільця,  $R^2$  знаходиться в положенні 2,  $R^7$  знаходиться в положенні 4 та  $R^1$  знаходиться в положенні 6 хінолінового кільця, причому зазначені проміжні сполуки, представлені формулою (XII-

а), можна одержувати взаємодією проміжної сполуки формули (XV) з проміжною сполукою формули (XIV) у присутності підходящого агента сполучення, такого як, наприклад,  $n$ -бутиллітій, втор- $\text{BuLi}$ , та в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран, та необов'язково, у присутності підходящої основи, такої як, наприклад, 2,2,6,6-тетраметилпіперидин,  $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $N,N$ -діізопропіламін або триметил етилендіамін.



Проміжні сполуки формули (III) являють собою сполуки, що є або комерційно доступними, або які можна одержувати відповідно до загальноприйнятих методик реакцій, звичайно відомих у даній

галузі. Наприклад, проміжні сполуки формули (III), де  $q$  дорівнює 1, зазначені проміжні сполуки представлені формулою (III-a), можна одержувати відповідно до наступної схеми реакції (1):

Схема 1

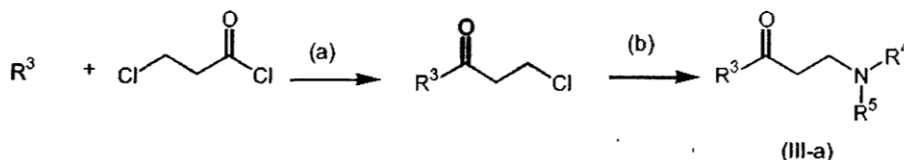
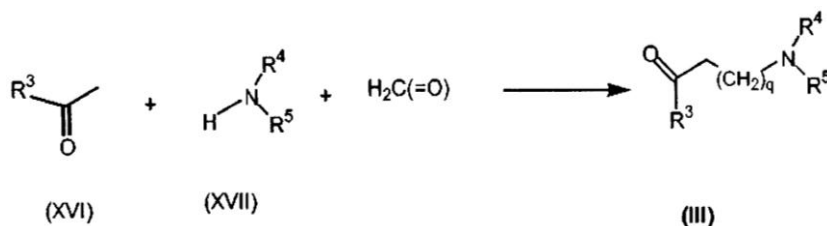


Схема реакції (1) включає стадію (а), на якій підходящий  $R^3$  піддають реакції Фріделя-Крафта з підходящим ацилхлоридом, таким як 3-хлорпропіонілхлорид або 4-хлорбутирилхлорид, у присутності підходящої кислоти Льюїса, такої як  $AlCl_3$ ,  $FeCl_3$ ,  $SnCl_4$ ,  $TiCl_4$  або  $ZnCl_2$ , та підходящого реакційноінертного розчинника, такого, як метилєнхлорид або етилендихлорид. Реакцію можна підходящим чином здійснювати при температурі в інтервалі від кімнатної температури до температури кип'ятіння зі зворотним холодильником.

На наступній стадії (b) вводять аміногрупу (наприклад,  $-NR^4R^5$ ) взаємодією проміжної сполуки, отриманої на стадії (а) з підходящим аміном  $HNR^4R^5$ .

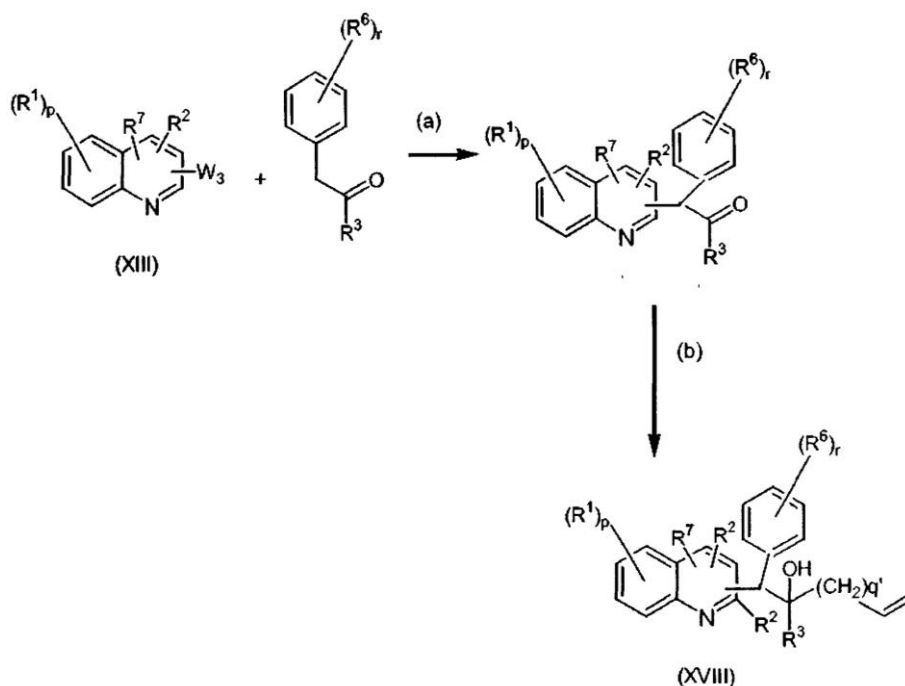
Проміжні сполуки формули (III) також можна одержувати взаємодією проміжної сполуки формули (XVI) та проміжної сполуки формули (XVII) з формальдегідом у присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, етанол, та підходящої кислоти, наприклад,  $HCl$ .



Очевидно, що в наведених вище та наступних реакціях реакційні продукти можуть бути виділені з реакційного середовища та, при необхідності, додатково очищені відповідно до загальновідомих методів, таких як екстракція, кристалізація та хроматографія. Також очевидно, що реакційні продукти, що мають більше ніж одну енантіомерну форму, можуть бути виділені з їх суміші відомими методами, зокрема, препаративною хроматографією, такою як препаративна ВЕРХ, хірально хроматографія. Окремі діастереоізомери або окремі енантіомери також можуть бути отримані надкритичною хроматографією (SCF).

Проміжні сполуки формули (XVIII) можна одержувати спочатку взаємодією відповідним чином

заміщеного хіноліну формули (XIII) з відповідним чином заміщеним дезоксибензоїном у присутності підходящого каталізатора, такого як, наприклад, діацетат паладію, підходящого ліганду, такого як, наприклад,  $X-PhO$ , підходящої основи, такої як, наприклад, карбонат цезію, підходящого розчинника, такого як, наприклад, ксилол, в потоці  $N_2$  (див. стадію (а) на схемі нижче). На наступній стадії (b) продукт, отриманий на стадії (а), піддають взаємодії з підходящими реагентами Грин'єра, наприклад,  $CH_2=CH-(CH_2)_q-Mg-Br$ , такими як, наприклад, алілмагнійбромід, у підходящому розчиннику, такому як, наприклад, тетрагідрофуран.



Наступні приклади ілюструють даний винахід, не обмежуючи його.

#### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

У деяких сполуках абсолютну стереохімічну конфігурацію присутнього у них стереогенного атома (атомів) вуглецю не визначали експериментально. У таких випадках виділену першою стереохімічно ізомерну форму позначають як "А", та другу - як "В", без подальшого посилання на дійсну стереохімічну конфігурацію. Однак зазначені ізомерні форми "А" та "В" можуть бути однозначно охарактеризовані фахівцем у даній галузі за допомогою відомих способів, таких як, наприклад, рентгенівська дифракція.

У тому випадку, якщо "А" та "В" являють собою суміші стереоізомерів, зокрема, суміші діастереоізомерів, вони можуть бути піддані подальшому розділенню, при цьому виділені відповідні перші фракції позначають "А1", відповідно "В1", та другі - "А2", відповідно "В2", без подальшого посилання на дійсну стереохімічну конфігурацію. Однак зазначені ізомерні форми "А1", "А2" та "В1", "В2", зокрема, зазначені енантіомерні форми "А1", "А2" та "В1", "В2", можуть бути однозначно охарактеризовані фахівцем у даній галузі за допомогою відомих способів, таких як, наприклад, рентгенівська дифракція.

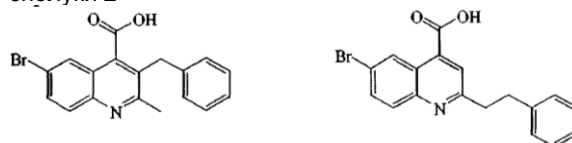
При синтезі даних сполук приводиться WO 2005/070924, включений у даний опис шляхом посилання.

Нижче по тексту термін "DIPE" означає діізопропіловий ефір, «ТГФ» позначає тетрагідрофуран, «НОАс» позначає оцтову кислоту, «ЕтОАс» позначає етилацетат, Rt позначає час утримання, отриманий у методі РХМС та виражений в хвилинах.

#### А. Одержання проміжних сполук

#### Приклад А1

Одержання проміжної сполуки 1 та проміжної сполуки 2



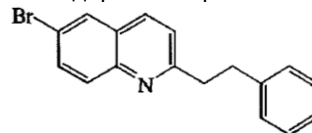
Проміжна сполука 1

Проміжна сполука 2

Суміш 5-бром-1Н-індол-2,3-діону (0,221 моль) у NaOH 3н (500 мл) перемішували при 80 °С протягом 30 хвилин та потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали 4-феніл-2-бутанон (0,221 моль). Суміш перемішували та нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 90 хвилин, охолоджували до кімнатної температури та підкисляли НОАс до pH=5. Осад відфільтровували, промивали H<sub>2</sub>O та сушили. Вихід: 75 г (95 %) суміші проміжної сполуки 1 та проміжної сполуки 2.

#### Приклад А2

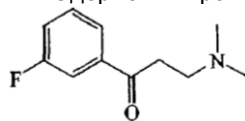
Одержання проміжної сполуки 3



Суміш проміжної сполуки 1 та проміжної сполуки 2 (0,21 моль) у 1,1'-оксибіс[бензолі] (600 мл) перемішували при 300 °С протягом 12 годин. Додавали EtOAc. Суміш екстрагували три рази бн HCl, підлучували твердим K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та розчинник і випарювали. Залишок (36 г) очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 99/1; 15-40 мкм). Чисті фракції збирали з розчинник випарювали. Вихід 11 г (16 %) проміжної сполуки 3.

## Приклад А3

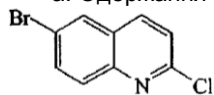
## Одержання проміжної сполуки 4



Суміш 1-(3-фторфеніл)етанону (0,195 моль), формальдегіду (0,235 моль) та  $\text{NH}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$  (0,235 моль) у етанолі (300 мл) та конц.  $\text{HCl}$  (1 мл) перемішували та нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом ночі, потім залишали при кімнатній температурі. Осад фільтрували, промивали етанолом та сушили. Шар маткового розчину упарювали. Залишок переносили в діетиловий ефір. Осад фільтрували, промивали діетиловим ефіром та сушили. Цю фракцію переносили в 10%  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Осад промивали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  та сушили. Вихід 18,84 г (49 %) проміжної сполуки 4.

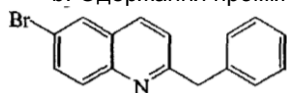
## Приклад А4

## а. Одержання проміжної сполуки 5



Суміш 6-бром-2(1H)-хіноліну (0,089 моль) у  $\text{POCl}_3$  (55 мл) перемішували при 60 °C протягом ночі, потім при 100 °C протягом 3 годин та розчинник випарювали. Залишок переносили в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , виливали в крижану воду, підлужували концентрованим  $\text{NH}_4\text{OH}$ , фільтрували через целіт та екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар відокремлювали, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували та розчинник випарювали. Вихід 14,5 г проміжної сполуки 5 (67 %).

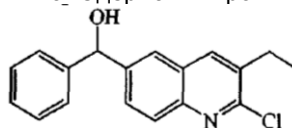
## б. Одержання проміжної сполуки 6



Суміш  $\text{Zn}$  (0,029 моль) та 1,2-дибромметану (0,001 моль) в ТГФ (6 мл) перемішували : та нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 10 хвилин, потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали хлортриметилсилан (0,001 моль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додавали по краплях розчин бром метилбензолу (0,025 моль) у ТГФ (25 мл) при 5 °C протягом 90 хвилин. Суміш перемішували при 0 °C протягом 2 годин. Додавали розчин проміжної сполуки 5 (отриманої згідно А4.а) (0,021 моль) у ТГФ (75 мл). Додавали  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,0008 моль). Суміш перемішували та нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 2 годин, потім охолоджували до кімнатної температури, виливали в 10 %  $\text{NH}_4\text{Cl}$  та екстрагували  $\text{EtOAc}$ . Органічний шар промивали  $\text{H}_2\text{O}$ , потім насиченим розчином  $\text{NaCl}$ , сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок (12 г) очищали колоночного хроматографією на силікагелі (елюент: циклогексан/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  50/50; 20 - 45 мкм). Збирали дві фракції та розчинник випарювали. Вихід другої фракції 2,5 г проміжної сполуки 6.

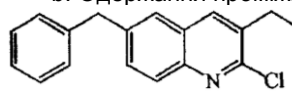
## Приклад А5

## а. Одержання проміжної сполуки 7



$n\text{-BuLi}$  (1,6 M) (0,066 моль) додавали по краплях при -50 °C до суміші 6-бром-2-хлор-3-етилхіноліну (0,055 моль) у ТГФ (150 мл). Суміш перемішували при -50 °C протягом 1 години. Додавали розчин бензальдегіду (0,066 моль) у ТГФ (70 мл) при -70 °C. Суміш перемішували при -70 °C протягом 1 години, виливали в  $\text{H}_2\text{O}$  при 0 °C та екстрагували  $\text{EtOAc}$ . Органічний шар відокремлювали, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок (15 г) кристалізували з  $\text{DIPE/iPrOH}$ . Осад відфільтровували та сушили. Вихід 7,6 г проміжної сполуки 7 (46 %).

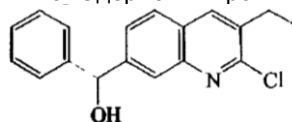
## б. Одержання проміжної сполуки 8



Суміш проміжної сполуки 7 (отриманої згідно А5.а) (0,021 моль),  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (0,21 моль) та  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (0,21 моль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів. Додавали  $\text{H}_2\text{O}$ . Суміш екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар відокремлювали, промивали 10 % розчином  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , сушили над сульфатом магнію, фільтрували та розчинник випарювали. Залишок (8 г) очищали колоночного хроматографією на силікагелі (елюент: циклогексан/ $\text{AcOEt}$  95/5; 15-40 мкм). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали. Вихід 3,8 г проміжної сполуки 8 (64 %, т.пл. 66°C).

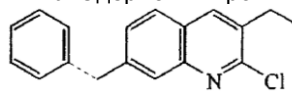
## Приклад А6

## а. Одержання проміжної сполуки 9



$n\text{-Бутиллітій}$  (0,055 моль) повільно додавали при -70 °C до суміші 7-бром-2-хлор-3-етилхіноліну (0,037 моль) у ТГФ (100 мл) в потоці  $\text{N}_2$ . Суміш перемішували протягом 2 годин, потім додавали розчин бензальдегіду (0,055 моль) у ТГФ (55 мл). Суміш перемішували протягом 3 годин, додавали воду при -20 °C та суміш екстрагували  $\text{EtOAc}$ . Органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та розчинник випарювали. Залишок (12,2 г) очищали колоночного хроматографією на силікагелі (елюент: циклогексан/ $\text{AcOEt}$  80/20; 15-40 мкм). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали. Вихід 6,1 г проміжної сполуки 9 (56 %).

## б. Одержання проміжної сполуки 10

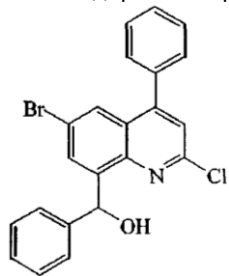


Суміш проміжної сполуки 9 (отриманої згідно А6.а) (0,0205 моль),  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (0,205 моль) та  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (0,205 моль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 7 днів. Додавали  $\text{H}_2\text{O}$ . Суміш екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Орга-

нічний шар відокремлювали, промивали 10 % розчином  $K_2CO_3$ , сушили над сульфатом магнію, фільтрували та розчинник випарювали. Залишок (7,1 г) очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: циклогексан/ $AcOEt$  95/5; 15-40 мкм). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали. Вихід 4,8 г проміжної сполуки 10 (83 %).

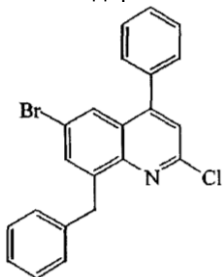
#### Приклад A7

##### а. Одержання проміжної сполуки 11



До суміші 2,2,6,6-тетраметилпіперидину (0,0090 моль) у ТГФ (15 мл) повільно додавали н-бутиллітій (0,0090 моль) при  $-20\text{ }^{\circ}C$  в потоці  $N_2$ . Суміш перемішували протягом 20 хвилин, потім охолоджували до  $-70\text{ }^{\circ}C$ . Додавали розчин 6-бром-2-хлор-4-фенілхіноліну (0,0060 моль) у ТГФ (40 мл). Суміш перемішували протягом 1 години. Додавали розчин бензальдегіду (0,0090 моль) у ТГФ (15 мл). Суміш перемішували протягом 1 години при  $-70\text{ }^{\circ}C$ , потім 3 години при кімнатній температурі. Додавали  $H_2O$ . Суміш екстрагували  $EtOAc$ . Органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та розчинник випарювали. Залишок (3,0 г) очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: циклогексан/ $AcOEt$ ; 95/5; 15 - 40 мкм). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали. Вихід 1,8 г проміжної сполуки 11 (71 %).

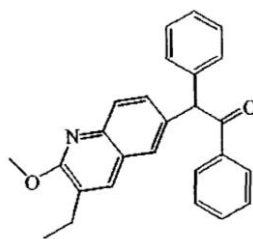
##### б. Одержання проміжного продукту 12



Суміш проміжної сполуки 11 (отриманої згідно A7.a) (0,0042 моль),  $Et_3SiH$  (0,0424 моль) та  $CF_3COOH$  (0,0424 моль) у  $CH_2Cl_2$  (100 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Додавали  $H_2O$ . Суміш екстрагували  $CH_2Cl_2$ . Органічний шар відокремлювали, промивали 10% розчином  $K_2CO_3$ , сушили над сульфатом магнію, фільтрували та розчинник випарювали. Залишок (1,3 г) кристалізували з DIPE. Осад відфільтровували та сушили. Вихід 0,66 г проміжної сполуки 12 (38 %, т.пл  $121\text{ }^{\circ}C$ ).

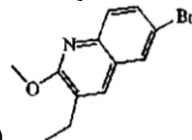
#### Приклад A8

##### а) Одержання проміжної сполуки 13



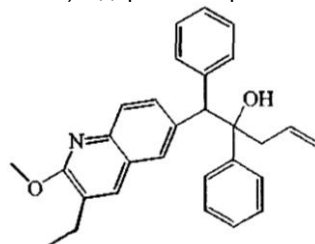
#### Проміжна сполука 13

у суміш дезоксибензоїну (1



ммоль), (1 ммоль),  $XPnOS$  (0,08 ммоль), діацетату паладію (0,04 ммоль), карбонату цезію (2 ммоль) у ксилолі (4 мл) пропускали  $N_2$  та нагрівали при  $145\text{ }^{\circ}C$  протягом 20 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та додавали 2 мл  $H_2O$  та 10 мл  $CH_2Cl_2$ . Шари розділяли (Extralute) та відділений органічний шар концентрували у вакуумі. Залишок очищали ВЕРХ на ОФ з  $NH_4HCO_3$ -буфером. Фракції продукту збирали та розчинник випарювали. Вихід: проміжна сполука 13.

##### б) Одержання проміжної сполуки 14



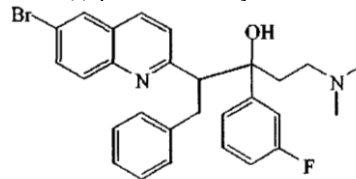
#### Проміжна сполука 14

Проміжну сполуку 13 (0,000466 моль) розчиняли в ТГФ (3 мл) та додавали розчин алілмагнійброміду (1Mb  $Et_2O$ , 1 ммоль). Після перемішування протягом 2 годин при кімнатній температурі додавали 2 мл насиченого розчину  $NH_4Cl$  та перемішування продовжували протягом 1 години. Суміш екстрагували  $CH_2Cl_2$ , шари розділяли із застосуванням extralute та органічний шар концентрували у вакуумі. Залишок очищали ВЕРХ на ОФ з  $NH_4HCO_3$ -буфером. Вихід 0,053 г (17 %) проміжної сполуки 14.

#### В. Одержання кінцевих сполук

##### Приклад D1

##### Одержання сполуки 1 та сполуки 4



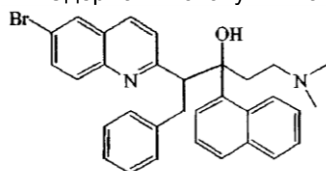
Сполука 1 (діастереоізомер А)

Сполука 4 (діастереоізомер В)

До суміші N-(1-метилетил)-2-пропанамін гідрохлориду (1:1) (0,0071 моль) у ТГФ (25 мл) в потоці азоту додавали H-BuLi 1,6 M (0,0072 моль) при -20 °С. Суміш перемішували протягом 20 хвилин, потім охолоджували до -70 °С. Додавали розчин проміжної сполуки 3 (0,0061 моль) у ТГФ (5 мл). Суміш перемішували протягом 2 годин. Додавали розчин проміжної сполуки 4 (0,0061 моль) у ТГФ (5 мл) при -70 °С. Суміш перемішували при -70 °С протягом 3 годин. Додавали 10 % NH<sub>4</sub>Cl. Суміш екстрагували EtOAc. Відокремлювали органічний шар, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок (3,4 г) очищали колоночною хроматографією 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; 15 - 40 мкм). Дві фракції збирали та розчинник випарювали. Перший залишок (0,9 г) кристалізували з діізопропілового ефіру. Осад відфільтровували та сушили. Вихід 0,49 г сполуки 1 (діастереоізомер А) (т.пл. 136 °С). Другий залишок (0,79 г) кристалізували з діізопропілового ефіру. Осад відфільтровували та сушили. Вихід 0,105 г сполуки 4 (діастереоізомер В) (т.пл. 179 °С).

#### Приклад В2

Одержання сполуки 2 та сполуки 3



Сполука 2 (діастереоізомер А)

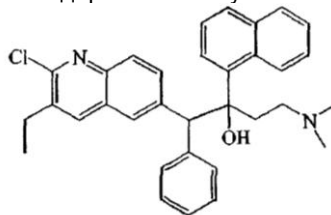
Сполука 3 (діастереоізомер В)

До розчину N-(1-метилетил)-2-пропанамінгідрохлориду (1:1) (0,0071 моль) у ТГФ (25 мл) в потоці азоту додавали по краплях при -20 °С H-BuLi 1,6 M (0,0072 моль). Суміш перемішували протягом 20 хвилин. Потім охолоджували до -70 °С. Додавали розчин проміжної сполуки 3 (0,0061 моль) у ТГФ (5 мл). Суміш перемішували протягом 2 годин. Додавали розчин 3-(диметиламіно)-1-(1-нафталініл)-1-пропанону (0,0062 моль) у ТГФ (5 мл) при -70 °С. Суміш перемішували при -70 °С протягом 3 годин. Додавали 10 % NH<sub>4</sub>Cl. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок (4 г) очищали колоночною хроматографією на си-

лікагелі (елюент: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 97/3/0,1, 15-40 мкм). Збирали дві фракції та розчинник випарювали. Перший залишок (0,61 г) кристалізували з DIPE. Осад відфільтровували та сушили. Вихід 0,303 г сполуки 2 (діастереоізомер А) (т.пл. 143 °С). Другий залишок (0,56 г) очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 98/2). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали. Вихід 0,104 г сполуки 3 (діастереоізомер В) (т.пл. 69 °С).

#### Приклад В3

Одержання сполуки 5 та сполуки 6



Сполука 5 (діастереоізомер А)

Сполука 6 (діастереоізомер В)

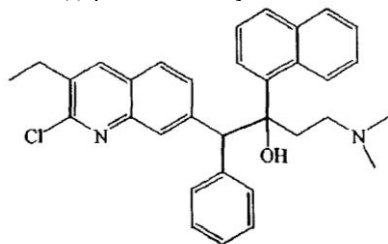
До суміші діізопропіламіну (0,013 моль) у ТГФ (50 мл) в потоці N<sub>2</sub> повільно додавали при -20 °С н-бутиллітій (0,013 моль). Суміш перемішували протягом 20 хвилин, потім охолоджували до -70 °С. Додавали розчин проміжної сполуки 8 (0,0106 моль) у ТГФ (20 мл). Суміш перемішували протягом 1 години. Додавали розчин 3-(диметиламіно)-1-(1-нафталініл)-1-пропанону (0,013 моль) у ТГФ (10 мл). Суміш перемішували протягом 2 годин. Додавали H<sub>2</sub>O. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та розчинник випарювали. Залишок (5,5 г) очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99/1; 15 - 40 мкм). Збирали дві фракції та розчинник випарювали. Вихід 0,33 г сполуки 5 (діастереоізомер А) (3 %, МН<sup>+</sup>=509, Rt: 5,46) та 0,11 г сполуки 6 (діастереоізомер В) (1 %, МН<sup>+</sup>=509, Rt: 5,58).

Наступну сполуку одержували відповідно до вищевказаної методики. Зазначено очищення залишку (\*), оскільки воно відрізняється від описаного вище очищення.

|            |   |  |
|------------|---|--|
| Сполука 11 | Залишок (5,4 г) очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /CH <sub>3</sub> OH 98/2; 15-40 мкм). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали. Вихід 0,17 г сполуки 13 (суміш діастереоізомеру А та діастереоізомеру В:45/55) (3 %, МН <sup>+</sup> =495, Rt: 5,23). |  |
|------------|---|--|

## Приклад В4

Одержання сполуки 7 та 8



Сполука 7 (діастереоізомер А)

Сполука 8 (діастереоізомер В)

До суміші дізопропіламіну (0,0043 моль) у ТГФ (10 мл) в потоці  $N_2$  повільно додавали при  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  н-бутиллітій (0,0043 моль). Суміш перемішували протягом 20 хвилин, потім охолоджували до  $-70\text{ }^\circ\text{C}$ . Додавали розчин проміжної сполуки 10 (отриманої згідно А6.б) (0,0036 моль) у ТГФ (10 мл). Суміш перемішували протягом 2 годин. Додавали розчин 3-(диметиламіно)-1-(1-нафталініл)-

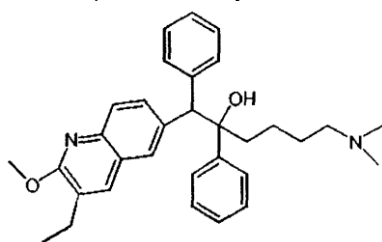
пропанону (0,0043 моль) у ТГФ (10 мл). Суміш перемішували протягом 2 годин. Додавали  $H_2O$ . Суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та розчинник випарювали. Залишок (\*) (1,8 г) очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент:  $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$  98/2/0,2; 15 - 40 мкм). Збирали дві фракції та розчинник випарювали. Вихід 0,17 г фракції 1 та 0,15 г фракції 2. Фракцію 1 кристалізували з MeOH. Осад відфільтровували та сушили. Вихід 0,082 г сполуки 7 (5 %, діастереоізомер А). Фракцію 2 очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент:  $CH_2Cl_2/MeOH$ ; 98/2; 15 - 40 мкм). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали. Вихід 0,13 г сполуки 8 (7 %, діастереоізомер В,  $MH^+=509$ , Rf: 5,58).

Наступні сполуки одержували відповідно до вищевказаної методики. Зазначено очищення залишку (\*), оскільки воно відрізняється від описаного вище очищення.

|                         |   |  |
|-------------------------|---|--|
| Сполука 9 та Сполука 10 | Залишок (1,9 г) очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: $CH_2Cl_2/MeOH$ ; 99/1; 15-40 мкм). Збирали дві фракції та розчинник випарювали. Вихід: фракція 1: 0,42 г діастереоізомеру А та фракція 2: 0,31 г (18%) сполуки 9 (діастереоізомер В, $MH^+=495$ , Rf: 5,8). Фракцію 1 кристалізували зі $CH_3OH$ . Осад відфільтровували та сушили. Вихід: 0,22 г сполуки 10 (діастереоізомер А) (13%; т.пл. $185\text{ }^\circ\text{C}$ ). |  |
|-------------------------|---|--|

## Приклад В5

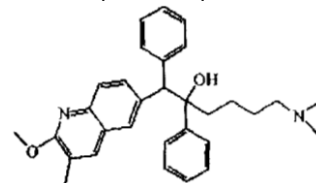
Одержання сполуки 12



Сполука 12

Суміш проміжної сполуки 14 (0,000125 моль), диметиламіну (0,000125 моль),  $Rh(cod)_2BF_4$  (0,000005 моль),  $Ir(cod)_2BF_4$  (0,01 ммоль), Xantphos (0,02 ммоль) у ТГФ (15 мл) та MeOH (15 мл) під тиском CO (7 атм) та  $H_2$  (33 атм) нагрівали в автоклаві при  $100\text{ }^\circ\text{C}$  протягом 48 годин. Після охолодження реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в  $CH_2Cl_2$  та розчин фільтрували через колонку з оксидом кремнію Silica SCX (IST 530-0100-C) для утримання сполуки. Колонку промивали  $CH_2Cl_2/MeOH$ ; 90/10 та продукт виділяли, використовуючи суміш  $CH_2Cl_2/MeOH/NH_3$  70/30. Розчин концентрували та залишок очищали ВЕРХ на ОФ з  $MH_4HCO_3$ -буфером. Фракції продукту збирали та розчинник випарювали. Вихід: сполуки 12 (діастереоізомер А/діастереоізомер В 19/81) ( $MH^+=483$ , Rf: 6,42).

Сполука 13 (діастереоізомер А/діастереоізомер В 35/65),

(MH<sup>+</sup>=469, Rf: 6,17)

одержували відповідно до методики, описаної вище для сполуки 12.

## С. Аналітичні методи

Маси сполук реєстрували методом РХМС (мас-спектрометрія з рідинною хроматографією). Застосовували три методи, що описані нижче. Дані представлені в таблиці 1 нижче.

## Загальна методика А

Градiєнт ВЕРХ забезпечувався системою Alliance HT 2795 (Waters), що складається з чотириступеневого насоса з дегазатором, автоматичної піпетки та детектора DAD. Потік з колонки направлявся до детектора МС. Детектори МС були скомпоновані з джерелом іонізації з електророзпиленням. Напруга капілярної голки складала 3 кВ та температуру джерела підтримували при  $100\text{ }^\circ\text{C}$  на LCT (мас-спектрометр Time of Flight-Z-spray від Waters) та 3,15 кВ та  $110\text{ }^\circ\text{C}$  на ZQ (простий чотиріполюсний Z-spray мас-спектрометр від Waters). Як газ-розпилювач використовували азот. Одер-



жання даних було виконано з використанням системи даних Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

#### Загальна методика В

Гradient ВЕРХ забезпечувався системою Alliance HT 2790 (Waters), що складається з чотиріступеневого насоса з дегазатором, автоматичної піпетки, колоночної печі (встановленої на 40 °C) та детектора DAD. Потік з колонки направлявся до детектора МС. Детектори МС були скомпоновані з джерелом іонізації з електророзпиленням. Мас-спектри одержували скануванням від 100 до 1000 за 1 сек, використовуючи затримку між скануваннями 0,1 сек. Напруга капілярної голки складала 3 кВ та температуру джерела підтримували при 140 °C. Як газ-розпилювач використовували азот. Одержання даних було виконано з використанням системи даних Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

#### РХМС-метод 1

Крім основної методики А, здійснювали аналіз РХМС (іонізація електророзпиленням як у позитивному, так і в негативному (імпульсному) режимі, режим сканування від 100 до 900 аом) на колонці Kromasil C18 (Interchim, Montluçon, FR; 5 мкм, 4,5 × 150 мм) зі швидкістю потоку 1 мл/хв. Застосовували дві рухливі фази (рухлива фаза А: 30 % 6,5 мМ ацетату амонію + 40 % ацетонітрилу + 30 % мурашиної кислоти (2 мл/л); рухлива фаза В: 100% ацетонітрилу) для виконання умови градієнта від 100% А протягом 1 хв до 100% В протягом 4 хв, 100% В протягом 5 хвилин до 100% А протягом 3 хвилин та відновлення рівноваги 100 % А протягом 2 хвилин.

#### РХМС-метод 2

Крім основної методики А здійснювали аналіз РХМС (іонізація електророзпиленням як у позитивному, так і в негативному (імпульсному) режимі, режим сканування від 100 до 1000 аом) на колонці Kromasil C18 (Interchim, Montluçon, FR; 3,5 МКМ, 4,6 × 100 мм) при швидкості потоку 0,8 мл/хв. Застосовували дві рухливі фази (рухлива фаза А: 35 % 6,5 мМ ацетату амонію + 30 % ацетонітрилу + 35 % мурашиної кислоти (2 мл/л); рухлива фаза В: 100 % ацетонітрилу) для виконання умови градієнта від 100 % А протягом 1 хвилини до 100 % В протягом 4 хв, 100 % В при швидкості потоку 1,2 мл/хвилину протягом 4 хвилин до 100 % А при 0,8 мл/хвилину протягом 3 хвилин, та відновлення рівноваги 100 % А протягом 1,5 хвилин.

#### РХМС-метод 3

Крім основної методики В, здійснювали РХМС з оберненою фазою на колонці Xterra MS C18 (3,5 мм, 4,6 × 100 мм) при швидкості потоку 1,6 мл/хв. Застосовували три рухливі фази (рухлива фаза А: 95 % 25 мМ ацетату амонію + 5 % ацетонітрилу; рухлива фаза В: ацетонітрил; рухлива фаза С: метанол) для виконання умови градієнта від 100 % А до 1 % А, 49 % В та 50 % С протягом 6,5 хв до 1 % А та 99 % В протягом 1 хв та підтримували ці умови протягом 1 хв, та відновлення рівноваги 100 % А протягом 1,5 хв. Застосовували об'єм для введення 10 мкл. Напруга на конусі 10 В для режиму позитивної, іонізації та 20 В для режиму негативної іонізації.

Таблиця 1

Основний пік  
(МН+) РХМС та використаний метод РХМС

| №          | МН+ | Метод РХМС |
|------------|-----|------------|
| Сполука 7  | 509 | 1          |
| Сполука 8  | 509 | 1          |
| Сполука 9  | 495 | 2          |
| Сполука 11 | 495 | 1          |
| Сполука 5  | 509 | 1          |
| Сполука 6  | 509 | 1          |
| Сполука 12 | 483 | 3          |
| Сполуки 13 | 469 | 3          |

#### Фармакологічні приклади

Одержання бактеріальних суспензій для тестування чутливості:

Бактерії, які використовували в цьому дослідженні, вирощували протягом ночі в колбах, що містять 100 мл бульйону Мюлера-Хінтона (Becton Dickinson - № кат. 275730) у стерильній деіонізованій воді, при струшуванні, при 37 °C. Вихідні розчини (0,5 мл/пробірка) до застосування зберігали при -70 °C. Титрування бактерій проводили в планшетах для мікротитрування та визначали кількість колонієутворюючих одиниць (CFU). Звичайно для тестування чутливості бактерій застосовували рівень інокулята приблизно 100 CFU.

Тестування антибактеріальної чутливості: визначення IC<sub>90</sub>

Аналіз з використанням планшетів для мікротитрування

Плоскодонні стерильні 96-лункові пластмасові планшети для мікротитрування наповнювали 180 мкл стерильної деіонізованої води, з додаванням 0,25 % BSA. Потім вихідні розчини (7,8 × кінцева концентрація у дослідженні) сполук додавали в об'ємі 45 мкл у колонку 2. Послідовні п'ятикратні розведення (45 мкл у 180 мкл) робили безпосередньо в планшетах для мікротитрування від колонки 2 до колонки 11. Необроблені контрольні зразки з інокулятом (колонка 1) та без інокулята (колонка 12) вводили в кожен планшет для мікротитрування. В залежності від типу бактерій додавали приблизно від 10 до 60 CFU на лунку інокулята бактерій (100 TCID<sub>50</sub>) в об'ємі 100 мкл у 2,8 × середовище бульйону Мюлера-Хінтона до рядів від А до Н, крім колонки 12. Той же самий об'єм бульйонного середовища без інокулята додавали до колонки 12 у ряди від А до Н. Культури інкубували при 37 °C протягом 24 годин при нормальній атмосфері (інкубатор з відкритим повітряним клапаном та безперервною вентиляцією). Наприкінці інкубування, через один день після інокуляції, флуориметрично кількісно визначали бактеріальний ріст. Потім, через 3 години після інокуляції, додавали резацурин (0,6 мг/мл) в об'ємі 20 мкл до всіх лунок та планшети повторно інкубували протягом ночі. Зміна кольору від блакитного до рожевого вказувала на ріст бактерій. Флуоресценцію зчитували в контрольованому комп'ютером флуориметрі (Cytofluor Biosearch) при довжині хвилі зсуву 530 нм та довжині хвилі емісії 590 нм. Інгібування росту, у %, що досягається сполуками, об-



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

позначає *Streptococcus pyogenes* (ATCC8668); STA 25923 позначає *Staphylococcus aureus* (ATCC25923); STA 29213 позначає *Staphylococcus aureus* (ATCC29213); STA RMETH позначає стійкий до метициліну *Staphylococcus aureus* (MRSA) (клінічного ізолят з університету Antwerp).

АТСС означає Американську колекцію тканинних культур.