



УКРАЇНА

(19) UA (11) 95911 (13) C2

(51) МПК

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ХІНОЛІНУ ЯК АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ЗАСОБИ

1

(21) a200800827

(22) 31.07.2006

(24) 26.09.2011

(86) PCT/EP2006/064847, 31.07.2006

(31) 05107155.3

(32) 03.08.2005

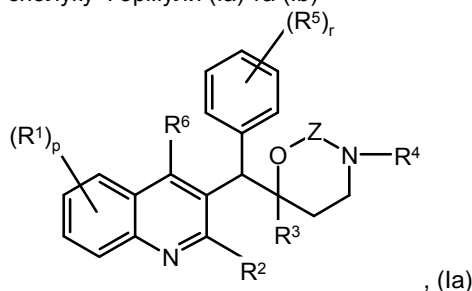
(33) EP

(46) 26.09.2011, Бюл.№ 18, 2011 р.

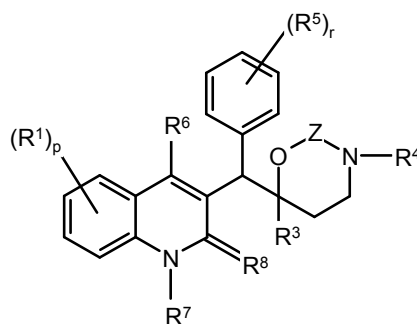
(72) АНДРІЄС КОЕНРААД ДЖОЗЕФ ЛОДЕВЖІК
МАРСЕЛЬ, BE, КОУЛ АНІЛ, IN/BE, ЖІЛЬМОНТ
ЖЕРОМ ЕМІЛЬ ДЖОРЖ, FR, ПАСКВЕР ЕЛІЗА-
БЕТ ТЕРЕСА ДЖІАНН, FR

(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
WO2005070924(57) 1. Застосування сполуки для одержання лі-
карського засобу для лікування бактеріальної ін-
фекції, при цьому зазначена сполука являє собою
сполуку Формули (Ia) та (Ib)

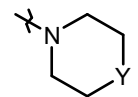
2

її фармацевтично прийнятну кислотну-адитивну
або основно-адитивну солі, її четвертинний амін, її
стереохімічно ізомерну форму, її таутомерну фор-
му або її N-оксидну форму, деR¹ являє собою водень, галоген, галогеналкіл,
ціано, гідрокси, Ar, Het, алкіл, алкілокси, алкілтіо,
алкілоксіалкіл, алкілтіоалкіл, Ar-алкіл або
ді(Ar)алкіл;

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

R² являє собою водень, гідрокси, меркапто, алкі-
локси, алкілоксіалкілокси, алкілтіо, моно- або

ді(алкіл)аміно або радикал формули

де Y являє собою CH₂, O, S, NH або N-алкіл;
R³ являє собою алкіл, Ar, Ar-алкіл, Het або Het-
алкіл;R⁴ являє собою водень, алкіл або бензил;
R⁵ являє собою водень, галоген, галогеналкіл,
гідрокси, Ar, алкіл, алкілокси, алкілтіо, алкілоксіал-
кіл, алкілтіоалкіл, Ar-алкіл або ді(Ar)алкіл; або
два сусідні радикали R⁵, взяті разом з фенільним
кільцем, до якого вони приєднані, можуть утворю-
вати нафтил;

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

R⁶ являє собою водень, алкіл, Ar або Het;R⁷ являє собою водень або алкіл;R⁸ являє собою оксо; абоR⁷ та R⁸ разом утворюють радикал -CH=CH-N=;Z являє собою CH₂ або C(=O);алкіл являє собою прямий або розгалужений на-
сичений вуглеводневий радикал, що містить від 1
до 6 атомів вуглецю; або циклічний насичений

(13) C2

(11) 95911

(19) UA

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

Ar являє собою гомоцикл, вибраний з групи, що включає феніл, нафтил, аценафтил, тетрагідро-нафтил, кожен необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, при цьому кожен замісник незалежно вибраний з групи, що включає гідрокси, галоген, ціано, нітро, амін, моно- або діалкіламіно, алкіл, галогеналкіл, алкілокси, галогеналкілокси, карбоксил, алкілоксикарбоніл, амінокарбоніл, морфолініл та моно- або діалкіламінокарбоніл;

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

галоген являє собою замісник, вибраний з групи, що включає фтор, хлор, бром та йод, та галогеналкіл являє собою прямий або розгалужений насичений вуглеводневий радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю, або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю, приєднаний до прямого або розгалуженого насиченого вуглеводневого радикала, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю; де один або більше атомів вуглецю можуть бути заміщені одним або більше атомами галогену;

за умови, що бактеріальна інфекція не є мікобактеріальною інфекцією.

2. Застосування за п. 1, де R¹ являє собою водень, галоген, Ar, Het, алкіл або алкілокси.

3. Застосування за п. 1, де R¹ являє собою галоген.

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

5. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де R² являє собою алкілокси.

6. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де R³ являє собою нафтил або феніл, кожен необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками.

7. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де R⁴ являє собою алкіл.

8. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де R⁵ являє собою водень або галоген.

9. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де г дорівнює 1.

10. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де R⁶ являє собою водень.

11. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де Z являє собою CH₂.

12. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де сполука являє собою сполуку формули (Ia).

13. Застосування за п. 1, де R¹ являє собою водень; галоген; алкіл; Ar або Het; R² являє собою алкілокси; R³ являє собою нафтил або феніл, кожен необов'язково заміщений 1 або 2 галогенами; R⁴ являє собою алкіл; R⁵ являє собою водень або галоген; R⁶ являє собою водень; Z являє собою CH₂.

14. 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.

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

16. Комбінація (a) сполуки формули (Ia) або (Ib) за будь-яким з пп. 1-14 та (b) одного або більше інших антибактеріальних агентів, за умови, що один або більше інших антибактеріальних агентів не є антимікобактеріальними агентами.

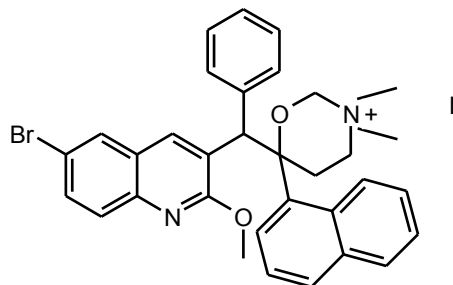
17. Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій та, як активний інгредієнт, терапевтично активну кількість (a) сполуки формули (Ia) або (Ib) за будь-яким з пп. 1-14 та (b) одного або більше інших антибактеріальних агентів, за умови, що один або більше інших антибактеріальних агентів не є антимікобактеріальними агентами.

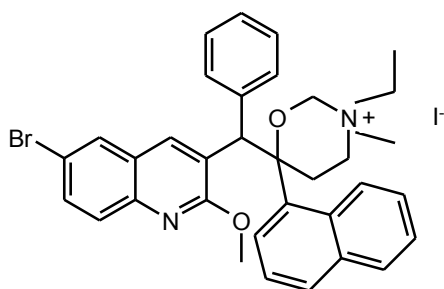
18. Застосування комбінації за п. 16 для лікування бактеріальної інфекції.

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

20. Продукт, що містить (a) сполуку формули (Ia) або (Ib) за будь-яким з пп. 1-14 та (b) один або більше інших антибактеріальних агентів, за умови, що один або більше інших антибактеріальних агентів не є антимікобактеріальними агентами, як комбінований препарат для одночасного, роздільного або послідовного застосування для лікування бактеріальної інфекції.

21. Сполука, вибрана з





її стереохімічно ізомерна форма або її N-оксидна форма.

22. Застосування за будь-яким з пп. 1-15, де бактеріальна інфекція являє собою інфекцію з *Staphylococci*, *Enterococci* або *Streptococci*.

23. Застосування за будь-яким з пп. 1-15, 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*.

24. Застосування за будь-яким з пп. 1-15, де бактеріальна інфекція являє собою інфекцію з *Staphylococcus aureus* або *Streptococcus pneumoniae*.

25. Застосування за будь-яким з пп. 1-15, де бактеріальна інфекція являє собою інфекцію з резистентним до метициліну *Staphylococcus aureus* (MRSA).

26. Застосування за п. 18, де бактеріальна інфекція являє собою інфекцію з *Staphylococci*, *Enterococci* або *Streptococci*.

27. Застосування за п. 18, 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*.

28. Застосування за п. 18, де бактеріальна інфекція являє собою інфекцію з *Staphylococcus aureus* або *Streptococcus pneumoniae*.

29. Застосування за п. 18, де бактеріальна інфекція являє собою інфекцію з резистентним до метициліну *Staphylococcus aureus* (MRSA).

30. Застосування за п. 19, де бактеріальна інфекція являє собою інфекцію з *Staphylococci*, *Enterococci* або *Streptococci*.

31. Застосування за п. 19, 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*.

32. Застосування за п. 19, де бактеріальна інфекція являє собою інфекцію з *Staphylococcus aureus* або *Streptococcus pneumoniae*.

33. Застосування за п. 19, де бактеріальна інфекція являє собою інфекцію з резистентним до метициліну *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Даний винахід відноситься до застосування похідних хіноліну для одержання лікарського засобу, призначеного 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 важкими. Інфекції, викликані резистентними мікробами, не піддаються лікуванню, що приводить до тривалих захворювань та підвищеної загрози 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, частіше 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.

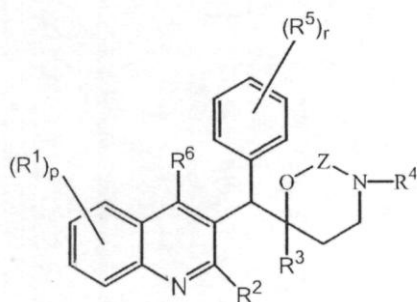
Через виникаючу резистентність до антибіотиків широкого спектра дії лікарі змушені мати справу з інфекціями, для яких не існує ефективного лікування. Поширеність, летальність та фінансові витрати на лікування таких інфекцій створюють додаткові наростаючі труднощі для систем охорони здоров'я в усьому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



(Ia)

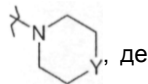
її фармацевтично прийнятною кислотно-адитивною або основно-адитивною сіллю, її четвертинним аміном, її стереохімічно ізомерною формою, її таутомерною формою або її N-оксидною формою, де

R¹ являє собою водень, галоген, галогеналкіл, ціано, гідрокси, Ar, Het, алкіл, алкілокси, алкілтіо, алкілоксіалкіл, алкілтіоалкіл, Ar-алкіл або ді(Ar)алкіл;

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

R² являє собою водень, гідрокси, меркапто, алкілокси, алкілоксіалкілокси, алкілтіо, моно- або

ді(алкіл)аміно або радикал формули



Y являє собою CH₂, O, S, NH або N-алкіл;

R³ являє собою алкіл, Ar, Ar-алкіл, Het або Het-алкіл;

R⁴ являє собою водень, алкіл або бензил;

R⁵ являє собою водень, галоген, галогеналкіл, гідрокси, Ar, алкіл, алкілокси, алкілтіо, алкілоксіалкіл, алкілтіоалкіл, Ar-алкіл або ді(Ar)алкіл; або

два сусідні радикали R⁵, взяті разом з фенільним кільцем, до якого вони приєднані, можуть утворювати нафтил;

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

R⁶ являє собою водень, алкіл, Ar або Het;

R⁷ являє собою водень або алкіл;

R⁸ являє собою оксо; або

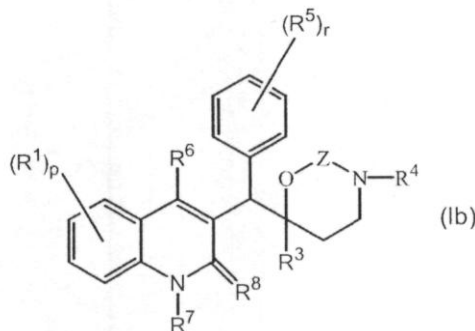
R⁷ та R⁸ разом утворюють радикал -CH=CH-N=;

Z являє собою CH₂ або 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

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, призначеного для лікування бактеріальної інфекції, при цьому зазначена сполука є сполукою формули (Ia) та (Ib)



(Ib)

може бути необов'язково заміщений гідрокси, алкокси або оксо;

Ar являє собою гомоцикл, вибраний з групи, що включає феніл, нафтил, аценафтил, тетрагідронафтил, кожен необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, при цьому кожен замісник незалежно вибраний з групи, що включає гідрокси, галоген, ціано, нітро, амін, моно- або діалкіламіно, алкіл, галогеналкіл, алкілокси, галогеналкілокси, карбоксил, алкілоксикарбоніл, амінокарбоніл, морфолініл та моно- або діалкіламінокарбоніл;

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

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

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

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, конкретно, у теплокровного ссавця, більш конкретно, у людини, що включає введення ссавцю ефективної кількості сполуки відповідно до даного винаходу.

Сполуки формул (Ia) та (Ib) є взаємозалежними, наприклад, у тому, що сполука формули (Ib) з R^8 , що являє собою оксо, є таутомерним еквівалентом сполуки формули (Ia) з R^2 , що являє собою гідрокси (кето-єнольна таутомерія).

У рамках даного опису 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, алкокси або оксо.

Алкіл переважно являє собою метил, етил або циклогексилметил.

Варіантом алкілу, що представляє інтерес, у всіх визначеннях, що використовуються вище або надалі, включаючи галогеналкіл, є C_{1-6} алкіл, що являє собою прямий або розгалужений, насичений вуглеводневий радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, такий як, наприклад, метил, етил, пропіл, 2-метилетил, гексил, гексил та т.п. Переважною підгрупою C_{1-6} алкілу є C_{1-4} алкіл, який являє собою прямий або розгалужений, насичений вуглеводневий радикал, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, такий як, наприклад, метил, етил, пропіл, 2-метилетил та т.п.

У рамках даного опису Ar являє собою гомоцикл, вибраний з групи, що включає феніл, нафтил, аценафтил, тетрагідронафтил, кожен необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, при цьому кожен замісник незалежно вибраний з групи, що включає гідрокси, галоген, ціано, нітро, амін, моно- або діалкіламіно, алкіл, галогеналкіл, алкілокси, галогеналкілокси, карбоксил, алкілоксикарбоніл, амінокарбоніл, морфолініл та моно- або діалкіламінокарбоніл. Ar переважно являє собою нафтил або феніл, кожен необов'язково заміщений 1 або 2 галогенозамісниками.

У рамках даного опису Het являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що включає N-феноксипіперидиніл, піперидиніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, фураніл, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл та піридазиніл; або біциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що включає хінолініл, хіноксалініл, індоліл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензизоксазоліл, бензотіазоліл, 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, при цьому кожен за-

місник незалежно вибраний з групи, що включає галоген, гідрокси, алкіл або алкілокси. Het переважно являє собою тієніл або фураніл, або піридил, найбільш переважно, Het являє собою фураніл.

У рамках даного опису галоген являє собою замісник, вибраний з групи, що включає фтор, хлор, бром та йод, та галогеналкіл являє собою прямий або розгалужений, насичений вуглеводневий радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, або циклічний, насичений вуглеводневий радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю, або циклічний, насичений вуглеводневий радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю, приєднаний до прямого або розгалуженого насиченого вуглеводневого радикалу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю; де один або більше атомів вуглецю можуть бути заміщені одним або більше атомами галогену. Галоген переважно являє собою бром, фтор або хлор, та галогеналкіл переважно являє собою полігалоген C_{1-6} алкіл, який визначений як моно або полігалогензаміщений C_{1-6} алкіл, наприклад, метил з одним або більше атомами фтору, наприклад, диформетил або триформетил, 1,1-дифтор-етил та т.п. У тому випадку, якщо більше ніж один атом галогену приєднаний до алкільної групи у визначенні галогеналкілу або полігалоген C_{1-6} алкілу, вони можуть бути однаковими або різними.

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

Якщо не зазначене інше, Ar або Het, приведені вище або нижче у визначеннях замісників сполук формули (Ia) або (Ib) (див., наприклад, R^3), можуть бути приєднані до залишку молекули формули (Ia) або (Ib) 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 кільцеві системи, показують, що зв'язок може бути приєднаний до будь-якого з підходящих кільцевих атомів.

Фармацевтично прийнятні кислотнo-адитивні солі являють собою солі, що включають терапевтично активні, нетоксичні кислотнo-адитивні сольові форми, які здатні утворювати сполуки формули (Ia) або (Ib). Такі кислотнo-адитивні солі можуть бути отримані обробкою основної форми сполук формул (Ia) або (Ib) 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 памова кислота.

Сполуки формули (Ia) або (Ib), які містять кислотні протони, також можуть бути перетворені на їх терапевтично активні, нетоксичні основно-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-глюкаміну, гібраміну, а також солі з амінокислотами, наприклад, аргініном та лізином.

1 навпаки, зазначені кислотні- або основно-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 (Ia) або (Ib), 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 (Ia) або (Ib), взаємодією між основним азотом сполуки формули (Ia) або (Ib) з відповідним кватернізуючим агентом, таким як, наприклад, необов'язково заміщений алкілгалогенід, арилалкілгалогенід, алкілкарбонілгалогенід, Аг-карбонілгалогенід, Нет-алкілгалогенід або Нет-карбонілгалогенід, наприклад, метилйодид або бензилйодид. Нет 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 групи, що включає галоген, алкіл та Аг. Кватернізуючий агент переважно являє собою алкілгалогенід. Можуть бути також використані інші реагенти з групами, що легко відходять, такі як алкілфторметансульфонати, алкілметансульфонати та алкіл-толуолсульфонати. Четвертинний амін включає позитивно заряджений азот. Фармацевтично прийнятні протиіони включають хлор, бром, йод, трифторацетат, ацетат, трифлат, сульфат, сульфат. Протиіоном переважно є йод. Вибраний протиіон може бути введений з використанням іонообмінних смол.

Сполуки формули (Ia) або (Ib) 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 (Ia) або (Ib). 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; заміс-

ники на двовалентних циклічних, (частково) насичених радикалах можуть мати цис- або транс-конфігурацію. Стереохімічно ізомерні форми сполук формули (Ia) або (Ib) очевидно включені в обсяг даного винаходу.

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

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 (Ia) або (Ib), наприклад, позначена як (αS, βR), це означає, що сполука є по суті вільною від (αR, βS) ізомеру.

Сполуки формули (Ia) та (Ib) 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 (Ia) та (Ib) 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 (Ia) або (Ib) 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 спосо-

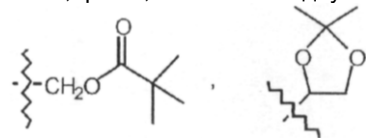
бами одержання. У цих способах переважно будуть використовувати енантімерно чисті вихідні речовини.

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

Мається на увазі, що N-оксидні форми сполук формули (Ia) або (Ib) включають такі сполуки формули (Ia) або (Ib), 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 слизуватої 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 (Ia) або (Ib), 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 формули $-\text{COOR}^x$, 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 (Ia) або (Ib)" також означає їх N-оксидні форми, їх солі, їх четвертинні аміни, їх таутомерні форми або їх стереохімічно ізомерні форми. Особливий інтерес представляють такі сполуки формули (Ia) або (Ib), що є стереохімічно чистими.

Варіант здійснення даного винаходу, що представляє інтерес, відноситься до таких сполук фо-

рмули (Ia) та (Ib), їх фармацевтично прийнятних кислотно- або основно-адитивних солей, їх стереохімічно ізомерних форм, їх таутомерних форм та їх N-оксидних форм, де

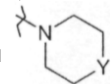
Z являє собою CH_2 ;

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

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

R^2 являє собою водень, гідрокси, меркапто, алкілокси, алкілоксіалкілокси, алкілтіо, моно- або

$\text{di}(\text{Ar})$ алкіл; аміно або радикал формули



Y являє собою CH_2 , O, S, NH або N-алкіл;

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

R^4 являє собою водень, алкіл або бензил;

R^5 являє собою водень, галоген, галогеналкіл, гідрокси, Ar, алкіл, алкілокси, алкілтіо, алкілоксіалкіл, алкілтіоалкіл, Ar-алкіл або $\text{di}(\text{Ar})$ алкіл; або

два сусідні радикали R^5 , взяті разом з фенільним кільцем, до якого вони приєднані, можуть утворювати нафтил;

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

R^6 являє собою водень, алкіл, Ar або Het;

R^7 являє собою водень або алкіл;

R^8 являє собою оксо; або

R^7 та R^8 разом утворюють радикал $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}$;

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 галогеном, гідрокси, алкокси або оксо;

Ar являє собою гомоцикл, вибраний з групи, що включає феніл, нафтил, аценафтил, тетрагідронафтил, кожен необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, при цьому кожен замісник незалежно вибраний з групи, що включає гідрокси, галоген, ціано, нітро, амін, моно- або діалкіламіно, алкіл, галогеналкіл, алкілокси, галогеналкілокси, карбоксил, алкілоксикарбоніл, амінокарбоніл, морфолініл та моно- або діалкіламінокарбоніл;

Het являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що включає N-феноксипіперидиніл, піперидиніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, фураніл, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл, ізотiazоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл та піридазиніл; або біциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що включає хінолініл, хіноксалініл, індоліл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензизоксазоліл, бензотiazоліл, бензизотiazоліл, бензофураніл, бензотієніл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл або бензо[1,3]діоксоліл; кожен моноциклічний та біциклічний гетероцикл може бути необов'язково заміщений на атомі вуглецю 1, 2 або 3 замісниками, при цьому кожен за-

місник незалежно вибраний з групи, що включає галоген, гідрокси, алкіл або алкілокси;

галоген являє собою замісник, вибраний з групи, що включає фтор, хлор, бром та йод, та галогеналкіл являє собою прямий або розгалужений, насичений вуглеводневий радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, або циклічний, насичений вуглеводневий радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю, або циклічний, насичений вуглеводневий радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю, у якому один або більш атомів вуглецю можуть бути заміщені одним або більш атомами галогену.

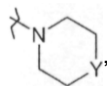
Переважно, даний винахід відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище в даному описі як варіант здійснення, що представляє інтерес, де R^5 являє собою водень, галоген, галогеналкіл, гідрокси, Ar, алкіл, алкілокси, алкілтіо, алкілоксіалкіл, алкілтіоалкіл, Ar-алкіл або ді(Ar)алкіл.

Переважно, даний винахід відноситься до сполук формули (Ia) або (Ib), де

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

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

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



де Y являє собою O;

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

R^4 являє собою водень, алкіл або бензил;

R^5 являє собою водень, галоген або алкіл; або два сусідні радикали R^5 , взяті разом з фенільним кільцем, до якого вони приєднані, можуть утворювати нафтил;

g означає ціле число, рівне 1; та

R^6 являє собою водень;

R^7 являє собою водень або алкіл;

R^8 являє собою оксо; або

R^7 та R^8 разом утворюють радикал $-CH=CH-N=$;

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 галогеном або гідрокси;

Ar являє собою гомоцикл, вибраний з групи, що включає феніл, нафтил, аценафтил, тетрагідронафтил, кожен необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, при цьому кожен замісник незалежно вибраний з групи, що включає галоген, галогеналкіл, ціано, алкілокси та морфолініл;

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 та біциклічний гетероцикл може бути необов'язково заміщений на атомі вуглецю 1, 2 або 3 алкільними замісниками; та

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

Для сполук формули (Ia) або (Ib), даний винахід переважно відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище в даному описі як варіант здійснення, що представляє інтерес, де R^1 являє собою водень, галоген, Ar, Het, алкіл або алкілокси. Більш переважно, R^1 являє собою галоген. Найбільш переважно, R^1 являє собою бром.

Даний винахід переважно відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище в даному описі як переважний варіант здійснення, де r дорівнює 1.

Даний винахід переважно відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище в даному описі як варіант здійснення, що представляє інтерес, де R^2 являє собою водень, алкілокси або алкілтіо. Більш переважно, R^2 являє собою алкілокси. Найбільш переважно, R^2 являє собою метилокси.

Даний винахід переважно відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище в даному описі як варіант здійснення, що представляє інтерес, де R^3 являє собою нафтил, феніл або Het, зокрема, нафтил або феніл, кожен необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, при цьому зазначений замісник переважно являє собою галоген або галогеналкіл, найбільш переважно є галогеном. Більш переважно, R^3 являє собою нафтил або феніл. Найбільш переважно, R^3 являє собою нафтил. Або переважно, даний винахід відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище в даному описі як варіант здійснення, що представляє інтерес, де R^3 являє собою алкіл, Ar або Ar-алкіл.

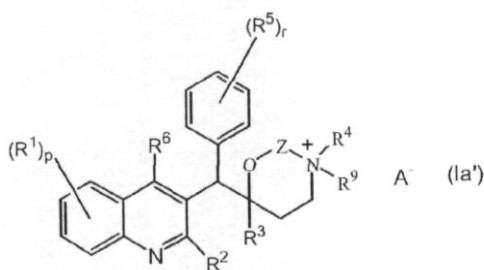
Даний винахід переважно відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище в даному описі як варіант здійснення, що представляє інтерес, де R^4 являє собою водень або алкіл, більш переважно алкіл, такий як метил або етил. Найбільш переважно R^4 являє собою метил.

Даний винахід переважно відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище в даному описі як варіант здійснення, що представляє інтерес, де R^5 являє собою водень, алкіл або галоген. Більш переважно, R являє собою водень, алкіл або галоген. Найбільш переважно, R^5 являє собою водень.

Даний винахід переважно відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище в даному описі як варіант здійснення, що представляє інтерес, де g дорівнює 1 або 2, більш переважно дорівнює 1.

Даний винахід переважно відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище в даному описі як варіант здійснення, що представляє інтерес, де R^6 являє собою водень або метил. Найбільш переважно R^6 являє собою водень.

Даний винахід переважно відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище в даному описі як варіант здійснення, що представляє інтерес, де Z являє собою CH_2 .



де R^9 являє собою алкіл, алкіл карбоніл, Ar, Ar-алкіл, Ar-карбоніл, Het¹-алкіл або Het¹-карбоніл; де Het являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний з фуранілу або тієнілу; або біциклічний гетероцикл, вибраний з бензофуранілу або бензотієнілу; кожен моноциклічний та біциклічний гетероцикл може бути необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, при цьому кожен замісник незалежно вибраний з групи, що включає галоген, алкіл та Ar; та A^- являє собою фармацевтично прийнятний протіон, такий як, наприклад, галоген, наприклад, хлор, бром, йод; трифторацетат; ацетат; трифлат; сульфат; сульфонат.

Переважно в сполуках формули (Ia') або (Ib') R^9 являє собою алкіл, зокрема, метил або етил, більш конкретно метил.

Переважно в сполуках формули (Ia') або (Ib') A^- являє собою галоген, зокрема, йод.

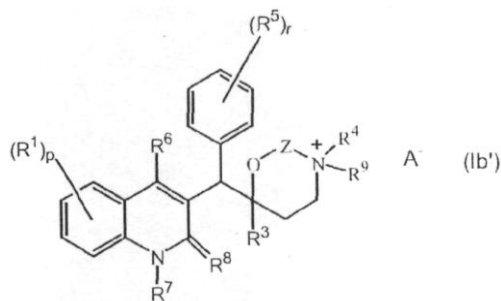
Для сполук тільки формули (Ib), даний винахід переважно відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище в даному описі як варіант здійснення, що представляє інтерес, де R^7 являє собою алкіл, переважно метил, та R^8 являє собою кисень.

Групою сполук, що представляє інтерес, є сполуки формули (Ia), їх фармацевтично прийнятні кислотно- або основно-адитивні солі, їх четвертинні аміни, їх стереохімічно ізомерні форми, їх таутомерні форми або їх N-оксидні форми.

Групою сполук, що представляє інтерес, є такі сполуки формули (Ia), їх фармацевтично прийнятні кислотно- або основно-адитивні солі, їх четвертинні аміни, їх стереохімічно ізомерні форми, їх таутомерні форми або їх N-оксидні форми, де R являє собою водень, галоген, Ar, Het, алкіл або алкілокси; r дорівнює 1; R^2 являє собою водень, алкілокси або алкілтіо, зокрема, алкілокси; R являє собою нафтил, феніл або Het, кожен необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, вибраними з групи, що включає галоген та галогеналкіл, зокрема, галоген; R^4 являє собою водень або алкіл, зокрема, алкіл; R^5 являє собою водень, алкіл або галоген, зокрема, водень або галоген; r дорівнює 1, та R^6 являє собою водень.

Групою сполук, що представляє інтерес, є такі сполуки формули (Ia), де R^1 являє собою водень;

Даний винахід переважно відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище в даному описі як варіант здійснення, що представляє інтерес, де сполука формули (Ia) або (Ib) являє собою сполуку наступних формул



галоген, наприклад, бром; алкіл, наприклад, метил; Ar, наприклад, феніл, або Het, наприклад, фураніл; R^2 являє собою алкілокси, наприклад, метилокси; R^3 являє собою нафтил, феніл або Het, зокрема, нафтил або феніл, кожен необов'язково заміщений 1 або 2 галогенами, наприклад, феніл, необов'язково заміщений 1 або 2 галогенами, або нафтил; R^4 являє собою алкіл, наприклад, метил або етил; R^5 являє собою водень або галоген, наприклад, хлор; R^6 являє собою водень; Z являє собою CH_2 або $\text{C}(=\text{O})$, зокрема, CH_2 .

Варіантом здійснення, що представляє інтерес, є застосування сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище в даному описі як варіант здійснення, що представляє інтерес, для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування інфекції з грам позитивною та/або грамнегативною бактерією.

Варіантом здійснення, що представляє інтерес, є застосування сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище в даному описі як варіант здійснення, що представляє інтерес, для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування інфекції з грампозитивною бактерією.

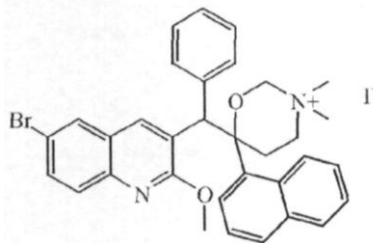
Варіантом здійснення, що представляє інтерес, є застосування сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище в даному описі як варіант здійснення, що представляє інтерес, для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування інфекції з грамнегативною бактерією.

Варіантом здійснення, що представляє інтерес, є застосування сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище в даному описі як варіант здійснення, що представляє інтерес, для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування бактеріальної інфекції, де сполука формули (Ia) або (Ib) має $\text{IC}_{90} < 15$ мкл/мл проти щонайменше однієї бактерії, переважно $\text{IC}_{90} < 10$ мкл/мл, більш переважно $\text{IC}_{90} < 5$ мкл/мл; при цьому величину IC_{90} визначають, як описано нижче.

Переважно у сполуках формули (Ia) або (Ib) або будь-якій її підгрупі, зазначених вище в даному описі як варіант здійснення, що представляє

інтерес, термін "алкіл" означає C_{1-6} алкіл, більш переважно C_{1-4} алкіл.

Переважаючими сполуками є сполуки 1-21, описані нижче, їх фармацевтично прийнятна кислотна або основно-адитивна сіль, їх четвертинний



їх стереохімічно ізомерної форми або їх N-оксидної форми.

Сполука формули (1a) або (1b) переважно являє собою конкретний діастереоізомер (по суті вільний від іншого діастереоізомера (діастереоізомерів)). У випадку, коли сполука формули (1a) або (1b) має два хіральні центри, це означає, що така сполука являє собою рацемічну суміш (R,S) та (S,R) енантіомерів або рацемічну суміш (R,R) та (S,S) енантіомера. Надалі, рацемічні суміші двох енантіомерів позначені як діастереоізомер А або В. Присвоєння рацемічній суміші позначення А або В залежить від того, виділяють її першою відповідно до методики синтезу (тобто А) або другою (тобто В). Більш переважно, сполука формули (1a) або (1b) являє собою конкретний енантіомер (по суті вільний від інших енантіомерів). У випадку, коли сполука формули (1a) або (1b) має два хіральні центри, це означає, що така сполука являє собою (R,S), (S,R), (R,R) або (S,S) енантіомер. Зазначені нижче конкретні енантіомери позначені як А1, А2, В1 або В2. Присвоєння енантіомеру позначення А1, А2, В1 або В2 залежить від того, виділяють його першим або другим відповідно до методики синтезу.

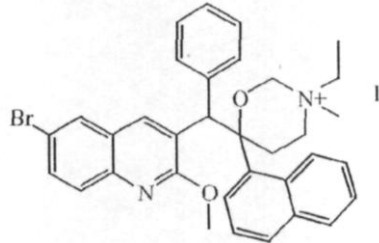
Як правило, бактеріальні патогени можуть бути класифіковані як грампозитивні або грамнегативні патогени. Звичайно вважають, що антибіотичні сполуки, що мають активність як проти грампозитивних, так і проти грамнегативних патогенів, мають широкий спектр активності. Вважають, що сполуки за даним винаходом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

Дані сполуки мають бактерицидну або бактеріостатичну активність.

Приклади грампозитивних 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. catarrhalis*;

амін, їх стереохімічно ізомерна форма, їх таутомерна форма або їх N-оксидна форма.

Даний винахід також відноситься до наступних сполук:



Pseudomonas, наприклад, *Pseudomonas aeruginosa*; та *Escherichia*, наприклад, *E. coli*. Грампозитивні 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 (MRCNS), резистентний до пеніциліну *Streptococcus pneumoniae* та резистентний до різних бактерій *Enterococcus faecium*.

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

Сполуки за даним винаходом особливо активні проти *Staphylococcus aureus*, включаючи резистентний *Staphylococcus aureus*, такий як, наприклад, 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 F1F0 АТФ синтази. Без посилення на якунебудь теорію передбачається, що активність даних сполук полягає в інгібуванні F1F0 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 штамми.

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 штамми мікобактерій.

Як добре відомо фахівцям у даній галузі, точне дозування та частота введення даних сполук залежить від конкретної сполуки формули (1a) або (1b), 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 призна-

чень 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, ясен 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 пригнічена імунною системою, таких як пацієнти, що одержують хіміотерапію від раку або пацієнти з пересадженими органами.

З огляду на той факт, що сполуки формули (Ia) або (Ib) 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 (a) сполуки формули (Ia) або (Ib), 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 (a) сполуки формули (Ia) або (Ib), 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 (a) сполуки формули (Ia) або (Ib), 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 фармацевти-

чної 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 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 прийнятного носія, при цьому всі значення процентного вмісту приведені з розрахунку на загальну композицію.

Масові співвідношення сполуки формули (Ia) або (Ib) 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 (Ia) або (Ib), 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 (Ia) або (Ib) 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 (Ia) або (Ib) та (b) один або більше інших антибактеріальних засіб, 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 вищеведених фармацевтичних композицій у вигляді одиначної дозованої форми з метою полегшення введення та рівномірності дозування. Як використовується у даному описі, термін "одиначна дозована форма" означає фізично дискретні одиниці, прийнятні як одиначне 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 одиначних 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 (Ia) або (Ib), 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, граміцидини, поліміксини, бацитрацини, пептидні антибіотики з великим кільцем, що містять лактонові зв'язки, актиномицини, амфоміцин, капреомі-

цин, дистаміцин, ендурацини, мікаміцин, неокарцинонстатин, стендоміцин, віоміцин, віргініаміцин; циклогексимід; циклосерин; варіотин; саркміцин A; новобіоцин; гризеофульвін; хлорамфенікол; мітоміцини; фумагілін; моненсини; піролнітрин; фосфоміцин; фузидову кислоту; D-(p-гідроксифеніл)гліцин; D-фенілгліцин; енедїїни.

Конкретні антибіотики, що можуть бути скомбіновані з описаними сполуками формули (Ia) або (Ib), являють собою, наприклад, бензилпеніцилін (калію, прокаїну, бензатину), фенокісметилпеніцилін (калію), фенетицилін, пропіцилін, карбеніцилін (динатрію, фенілнатрію, інданілнатрію), сулбеніцилін, тикарцилін динатрію, метицилін натрію, оксацилін натрію, флоксацилін натрію, диклоксацилін, флуклоксацилін, ампіцилін, мезлоцилін, піперацилін натрію, амоксицилін, циклацилін, гексацилін, сулбактам натрію, талампіцилін гідрохлорид, бакампіцилін гідрохлорид, півмецилін, цефалексин, цефаклор, цефалогліцин, цефадроксил, цефадрин, цефроксадин, цефалірін натрію, цефалотин натрію, цефацертил натрію, цефсулодин натрію, цефалоридин, цефатризин, цефоперазон натрію, цефамандол, вефотіаму гідрохлорид, цефазолін натрію, цефтизоксим натрію, цефотаксим натрію, цефменоксиму гідрохлорид, цефуроксим, цефтриаксон натрію, цефтазімід, цефокситин, цефметазол, цефотетан, латамоксеф, 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, неоіміцину сульфат, пароміцину сульфат, стрептоміцину сульфат, дигідрострептоміцин, дестоміцин A, гідроміцин B, апраміцин, сизоміцин, нетилміцину сульфат, спектиноміцину гідрохлорид, астроміцину сульфат, валідаміцин, касугаміцин, поліоксин, бластицидин S, еритроміцин, еритроміцину естолат, олеандоміцину фосфат, трацетиліолеандоміцин, китазаміцин, джозаміцин, спіраміцин, тилозин, івермектин, мідекаміцин, блеоміцину сульфат, пепломіцину сульфат, граміцидин S, поліміксин B, бацитрацин, колістину сульфат, колістинметансульфонат натрію, енраміцин, мікаміцин, віргініаміцин, капреоміцину сульфат, віоміцин, енвіоміцин, ванкоміцин, актиноміцин D, неокарцинонстатин, бестатин, пепсатин, моненсин, лазалоцид, саліноміцин, амфотерицин B, ністатин, натаміцин, трихоміцин, мітраміцин, лінкоміцин, кліндаміцин, кліндаміцинпальмітату гідрохлорид, флавофосфоліпол, циклосерин, пецилоцин, гризеофульвін, хлорамфенікол, хлорамфеніколу пальмітат, мітоміцин C, піролнітрин, фосфоміцин, фузидову кислоту, бікозаміцин, тіамулін, сиканін.

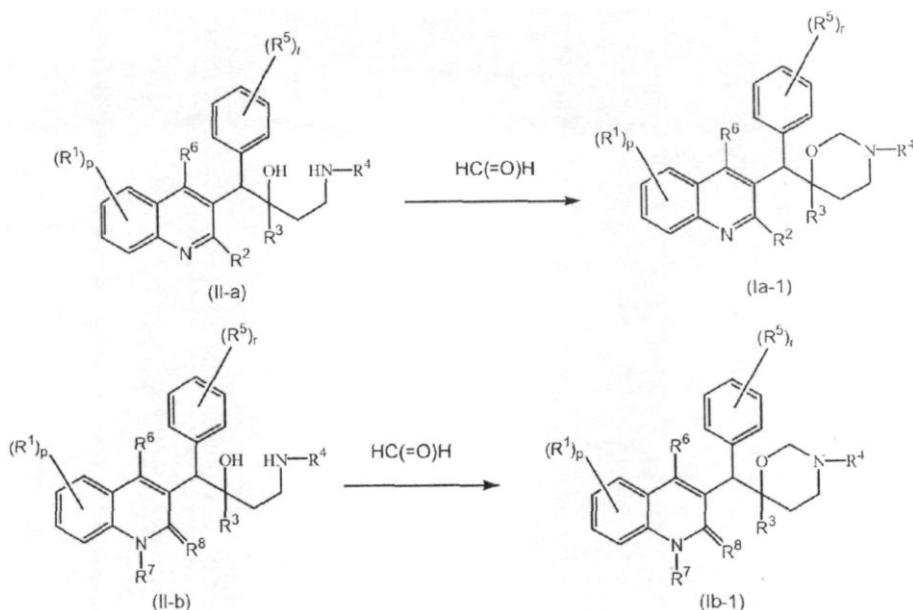
ЗАГАЛЬНІ СПОСОБИ ОДЕРЖАННЯ

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

Сполуки формул (Ia) та (Ib), де Z являє собою CH₂, представлені формулами (Ia-1) та (Ib-1), мо-

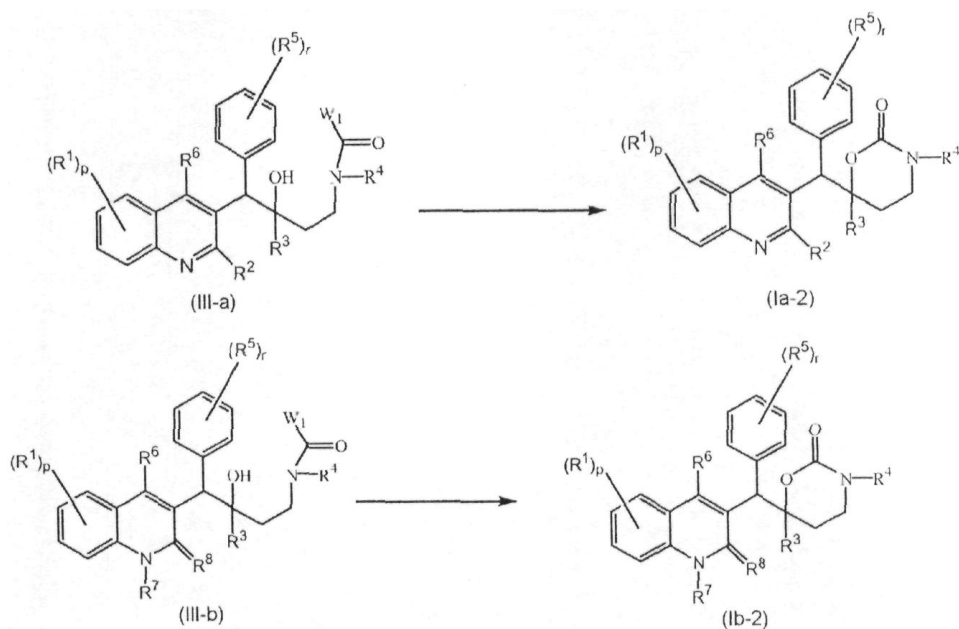
жуть бути отримані взаємодією проміжної сполуки формул (II-a) та (II-b) з параформальдегідом у під-

ходящому розчиннику, такому як, наприклад, толуол.



Сполуки формул (Ia) та (Ib), де Z являє собою C(=O) , представлені формулами (Ia-2) та (Ib-2), можуть бути отримані взаємодією проміжної сполуки формул (III-a) та (III-b), де W_1 являє собою підходящу групу, що відходить, таку як, наприклад,

імідазол, алкоксигрупи, наприклад, метокси, з підходящою основою, такою як, наприклад, гідрид натрію, третбутилат калію, у підходящому розчиннику, такому як, наприклад, тетрагідрофуран, діетиловий ефір, діоксан.



У вищенаведених реакціях отримана сполука формули (Ia) або (Ib) 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 (Ia) або (Ib) 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 насucho 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 (Ia) або (Ib) також може бути виділена шляхом випарювання розчинника з наступною перекристалізацією з відповідного розчинника, такого як, наприклад, вода, ацетонітрил; спирт, такий як, наприклад, 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 (Ia) або (Ib) можуть бути також отримані шляхом перетворення сполук формули (Ia) або (Ib) одна на одну відповідно до відомих реакцій перетворення груп.

Сполуки формули (Ia) або (Ib) 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 (Ia) або (Ib) з відповідним органічним або неорганічним пероксидом. Відповідні неорганічні пероксиди включають, наприклад, пероксид водню, пероксиди лужних металів або лужноземельних металів, наприклад, пероксид натрію, пероксид калію; відповідні органічні пероксиди можуть включати перкислоти, такі як, наприклад, бензолкарбопероксокислота або галогензаміщена бензолкарбопероксокислота, тобто 3-хлорбензолкарбопероксокислота, надалканові кислоти, наприклад, надоцтова кислота, алкілгідропероксиди, 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 (Ia) або (Ib), де R^4 являє собою алкіл, можуть бути перетворені на підходящий четвертинний амін взаємодією з підходящим кватернізуючим агентом, таким як, наприклад, необов'язково заміщений алкілгалогенід, наприклад, ICH_3 або ICH_2CH_3 , у присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, ацетон.

Деякі зі сполук формули (Ia) або (Ib) та деякі з проміжних сполук за даним винаходом можуть являти собою суміш стереохімічно ізомерних форм. Чисті стереохімічно ізомерні форми приве-

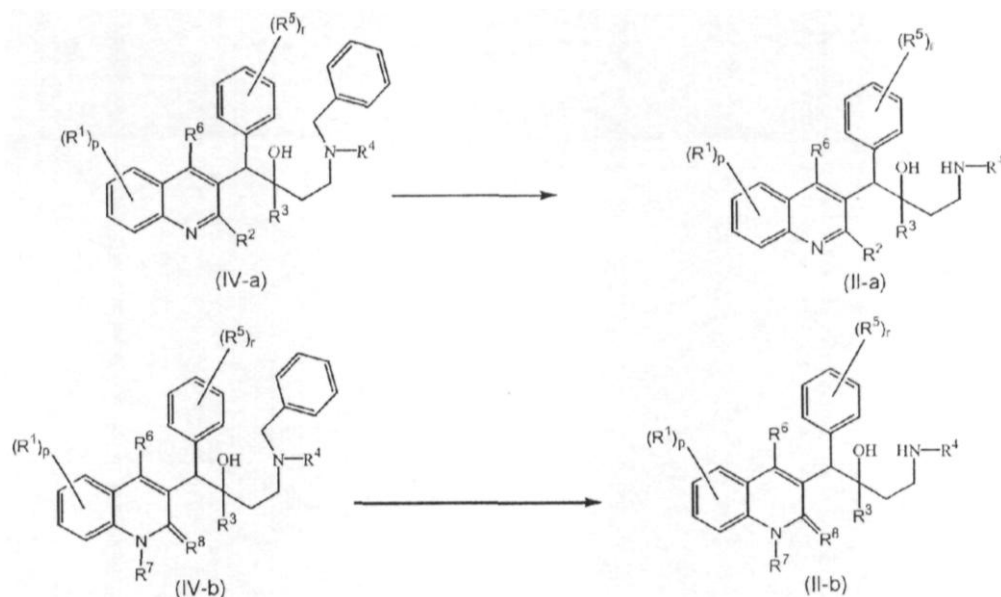
дених сполук та зазначених проміжних сполук можуть бути отримані за допомогою відомих методик. Наприклад, діастереоізомери можуть бути розділені фізичними методами, такими як селективна кристалізація або хроматографічні методи, наприклад, протиточний розподіл, рідинна хроматографія та подібні методи. 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 (Ia) або (Ib) та проміжних сполук включає рідинну хроматографію, зокрема, рідинну хроматографію з використанням хіральної нерухомої фази.

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.

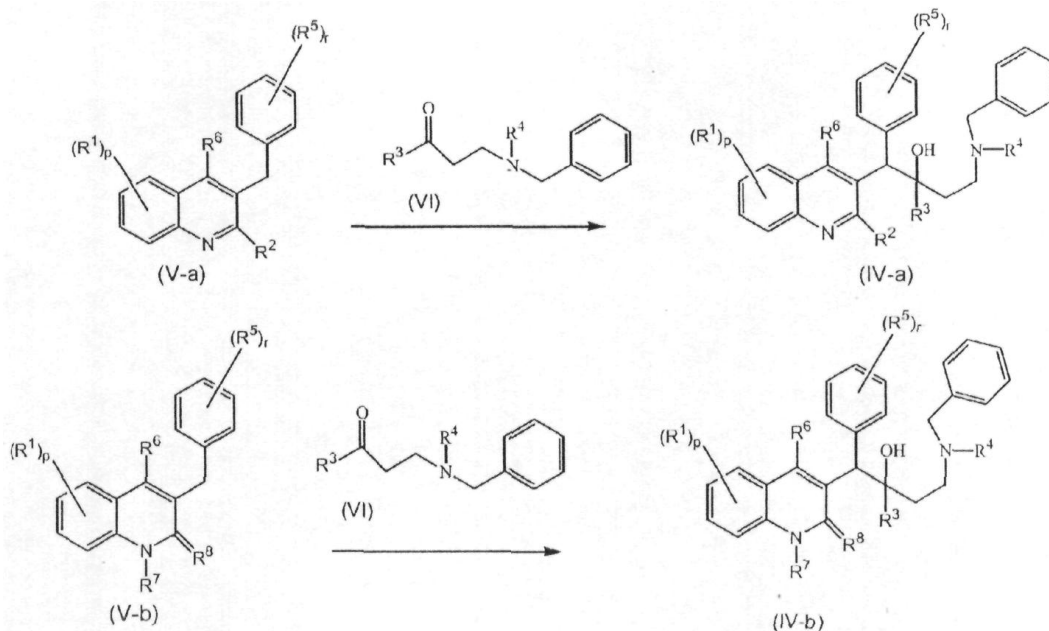
Деякі з проміжних та вихідних речовин являють собою відомі сполуки та є комерційно доступними або можуть бути отримані відповідно до відомих методик або методик, описаних у WO 2004/011436, який включений в даний опис шляхом посилання.

Проміжні сполуки формул (II-a) та (II-b) можуть бути отримані взаємодією проміжної сполуки формул (IV-a) та (IV-b) з підходящим агентом зняття захисту, таким як, наприклад, 1-хлоретилхлорформіат, у підходящому розчиннику, такому як, наприклад, 1,2-дихлоретан, та підходящому спирті, такому як, наприклад, метанол та т.п.



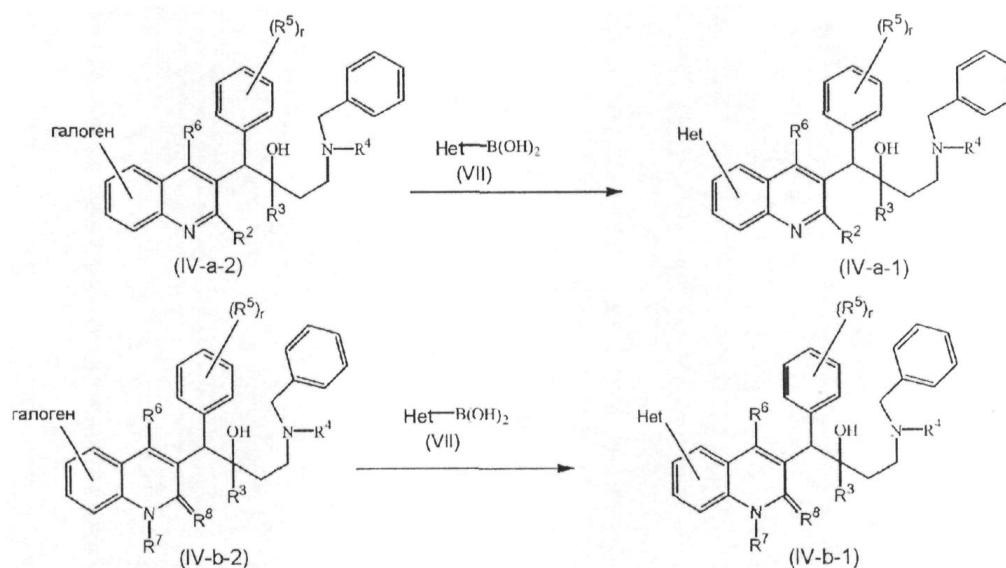
Проміжні сполуки формули (II-a) та (II-b) також можуть бути отримані взаємодією проміжної сполуки формули (IV-a) або (IV-b) з форміатом амонію в присутності паладію на вугіллі та у присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, метанол. Проміжні сполуки формул (IV-a) або (IV-b), де R^1 являє собою галоген, можуть втратити зазначений галогеновий замісник під час їх перетворення на проміжні сполуки формули (II-a) або (II-b).

Проміжні сполуки формул (IV-a) та (IV-b) можуть бути отримані взаємодією проміжної сполуки формул (V-a) та (V-b) із проміжною сполукою формули (VI) у присутності підходящого відновника, такого як, наприклад, $n\text{-BuLi}$, у присутності підходящої основи, такої як, наприклад, N,N -діізопропіламін, та в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран.



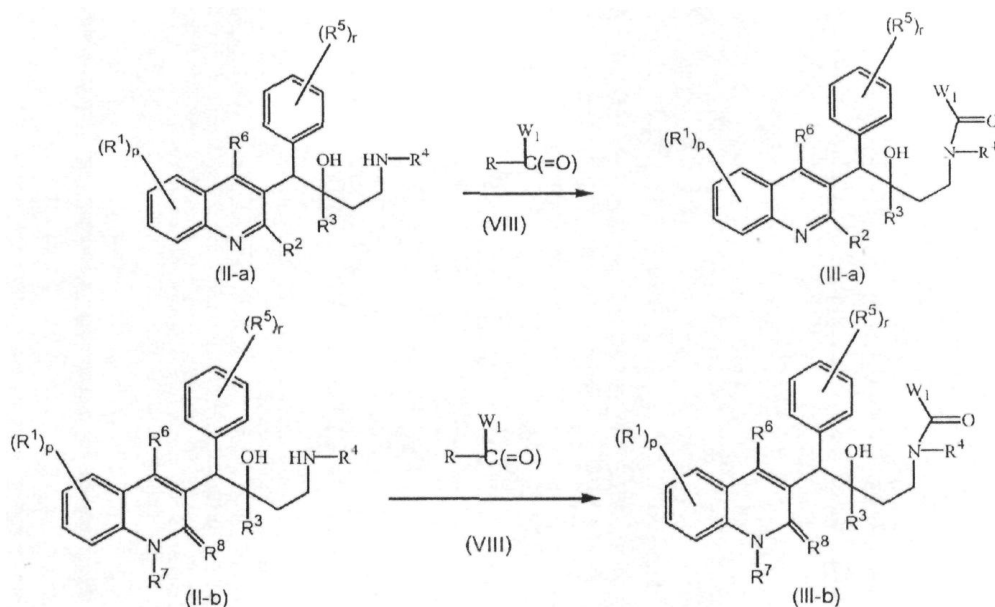
Проміжні сполуки формули (IV-a) або (IV-b), де R^1 являє собою Het, та p дорівнює 1, при цьому зазначені проміжні сполуки представлені формулою (IV-a-1) або (IV-b-1), можуть бути отримані взаємодією проміжної сполуки формули (IV-a) або (IV-b), де R^1 являє собою галоген, при цьому зазначені проміжні сполуки представлені формулою

(IV-a-2) або (IV-b-2), із проміжною сполукою формули (VII) у присутності підходящого каталізатора, такого як, наприклад, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, підходящої основи, такої як, наприклад, K_2CO_3 , та підходящого розчинника, такого як, наприклад, диметилловий ефір, та підходящого спирту, такого як, наприклад, метанол та т.п.



Проміжні сполуки формули (II-a) або (II-b), можуть бути отримані взаємодією проміжної сполуки формули (II-a) або (II-b) із проміжною сполукою формули (VIII), де W₁-C(=O) являє собою групу, що вводитьься, та R являє собою залишок проміжної

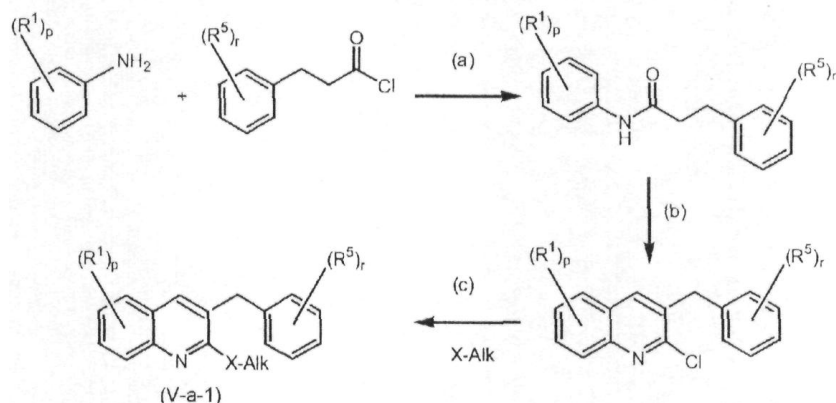
сполуки, такої як, наприклад, 1,1'-карбонілбіс-1H-імідазол, метилхлорформіат або етилхлорформіат, у присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран.



Проміжні сполуки формули (V-a) або (V-b) є або комерційно доступними сполуками, або можуть бути отримані відповідно до загальноприйнятих реакційних методик, відомим у даній галузі.

Наприклад, проміжні сполуки формули (V-a-1) можуть бути отримані відповідно до наступної реакційної схеми (1):

Схема 1

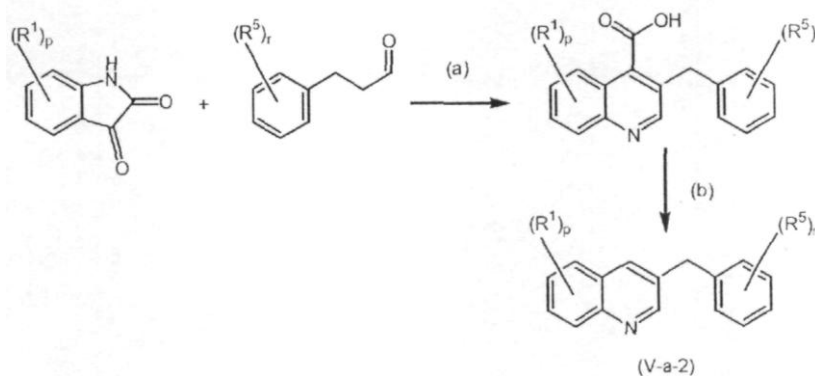


де всі перемінні мають значення, зазначені у формулах (Ia) та (Ib). Реакційна схема (1) включає стадію (a), на якій відповідним чином заміщений анілін піддають взаємодії з відповідним ацилхлоридом, таким як 3-фенілпропіонілхлорид, 3-фторбензолпропіонілхлорид або п-хлорбензолпропіонілхлорид, у присутності підходящої основи, такої як триетиламін, та підходящого реакційно-інертного розчинника, такого як метиленхлорид або етиленхлорид. Взаємодія може бути переважно здійснена при температурі від кімнатної до температури кип'ятіння зі зворотним холодильником. На наступній стадії (b) адукт, отриманий на стадії (a), піддають взаємодії з фосфорилхлоридом (POCl_3) у присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, N,N-диметилформамід (формування Вільсмайєра-Хаака з наступною циклізацією). Взаємодія може бути переважно здійснена при температурі від кімнатної до температури кип'ятіння зі зворотним

холодильником. На наступній стадії (c) конкретну групу R^2 , де R^2 являє собою алкілокси- або алкілтіорадикал, уводять шляхом взаємодії проміжної сполуки, отриманої на стадії (b), зі сполукою X-Alk, де X являє собою S або O, та Alk являє собою алкілну групу, що має значення, зазначені у формулах (Ia) та (Ib), такою як, наприклад, метанолат натрію, у присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, метанол.

Проміжні сполуки формули (V-a-2) можуть бути отримані у відповідності з наступною реакційною схемою (2), відповідно до якої на першій стадії (a) заміщений індол-2,3-діон піддають взаємодії із заміщеним 3-фенілпропіональдегідом у присутності підходящої основи, такої як гідроксид натрію (реакція Пфітцингера), потім сполуки карбонової кислоти на наступній стадії (b) декарбоксилують при високій температурі в присутності підходящого реакційно-інертного розчинника, такого як дифеніловий ефір.

Схема 2

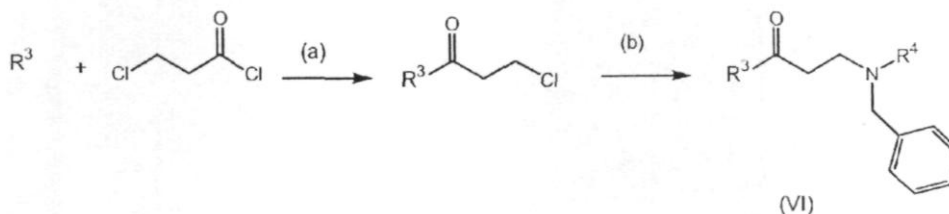


Очевидно, що в наведених вище та наступних реакціях реакційні продукти можуть бути виділені з реакційного середовища та, при необхідності, додатково очищені відповідно до загальновідомих методів, таких як екстракція, кристалізація та хроматографія. Також очевидно, що реакційні продукти, що мають більше ніж одну енантіомерну фор-

му, можуть бути виділені з їх суміші відомими методами, зокрема, препаративною хроматографією, такою як препаративна ВЕРХ, хіральна хроматографія. Окремі діастереоізомери або окремі енантіомери також можуть бути отримані надкритичною хроматографією (SCF).

Проміжні сполуки формули (VI) є або комерційно доступними сполуками, або можуть бути отримані відповідно до загальноприйнятих реакційних методик, відомих у даній галузі. Наприклад, проміжні сполуки формули (VI) можуть бути отримані відповідно до наступної реакційної схеми (3):

Схема 3



Реакційна схема (3) включає стадію (а), на якій R^3 , наприклад, відповідно заміщений феніл, нафтил або Het, піддають реакції Фріделя-Крафтса з відповідним ацилхлоридом, таким як 3-хлорпропіонілхлорид або 4-хлорбутирилхлорид, у присутності підходящої кислоти Льюїса, такої як $AlCl_3$, $FeCl_3$, $SnCl_3$, $TiCl_4$ або $ZnCl_2$, та, необов'язково, підходящого реакційно-інертного розчинника, такого як метиленхлорид або етилендихлорид. Реакцію доцільно здійснювати при температурі від кімнатної до температури кип'ятіння зі зворотним холодильником. На наступній стадії (b) аміногрупу ($-NR_4(CH_2-C_6H_5)$) вводять шляхом взаємодії проміжної сполуки, отриманої на стадії (а), з первинним або вторинним аміном у присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, ацетонітрил, та, необов'язково, у присутності підходящої основи, такої як, наприклад, K_2CO_3 .

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.

У подальшій частині опису Rt означає час утримання (у хвиликах), який одержували при аналізі РХМС.

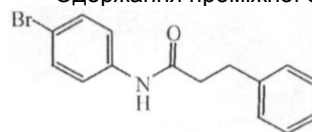
Експериментальна частина

У подальшій частині опису "т.пл." означає температуру плавлення, "ТГФ" означає тетрагідрофуран, "EtOAc" означає етилацетат, "MeOH" означає метанол, "ДМЕ" означає диметилловий ефір, "DIPE" означає діізопропіловий ефір, "ДМФА" означає N,N-диметилформамід, "Et₃N" означає триетиламін, "Pd(PPh₃)₄" означає тетракіс(трифенілфосфін)паладій, "CDI" означає 1,1-карбонілбіс-1Н-імідазол.

А. Одержання проміжних сполук

Приклад А1

Одержання проміжної сполуки 1

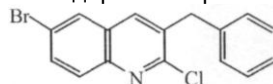


Проміжна сполука 1

Бензолпропаноїлхлорид (0,488 моль) при кімнатній температурі по краплях додають до розчину 4-бромбензоламіну (0,407 моль) у Et₃N (70 мл) та CH₂Cl₂ (700 мл) та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш виливають у воду та концентрований NH₄OH та екстрагують CH₂Cl₂. Органічний шар сушать (MgSO₄), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок кристалізують з діетилового ефіру. Залишок (119,67 г) поміщають у CH₂Cl₂ та промивають 1н. HCl. Органічний шар сушать (MgSO₄), фільтрують та розчинник випарюють. Вихід: 107,67 г проміжної сполуки 1.

Приклад А2

Одержання проміжної сполуки 2



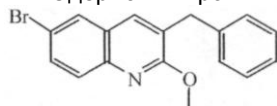
Проміжна сполука 2

Реакцію здійснюють двічі. POCl₃ (1,225 моль) при температурі 10 °C по краплях додають до ДМФА (0,525 моль). Потім при кімнатній температурі додають проміжну сполуку 1. Суміш перемішують протягом ночі при температурі 80 °C, виливають на лід та екстрагують CH₂Cl₂. Органічний шар сушать (MgSO₄), фільтрують та розчинник

випарюють, одержуючи 77,62 г (67 %) проміжної сполуки 2. Продукт використовують без подальшого очищення.

Приклад А3

Одержання проміжної сполуки 3

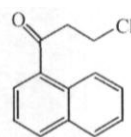


Проміжна сполука 3

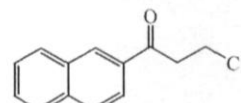
Суміш проміжної сполуки 2 (0,233 моль) у CH_3ONa (30 %) у MeOH (222,32 мл) та MeOH (776 мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом ночі, потім виливають на лід та екстрагують CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок очищають колоночно. хроматографією на силікагелі (елюент: CH_2Cl_2 /циклогексан 20/80, та потім 100/0; 20-45 мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 25 г (33 %) проміжної сполуки 3 (т.пл.: 84 °C).

Приклад А4

а) Одержання проміжних сполук 4 та 5



Проміжна
сполука 4



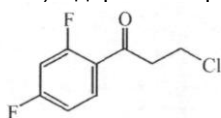
Проміжна
сполука 5

Суміш хлориду алюмінію (34,3 г, 0,257 моль) та 3-хлорпропаноїлхлориду (29,7 г, 0,234 моль) у 1,2-дихлоретані (150 мл) перемішують при температурі 0 °C. Додають розчин нафталіну (30 г, 0,234 моль) у 1,2-дихлоретані (50 мл). Суміш перемішують при температурі 5 °C протягом 2 годин та виливають у крижану воду. Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок (56 г) очищають колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: циклогексан/ CH_2Cl_2 :60/40; 20 - 45 мкм). Дві фракції збирають та розчинник випарюють, одержуючи проміжну сполуку 4 (31 г, 61%) у вигляді масла. Другу фракцію (14 г) поміщають у DIPE, одержуючи проміжну сполуку 5 (8,2 г, 16%; т.пл.: 68 °C) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

Наступну проміжну сполуку одержують відповідно до описаної вище методики:

Проміжна сполука 41	Залишок (20,0 г) використовують на наступній стадії без додаткового очищення	<p>Проміжна сполука 41</p>
---------------------	--	----------------------------

б) Одержання проміжної сполуки 6

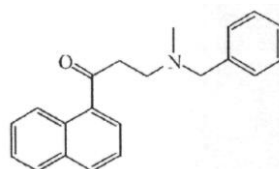


Проміжна сполука 6

Хлорид алюмінію (0,3 моль) обережно додають до 1,3-дифторбензолу (0,26 моль) та суміш нагрівають при енергійному перемішуванні до 50 °C. 3-Хлорпропаноїлхлорид (0,26 мл) по краплях додають протягом 15 хвилин при температурі 40 °C (охолодження на льоді) та суміш перемішують при температурі 50 °C. Суміш виливають у воду (250 мл), лід (250 г) та HCl (25 мл) та перемішують протягом 20 хвилин. Отриманий осад відфільтровують та екстрагують CH_2Cl_2 та водою. Вихід: 40 г проміжної сполуки 6 (75 %).

Приклад А5

а) Одержання проміжної сполуки 7



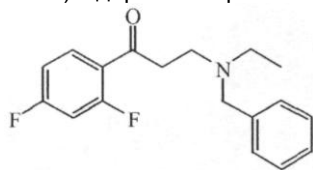
Проміжна сполука 7

Суміш проміжної сполуки 4 (3 г; 0,0137 моль), N-бензолметиламіну (2 мл; 0,0150 моль) в ацетонітрилі (100 мл) перемішують при температурі 80 °C протягом 2 годин. При кімнатній температурі додають воду. Суміш екстрагують CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлюють та сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок (6 г) очищають колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: CH_2Cl_2 /MeOH: 97/3; 20 - 45 мкм), одержуючи масло. Вихід: 4,2 г проміжної сполуки 7.

Наступну проміжну сполуку одержують відповідно до описаної вище методики:

Проміжна сполука 42	Залишок (22,5 г) очищають колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: CH_2Cl_2 /MeOH:98/2;20 - 45 мкм), одержуючи масло. Вихід: 5,1 г проміжної сполуки 42 (17 %)	<p>Проміжна сполука 42</p>
---------------------	--	----------------------------

б) Одержання проміжної сполуки 8

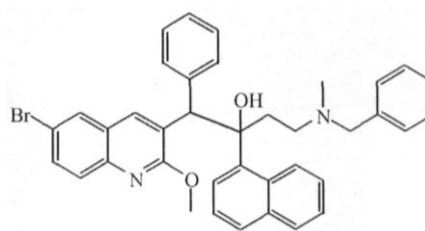


Проміжна сполука 8

Суміш проміжної сполуки 6 (0,015 моль), N-етилбензолметанаміну (0,016 моль) та K_2CO_3 (0,016 моль) в ацетонітрилі (30 мл) перемішують при температурі 70 °С протягом 2 годин, виливають у H_2O та екстрагують CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлюють, сушать ($MgSO_4$), фільтрують та розчинник випарюють. Вихід: 4 г проміжної сполуки 8 (88 %).

Приклад А6

а) Одержання проміжної сполуки 9



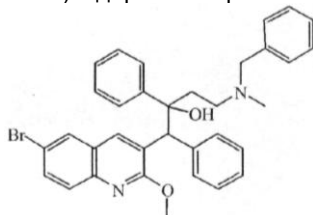
Проміжна сполука 9

н-Бутиллітій (0,0075 моль) додають при температурі -20 °С до розчину діізопропіламіну (0,0075 моль) у ТФГ (50 мл). Суміш охолоджують до -70 °С. Додають проміжну сполуку 3 (0,0062 моль). Суміш перемішують при -70 °С протягом 1 години 30 хвилин. Додають проміжну сполуку 7 (0,0075 моль). Суміш перемішують протягом 1 години 30 хвилин. Додають H_2O . Суміш екстрагують CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлюють, сушать ($MgSO_4$), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок (3 г) очищають колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: циклогексан/ $EtOAc$ 90/10; 15 - 40 мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 1,5 г суміші двох діастереоізомерів (38 %), тобто проміжна сполука 9.

Наступну проміжну сполуку одержують відповідно до описаної вище методики:

Проміжна сполука 43	Залишок (7,5 г) очищають колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: циклогексан/ $EtOAc$ 92/8; 15 - 40 мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 3,25 г проміжної сполуки 43, суміш двох діастереоізомерів (55 %, суміш діастереоізомерів: 65/35).	<p>Проміжна сполука 43</p>
---------------------	--	----------------------------

б) Одержання проміжної сполуки 10



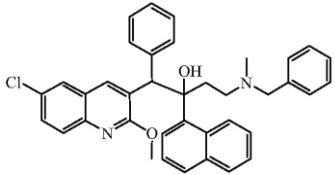
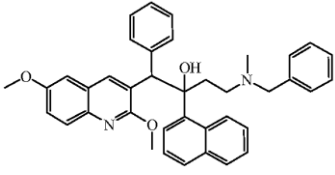
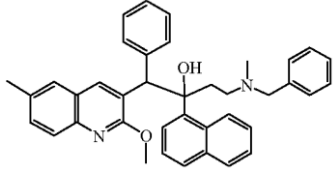
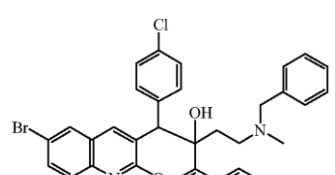
Проміжна сполука 10

н-Бутиллітій (0,0075 моль) додають при температурі -20 °С до розчину діізопропіламіну (0,0075 моль) у ТФГ (50 мл). Суміш охолоджують до -70 °С. Додають проміжну сполуку 3 (0,0061 моль). Суміш перемішують при температурі -70 °С

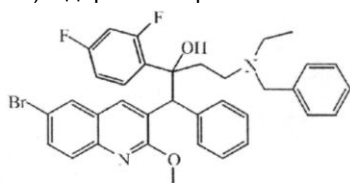
протягом 1 години 30 хвилин. Додають 4-[метил(фенілметил)аміно]-1-феніл-1-бутанон (0,0073 моль). Суміш перемішують протягом 1 години 30 хвилин. Додають H_2O . Суміш екстрагують CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлюють, сушать ($MgSO_4$), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок (4,9 г) очищають колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: 100 % H_2Cl_2 ; 15-40 мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 1,43 г проміжної сполуки 10 (40 %, суміш діастереоізомерів: 60/40).

Наступні проміжні сполуки одержують відповідно до описаної вище методики:

Проміжна сполука 19	Залишок (6,4 г) очищають колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: H_2Cl_2 /циклогексан 85/15; 15 - 40 мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють, одержуючи 0,81 г проміжної сполуки у вигляді суміші діастереоізомерів: (44/56) (17 %).	<p>Проміжна сполука 19</p>
---------------------	---	----------------------------

Проміжна сполука 20	Залишок очищають колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: циклогексан/EtOAc95/5;15 - 40 мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 0,55 г проміжної сполуки у вигляді суміші діастереоізомерів (12 %).	
Проміжна сполука 21	Залишок очищають колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: циклогексан/EtOAc95/5;15 - 40 мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють, одержуючи 0,34 г проміжної сполуки у вигляді суміші діастереоізомерів (7 %).	
Проміжна сполука 22	Залишок очищають колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: циклогексан/EtOAc95/5;15 - 40 мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють, одержуючи 0,80 г проміжної сполуки у вигляді суміші діастереоізомерів (13 %).	
Проміжна сполука 23	Залишок очищають колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: циклогексан/EtOAc80/20;15 - 40 мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Залишок (1,3 г) очищають колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: ацетонітрил/NH ₄ CO ₃ 0,5 % 95/5; кромасил). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють, одержуючи 0,61 г проміжної сполуки у вигляді суміші діастереоізомерів (41/59) (18 %).	

с) Одержання проміжних сполук 11 та 12



Проміжна сполука 11 (діа А)

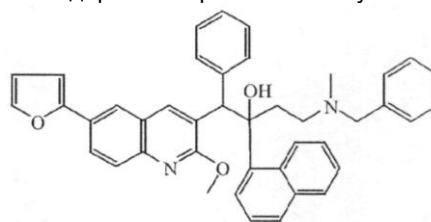
Проміжна сполука 12 (діа В)

н-Бутиллітій (0,0075 моль) додають при температурі -20 °С до розчину цізопропіламіну (0,0075 моль) у ТФГ (50 мл). Суміш охолоджують до -70 °С. Додають проміжну сполуку 3 (0,00824 моль). Суміш перемішують при температурі -70 °С протягом 1 години 30 хвилин. Додають проміжну сполуку 8 (0,0099 моль). Суміш перемішують протягом 1 години 30 хвилин. Додають Н₂О. Суміш екстрагують СН₂Cl₂. Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO₄), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок (5,4 г) очищають колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: СН₂Cl₂/циклогексан 60/40; 15-40 мкм). Дві фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 0,95 г проміжної сполуки 11 у вигляді діастереоізомеру А (15 %, т.пл.: 171 °С, МН⁺: 631, R_t: 11,24) та 0,83 г

проміжної сполуки 12 у вигляді діастереоізомеру В (13 %, МН⁺: 631, R_t: 11,17).

Приклад А7

Одержання проміжної сполуки 17

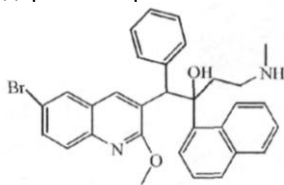


Проміжна сполука 17

Проміжну сполуку 9 (1,59 ммоль), 2-фуранборонову кислоту (2,69 ммоль) Pd(PPh₃)₄ (0,158 ммоль), ДМЕ (30 мл), MeOH (10 мл) та K₂CO₃ (1,6 мл) нагрівають мікрохвилями (300 Вт, 68 °С) протягом 10 хвилин. Суміш охолоджують, виливають у воду та екстрагують EtOAc. Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO₄), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок (1,4 г) очищають колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: циклогексан/EtOAc 90/10; 15-40 мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 0,47 г проміжної сполуки 17 у вигляді суміші діастереоізомерів: (60/40) (41 %).

Приклад А8

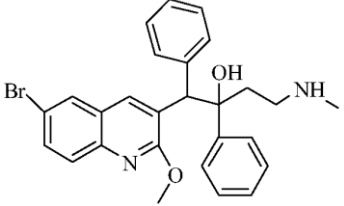
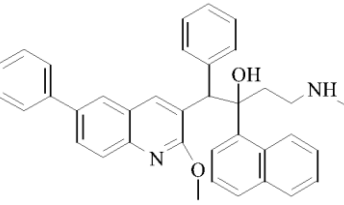
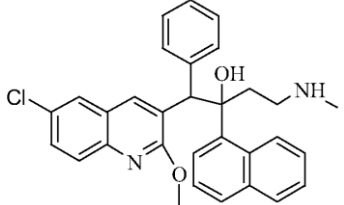
а-1) Одержання проміжних сполук 13 та 14

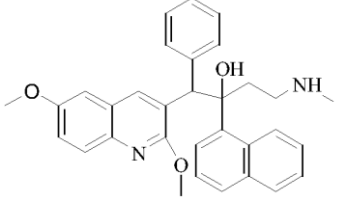
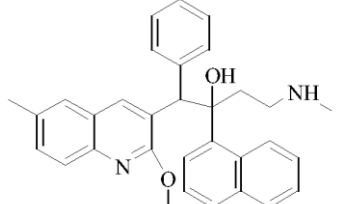
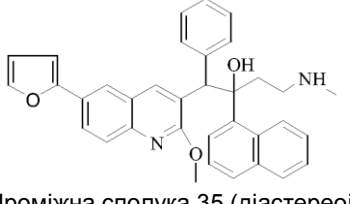
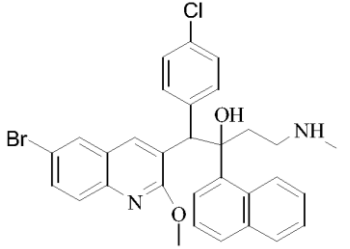
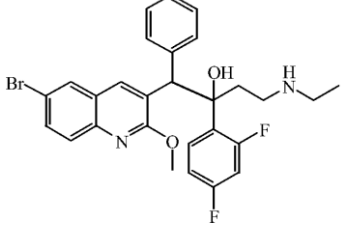
**Проміжна сполука 13 (діастереоізомер А)****Проміжна сполука 14 (діастереоізомер В)**

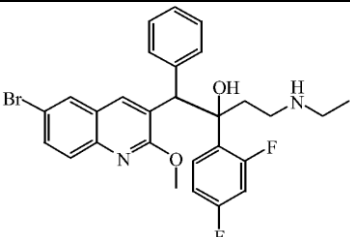
1-Хлоретилхлорформіат (15 мл) додають при кімнатній температурі до суміші проміжної сполуки 9 (0,0023 моль) у 1,2-дихлоретані (30 мл). Суміш перемішують при температурі 80 °С протягом 1 години. Розчинник випарюють. Додають MeOH (15

мл). Суміш перемішують та кип'яять зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Розчинник випарюють. Залишок (*) (1,49 г) очищають колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 97/3/0,1; 15-40 мкм). Дві фракції збирають та розчинник випарюють. Перший залишок (0,23 г) кристалізують з DIPE. Осад відфільтровують та сушать, одержуючи 0,168 г (13 %) проміжної сполуки 13 (діастереоізомер А) (т.пл.: 225 °С). Другий залишок (0,32 г) кристалізують з DIPE. Осад відфільтровують та сушать. Вихід: 0,298 г (23 %) проміжної сполуки 14 (діастереоізомер В) (т.пл.: 225 °С).

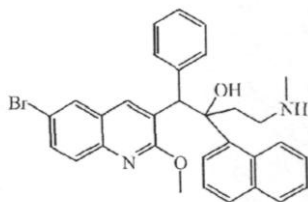
Наступну проміжну сполуку одержують відповідно до описаної вище методики. Очищення отриманого залишку (*) зазначене для кожної проміжної сполуки окремо.

Проміжна сполука 25 та проміжна сполука 26	Залишок (1,2 г) очищають колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: CH ₂ Cl ₂ /MeOH/NH ₄ OH 95/5/0,1; 15 - 40 мкм). Дві фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 0,047 г проміжної сполуки 25 (діастереоізомер А) (6 %, МН ⁺ : 491). Другий залишок (0,08 г, 10 %) кристалізують з DIPE. Осад відфільтровують та сушать. Вихід: 0,031 г проміжної сполуки 26 (діастереоізомер В) (4 %, т.пл.: 197°С).	 <p>Проміжна сполука 25 (діастереоізомер А) Проміжна сполука 26 (діастереоізомер В)</p>
Проміжна сполука 27 та проміжна сполука 28	Залишок (1,0 г) очищають колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: CH ₂ Cl ₂ /MeOH/NH ₄ OH 96/4/0,1; 15 - 40 мкм). Дві фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 0,105 г проміжної сполуки 27 (діастереоізомер А) (15 %, МН ⁺ : 539, Rt: 2,48) та 0,11 г проміжної сполуки 28 (діастереоізомер В) (16 %, т.пл.: 222°С).	 <p>Проміжна сполука 27 (діастереоізомер А) Проміжна сполука 28 (діастереоізомер В)</p>
Проміжна сполука 29 та проміжна сполука 30	Залишок (0,5 г) очищають колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: CH ₂ Cl ₂ /MeOH/NH ₄ OH 97/3/0,1; 10 мкм). Дві фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 0,11 г проміжної сполуки 29 (діастереоізомер А) (24 %, МН ⁺ : 497) та 0,10 г проміжної сполуки 30 (діастереоізомер В) (22 %, МН ⁺ : 497).	 <p>Проміжна сполука 29 (діастереоізомер А) Проміжна сполука 30 (діастереоізомер В)</p>

Проміжна сполука 31 та проміжна сполука 32	Залишок (0,32 г) очищають колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1; 10 мкм). Дві фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 0,10 г проміжної сполуки 31 (діастереоізомер А) (35 %, MH^+ : 493) та 0,04 г проміжної сполуки 32 (діастереоізомер В) (14 %, MH^+ : 493).	 <p>Проміжна сполука 31 (діастереоізомер А) Проміжна сполука 32 (діастереоізомер В)</p>
Проміжна сполука 33 та проміжна сполука 34	Залишок (0,9 г) очищають колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,1; 10 мкм). Дві фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 0,09 г проміжної сполуки 33 (діастереоізомер А) (15 %, MH^+ : 477, Rt : 5,56) та 0,08 г проміжної сполуки 34 (діастереоізомер В) (13 %, MH^+ : 477, Rt : 5,27).	 <p>Проміжна сполука 33 (діастереоізомер А) Проміжна сполука 34 (діастереоізомер В)</p>
Проміжна сполука 35 та проміжна сполука 36	Залишок (0,45 г) очищають колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0,1; 10 мкм). Дві фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 0,09 г проміжної сполуки 35 (діастереоізомер А) (22 %, MH^+ : 529) та 0,12 г проміжної сполуки 36 (діастереоізомер В) (30 %, MH^+ : 529).	 <p>Проміжна сполука 35 (діастереоізомер А) Проміжна сполука 36 (діастереоізомер В)</p>
Проміжна сполука 37 та проміжна сполука 38	Залишок (0,63 г) очищають колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,1; 15 - 40 мкм). Дві фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 0,08 г проміжної сполуки 37 (діастереоізомер А) (15 %, MH^+ : 575, Rt : 6,70) та 0,06 г проміжної сполуки 38 (діастереоізомер В) (12 %, MH^+ : 541).	 <p>Проміжна сполука 37 (діастереоізомер А) Проміжна сполука 38 (діастереоізомер В)</p>
Проміжна сполука 39	Залишок (0,92 г) очищають колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,1; 15 - 40 мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 0,4 г проміжної сполуки 39 (діастереоізомер А) (56 %, MH^+ : 541).	 <p>Проміжна сполука 39 (діастереоізомер А)</p>

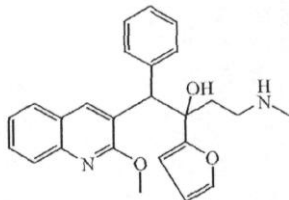
Проміжна сполука 40	Залишок (0,49 г) очищають колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0,1; 15 - 40 мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 0,265 г проміжної сполуки 40 (діастереоізомер В) (66 %, MH^+ : 541).	 <p>Проміжна сполука 40 (діастереоізомер В)</p>
---------------------	--	--

а-2) Одержання проміжних сполук 15 та 16

**Проміжна сполука 15 (A1)****Проміжна сполука 16 (A2)**

Проміжну сполуку 13 (діастереоізомер А) (0,9 г) очищають хіральною хроматографією на силікагелі (елюент: 100 % етанолу). Дві фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 0,420 г проміжної сполуки 15 (енантіомер А1) (т.пл.: 161 °С, MH^+ : 541) та 0,397 г проміжної сполуки 16 (енантіомер А2) (т.пл.: 158 °С, MH^+ : 541).

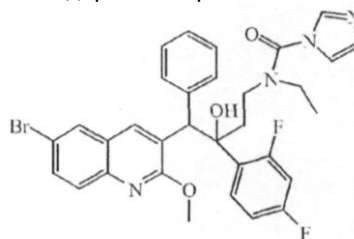
а-3) Одержання проміжних сполук 44 та 45

**Проміжна сполука 44 (діа А)****Проміжна сполука 45 (діа В)**

Суміш проміжної сполуки 43 (отриманої згідно А6.а) (1,5 г, 2,62 моль), формиату амонію (0,83 г, 0,013 моль) та паладію на вугіллі (10 %, 1,5 г) у метанолі (30 мл) нагрівають при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 1 години. Суміш охолоджують та фільтрують через невелику прокладку целіту. Додають воду. Органічний шар екстрагують етилацетатом, відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок (1,3 г) очищають колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: $\text{MeOH}/\text{AcNH}_4$:60/40; кромасил C_{18} , 5 мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють, одержуючи дві фракції. Вихід: 0,14 г проміжної сполуки 44 у вигляді діастереоізомеру А (12%, MH^+ : 403) та 0,26 г проміжної сполуки 45 у вигляді діастереоізомеру В (22 %, MH^+ : 403).

Приклад А9

Одержання проміжної сполуки 18

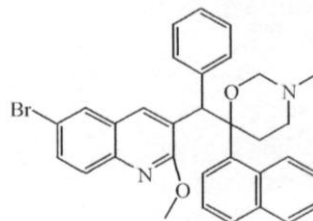
**Проміжна сполука 18**

Суміш проміжної сполуки 39 (отриманої відповідно до прикладу А8.а-1) (0,0002 моль) та CDI (0,0003 моль) у ТГФ (7 мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 2 годин, виливають у H_2O та екстрагують CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Вихід: 0,15 г проміжної сполуки 18 (діастереоізомер А) (84 %).

В. Одержання сполук

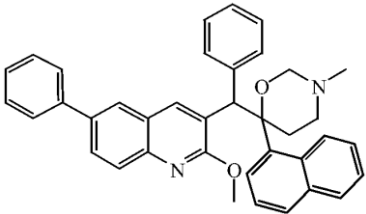
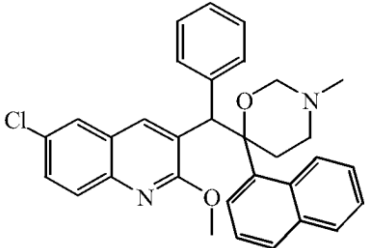
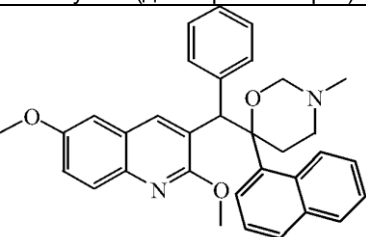
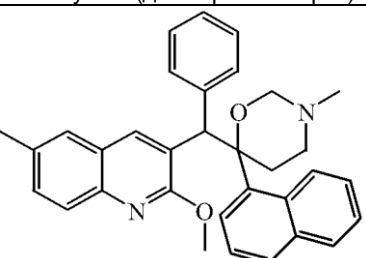
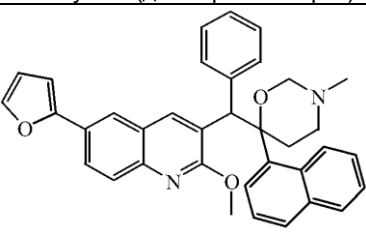
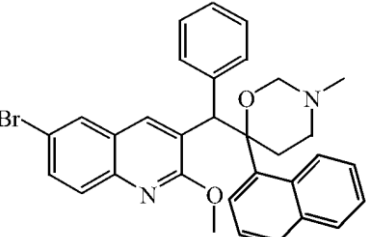
Приклад В1

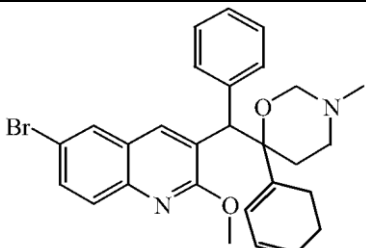
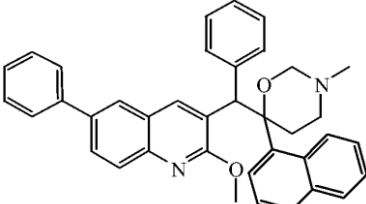
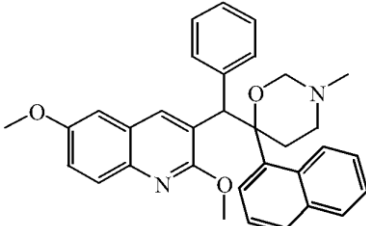
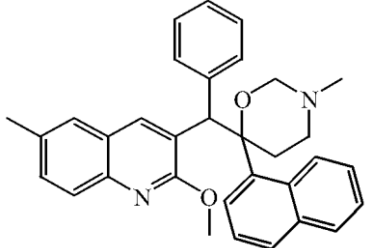
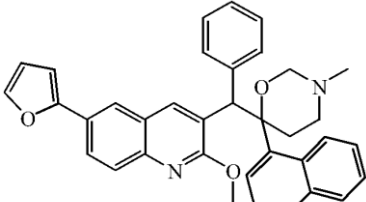
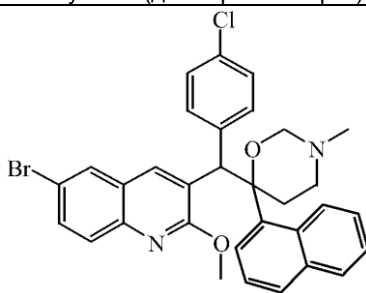
Одержання сполуки 1

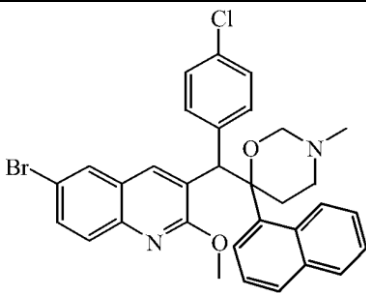
**Сполука 1**

Суміш проміжної сполуки 13 (отриманої відповідно до прикладу А8.а-1) (0,00009 моль) та парамальдегіду (0,0001 моль) у толуолі (5 мл) перемішують при температурі 80 °С. Суміш випарюють. Залишок (*) очищають колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1; 15 - 40 мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 0,025 г сполуки 1 (діастереоізомер А) (49 %, т.пл.: 112 °С).

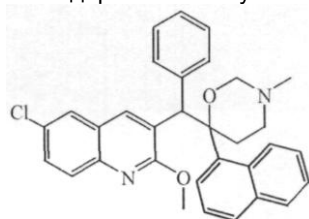
Наступні сполуки одержують відповідно до описаної вище методики. Очищення залишку (*) зазначене в тому випадку, якщо воно відрізняється від описаного вище очищення.

Сполука 2	0,068 г діастереоізомеру А (69 %, МН+: 551, R _t :4,98).	 <p>Сполука 2 (діастереоізомер А)</p>
Сполука 3	0,11 г діастереоізомеру А (98 %, МН+: 509, R _t :6,48).	 <p>Сполука 3 (діастереоізомер А)</p>
Сполука 4	0,08 г діастереоізомеру А (80 %, МН+: 505, R _t :5,83).	 <p>Сполука 4 (діастереоізомер А)</p>
Сполука 5	0,082 г діастереоізомеру А (100 %, МН+: 489, R _t :3,70).	 <p>Сполука 5 (діастереоізомер А)</p>
Сполука 6	0,082 г діастереоізомеру А (89 %, МН+: 541, R _t :4,15).	 <p>Сполука 6 (діастереоізомер А)</p>
Сполука 7	Залишок очищають колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: CH ₂ Cl ₂ /MeOH 99/1; 15 - 40 мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 0,036 г діастереоізомеру В (71 %, т.пл.: 108°C).	 <p>Сполука 7 (діастереоізомер В)</p>

Сполука 8	0,045 г діастереоізомеру В (88 %, т.пл.: 168°C).	 <p>Сполука 8 (діастереоізомер В)</p>
Сполука 9	0,077 г діастереоізомеру В (61 %, МН+: 551, R _t :4,65).	 <p>Сполука 9 (діастереоізомер В)</p>
Сполука 10	0,040 г діастереоізомеру В (100 %, МН+: 505, R _t :5,88).	 <p>Сполука 10 (діастереоізомер В)</p>
Сполука 11	0,044 г діастереоізомеру В (72 %, МН+: 489, R _t :3,7).	 <p>Сполука 11 (діастереоізомер В)</p>
Сполука 12	0,12 г діастереоізомеру В (98 %, МН+: 541, R _t :3,97).	 <p>Сполука 12 (діастереоізомер В)</p>
Сполука 13	0,034 г діастереоізомеру В (90 %, МН+: 587, R _t :5,93).	 <p>Сполука 13 (діастереоізомер В)</p>

Сполука 21	0,026 г діастереоізомеру А (40 %, т.пл.: 201 °С).	 <p>Сполука 21 (діастереоізомер А)</p>
------------	---	---

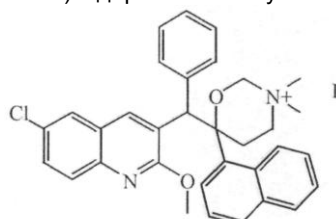
Приклад В2
Одержання сполуки 14



Сполука 14

Суміш проміжної сполуки 30, отриманої відповідно до прикладу А8.а-1) (0,00009 моль), та параформальдегіду (0,0001 моль) у толуолі (5 мл) перемішують при температурі 80 °С. Суміш випарюють. Залишок очищають колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1; 15 - 40 мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Залишок (0,11 г, 100%) кристалізують з діетилового ефіру. Осад відфільтровують та сушать. Вихід: 0,033 г сполуки 14 (діастереоізомер В) (33 %, т.пл.: 189 °С).

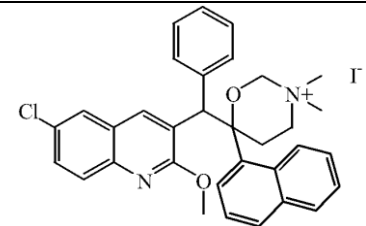
Приклад В3
а) Одержання сполуки 15



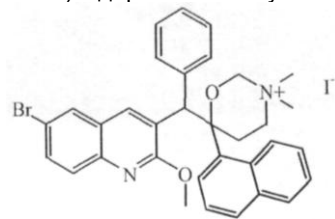
Сполука 15

Суміш сполуки 3 (діастереоізомер А, отриманий відповідно до прикладу В1) (0,1 ммоль) та йодметан (0,1 ммоль) в ацетоні (2 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. Осад відфільтровують, промивають ацетоном та сушать. Вихід: 0,031 г сполуки 15 (діастереоізомер А) (48 %, т.пл.: 211 °С).

Наступну сполуку одержують відповідно до описаної вище методики:

Сполука 16	0,046 г діастереоізомеру В (71 %, т.пл.: 195 °С).	 <p>Сполука 16 (діастереоізомер В)</p>
------------	---	---

б) Одержання сполуки 17

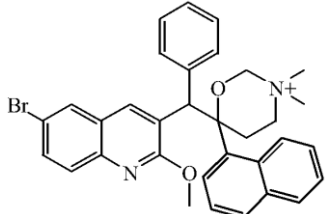


Сполука 17

Суміш сполуки 1 (0,139 ммоль) та йодометану (0,139 ммоль) в ацетоні (3 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Осад відфільтровують, промивають діетиленфіром та аце-

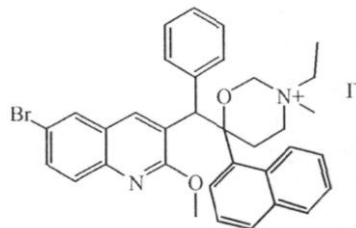
тоном та сушать. Вихід: 0,060 г сполуки 17 (діастереоізомер А) (76 %, т.пл.: 245 °С).

Наступну сполуку одержують відповідно до описаної вище методики:

Сполука 18	0,076 г діастереоізомеру В (96 %, т.пл.: 228°C).	 <p>Сполука 18 (діастереоізомер В)</p>
------------	--	---

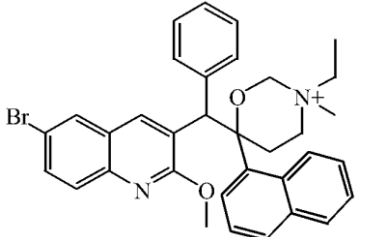
с) Одержання сполуки 19

Наступну сполуку одержують відповідно до описаної вище методики:



Сполука 19

Суміш сполуки 1 (0,139 ммоль) та йодетану (0,209 ммоль) в ацетоні (3 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин. Осад відфільтровують, промивають діетиловим ефіром та ацетоном та сушать. Вихід: 0,076 г сполуки 19 (діастереоізомер А) (94 %, т.пл.: 236 °С).

Сполука 20	0,085 г діастереоізомеру В (80 %, т.пл.: 215°C).	 <p>Сполука 20 (діастереоізомер В)</p>
------------	--	--

С. Аналітичні методи

Масу сполук визначають методом РХМС (мас-спектрометрія з рідинною хроматографією). Було використано три описаних нижче способи. Отримані дані представлені нижче в таблиці 1.

Спосіб 1 РХМС

Аналіз РХМС (позитивна іонізація електророзпиленням, сканування від 100 до 900 аом (атомних одиниць маси)) здійснювали на колонці Kromasil C18 (Interchim, Montluçon, FR; 5 мкм, 4,6 × 150 мм) зі швидкістю потоку, що складає 1 мл/хвилину. Використовували 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 одержання градієнтного стану від 100 % А за 1 хвилину до 100 % В за 4 хвилини, від 100 % В за 5 хвилин до 100 % А за 3 хвилини, та повторного зрівноважування 100 % А за 2 хвилини.

Спосіб 2 РХМС

Аналіз РХМС (іонізація електророзпиленням як з позитивним, так і негативним (імпульсним) скануванням від 100 до 1000 аом) здійснювали на колонці Kromasil C18 (Interchim, Montluçon, FR; 3,5

мкм, 4,6 × 100 мм) зі швидкістю потоку, що складає 0,8 мл/хвилину. Використовували дві рухливі фази (рухлива фаза А: 35 % 6,5 мМ ацетату амонію + 30 % ацетонітрилу + 30 % мурашиної кислоти (2 мл/л); рухлива фаза В: 100% ацетонітрилу) для одержання градієнтного стану від 100 % А за 1 хвилину до 100 % В за 4 хвилини, від 100% В зі швидкістю потоку, що складає 1,2 мл/хвилину, за 4 хвилини до 100% А зі швидкістю потоку, що складає 0,8 мл/хвилину, за 3 хвилини, та повторного зрівноважування 100 % А за 1,5 хвилини.

Спосіб 3 РХМС

Аналіз РХМС (іонізація електророзпиленням як з позитивним, так і негативним (імпульсним) скануванням від 100 до 1000 аом) здійснювали на колонці Sunfire C18 (Waters, Millford, USA; 3,5 мкм, 4,6 × 100 мм) зі швидкістю потоку, що складає 0,8 мл/хвилину. Використовували дві рухливі фази (рухлива фаза А: 35 % 6,5 мМ ацетату амонію + 30 % ацетонітрилу + 30 % мурашиної кислоти (2 мл/л); рухлива фаза В: 100 % ацетонітрилу) для одержання градієнтного стану від 100 % А за 1 хвилину до 100 % В за 4 хвилини, від 100% В зі швидкістю потоку, що складає 1,2 мл/хвилину, за 4

хвилини до 100 % А зі швидкістю потоку, що складає 0,8 мл/хвилина, за 3 хвилини, та повторного зрівноважування 100 % А за 1,5 хвилини.

Таблиця 1

Основний пік РХМС

Номер	Спосіб РХМС
Проміжна сполука 11	1
Проміжна сполука 12	1
Проміжна сполука 27	3
Проміжна сполука 33	1
Проміжна сполука 34	1
Проміжна сполука 37	3
Сполука 2	3
Сполука 3	2
Сполука 4	2
Сполука 5	3
Сполука 6	3
Сполука 9	3
Сполука 10	2
Сполука 11	3
Сполука 12	3
Сполука 13	3

Фармакологічні приклади

Одержання бактеріальних суспензій для тестів на сприйнятливості:

Бактерії, що використовують в даному дослідженні, вирощують протягом ночі в колбах, що містять по 100 мл живильного середовища Мюлера-Хінтона (Becton Dickinson - кат. № 275730), у стерильній деіонізованій воді при струшуванні, при температурі 37 °С. Вихідні розчини (0,5 мл/пробірка) зберігають при температурі -70 °С до використання. Титування бактерій здійснюють у планшетах для мікротитрування та визначають кількість колонієутворюючих одиниць (CFU). Як правило, для тестів на сприйнятливості використовують кількість інкуляту, що складає приблизно 100 CFU.

Тестування на антибактеріальну сприйнятливості: визначення IC₉₀

Аналіз з використанням планшетів для мікротитрування

Стерильні 96-лункові пластикові планшети для мікротитрування з плоским дном заповнюють 180 мкл стерильної деіонізованої води, доповненої 0,25% BSA (бичачий сироватковий альбумін). Потім по 45 мкл вихідних розчинів (7,8 × кінцева концентрація у дослідженні) сполук поміщають у колонку 2. Серійне п'ятикратне розведення (45 мкл у 180 мкл) здійснюють безпосередньо в планшетах для мікротитрування, починаючи з колонки 2 по колонку 11. У кожен планшет для мікротитрування включають контрольні зразки з інкулятом (колонка 1) та без нього (колонка 12). В залежності від типу бактерій у ряди А - Н, за винятком колонки 12, додають інкулят бактерій (100 TCID₅₀) у кількості приблизно від 10 до 60 CFU на лунку, у кількості, що складає 100 мкл у 2,8 × живильному середовищі Мюлера-Хінтона. Такий же об'єм живильного середовища без інкулята додають у колонку 12 у

ряди А-Н. Культури інкубують при температурі 37 °С протягом 24 годин у нормальній атмосфері (інкубатор з відкритим повітряним клапаном та постійною вентиляцією). Наприкінці інкубації, через день після інокуляції кількісний ріст бактерій визначають флуоресцентним способом. Для цього в усі лунки через 3 години після інокуляції додають резазурин (0,6 мг/мл) у кількості, що складає 20 мкл, та планшети знову інкубують протягом ночі. Зміна кольору з блакитного на рожевий означає ріст бактерій. Флуоресценцію визначають на комп'ютерному флуорометрі (Cytofluor Biosearch) при довжині хвилі зсуву, що складає 530 нм, та довжині хвилі емісії, що складає 590 нм. %. Збільшення інгібування, що забезпечується даними сполуками, визначають стандартними способами. IC₉₀ (виражена у мкл/мл) визначають як 90 % інгібуючу концентрацію бактеріального росту. Отримані результати представлені в таблиці 2.

Спосіб розведення агару

Величини MIC₉₉ (мінімальна концентрація для забезпечення 99 % інгібування бактеріального росту) можуть бути визначені за допомогою звичайного способу розведення агару у відповідності зі стандартами NCCLS*, згідно яких живильне середовище, що використовується, містить агар Мюлера-Хінтона.

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

Дослідження залежності загибелі від часу

Бактеріальна або бактеріостатична активність сполук може бути визначена шляхом проведення дослідження залежності загибелі від часу з використанням способу мікророзведення живильного середовища*. В дослідженні залежності загибелі від часу *Staphylococcus aureus* та резистентного до метициліну *S. aureus* (MRSA) кількість вихідного інкуляту *S. aureus* та MRS A складає 10⁶ CFU/мл у живильному середовищі Мюлера-Хінтона. Антибактеріальні сполуки використовують у концентрації, що в 0,1 - 10 разів перевищує MIC (тобто IC₉₀, визначена в результаті аналізу з використанням планшета для мікротитрування). Лунки без антибактеріального агента служать для контролю росту культури. Планшети, що містять мікроорганізм та досліджувані сполуки, інкубують при температурі 37 °С. Через 0, 4, 24 та 48 годин інкубації відбирають зразки для визначення кількості життєздатних мікроорганізмів шляхом серійного розведення (10⁻¹-10⁻⁶) у стерильному PBS та висівання (200 мкл) на агарі Мюлера-Хінтона. Планшети інкубують при температурі 37 °С протягом 24 годин та визначають кількість колоній. Криві їх загибелі можуть побудовані шляхом нанесення log₁₀CFU на мл проти часу. Базальний ефект звичайно визначають як 3-log₁₀. збільшення кількості CFU на мл у порівнянні з необробленим інкулятом. Ефект потенційного переносу лікарських засобів усувається шляхом серійних розведень та підрахунку використаних для висівання колоній при найбільшому розведенні. При розведенні для висівання, що складає 10⁻², ефект переносу не спостерігається. Це приводить до обмеження ви-

явлення, що складає 5×10^2 CFU/мл або $<2,7 \log$ CFU/мл.

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

Визначення клітинного рівня АТФ

Для того щоб визначити зміну загальної концентрації клітинного АТФ (за допомогою біolumінесцентного набору Roche), проводять дослідження вирощування вихідної культури *S. aureus* (ATCC29213) у 100-мл колбах Мюлера-Хінтона та інкубують у вібраційному інкубаторі протягом 24 годин при температурі 37°C (300 об./хв.). Вимірюють OD_{405} нм та підраховують кількість CFU/мл. Культури розводять до 1×10^6 CFU/мл (кінцева концентрація для вимірювання АТФ: 1×10 CFU/100 мкл на лунку) та додають досліджувану сполуку в кількості, що у 0,1-10 разів перевищує

MIC (тобто IC_{90} , визначена в результаті аналізу з використанням планшета для мікротитрування). Інкують такі пробірки протягом 0, 30 та 60 хвилин при обертанні зі швидкістю, що складає 300 об./хв., та температурі, що складає 37°C . Відбирають 0,6 мл бактеріальної суспензії з пробірок з герметичними кришками та поміщають у нові 2-мл пробірки Епендорфа. Додають 0,6 мл клітинного лізисного реагенту (набір Roche), струшують з максимальною швидкістю та інкують протягом 5 хвилин при кімнатній температурі. Охолоджують на льоді. Нагрівають люмінометр до 30°C (Luminoskan Ascent Labsystems з інжектором). Заповнюють одну колонку (=6 лунок) 100 мкл такого ж зразка. За допомогою інжекторної системи в кожну лунку додають по 100 мкл реагенту люциферази. Вимірюють люмінесценцію протягом 1 сек.

Таблиця 2

Значення IC_{90} (мкг/мл), отримані відповідно до аналізу з використанням планшета для мікротитрування

IC_{90} (мкг/мл)															
Сп. №	STA	SPN	SPY	SMU	EFA	LMO	BSU	ECO	PAE	STA	STA	STA	EFA	ECO	ECO
	29213	6305	8668	33402	29212	49594	43639	35218	27853	RMETHIC	25923	43300	14506	1403	25922
8	12,7	12,7	12,7		12,7	12,7	12,7		10,0	12,7	12,7		40,0		
10	12,7	1,1	10,1	12,7	12,7	10,1	2,5		12,7	50,5	12,7				
3	12,8	12,8	12,8		12,8	12,8	12,8		12,8	12,8	12,8				
14	12,8	12,8	12,8		12,8	12,8	12,8		12,8	12,8	12,8		12,8		
6	13,6	2,7	13,6		13,6		13,6		13,6	54,1	13,6				
12	13,6	12,1	10,8	10,8	13,6	13,6			13,6	13,6	13,6				
7	13,9	13,9	13,9		13,9				13,9						
13	14,8	13,2	14,8		14,8				14,8						
5	48,9	10,9	8,7	24,5	48,9	48,9	48,9		48,9	48,9	48,9				
11	48,9	4,9	19,5	48,9	48,9	48,9	48,9		48,9	48,9	48,9				
4	50,5	1,0	20,1	20,1	50,5	25,3	50,5		50,5	50,5	50,5				
9	55,1	4,9	55,1		55,1	55,1	55,1		55,1	55,1	55,1				
2	55,1	5,5	55,1		55,1	55,1	55,1		55,1	55,1	55,1				
1	55,4	5,5	44,0	44,0	55,4	44,0	44,0		44,0	55,4	55,4				
18	2,3	1,8	1,8		1,8				2,0	2,3					
17	1,8	1,8	1,8		1,8				2,0	2,3					
19	0,4	0,5	1,8		1,8				3,7	2,3					
20	0,5	1,8	2,1		1,8				4,6	2,3					
16	1,9	5,2	1,9	2,1	2,6	1,7	10,5	41,6	10,5	2,1	1,9	41,6	2,1	13,2	
15	1,86	2,3	1,9	1,9	2,1	2,1	2,1	41,6	9,3	1,9	2,1	9,3	2,1	10,5	10,5
21	14,8	14,8	14,8		14,8				14,8						

BSU означає *Bacillus subtilis* (ATCC43639); ECO 25922 означає *Escherichia coli* (ATCC25922); ECO 35218 означає *Escherichia coli* (ATCC35218); ECO 1403 означає *Escherichia coli* (ATCC1403); EFA 14506 означає *Enterococcus faecalis* (ATCC14506); EFA 29212 означає *Enterococcus faecalis* (ATCC29212); LMO 49594 означає *Listeria monocytogenes* (ATCC49594); PAE 27853 означає *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC27853); SMU 33402 означає *Streptococcus mutans* (ATCC33402); SPN 6305 означає *Streptococcus pneumoniae*

(ATCC6305); SPY 8668 означає *Streptococcus pyogenes* (ATCC8668); STA 43300 означає *Staphylococcus aureus* (ATCC43300); STA 25923 означає *Staphylococcus aureus* (ATCC25923); STA 29213 означає *Staphylococcus aureus* (ATCC29213); STA RMETH означає резистентний до метициліну *Staphylococcus aureus* (MRSA) (клінічного ізолят з університету Антверпена).

ATCC означає Американську колекцію тканинних культур.

