



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **86952** (13) **C2**

(51) МПК (2009)

A61K 31/47**A61K 31/4709****C07D 215/14** (2006.01)**C07D 215/22** (2006.01)**C07D 215/38** (2006.01)**C07D 401/04** (2006.01)**C07D 401/06** (2006.01)**C07D 401/12** (2006.01)**C07D 401/14** (2006.01)**C07D 405/04** (2006.01)**C07D 405/06** (2006.01)**C07D 405/12** (2006.01)**C07D 405/14** (2006.01)**C07D 409/04** (2006.01)**C07D 409/14** (2006.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ХІНОЛІНУ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК МІКОБАКТЕРІАЛЬНИХ ІНГІБІТОРІВ

1

2

(21) a200605778

(22) 21.01.2005

(24) 10.06.2009

(86) РСТ/ЕР2005/050271, 21.01.2005

(31) 60/538,907

(32) 23.01.2004

(33) US

(46) 10.06.2009, Бюл.№ 11, 2009 р.

(72) ЖІЛЬМОН ЖЕРОМ ЕМІЛЬ ЖОРЖ, FR, ПАС-
К'Є ЕЛІЗАБЕТ ТЕРЕЗА ЖАННА, FR, ЛАНКУА ДА-
ВІД ФРАНСІС АЛЕН, FR/FR

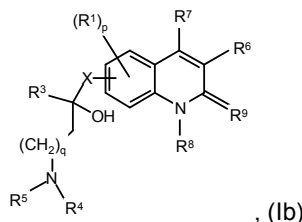
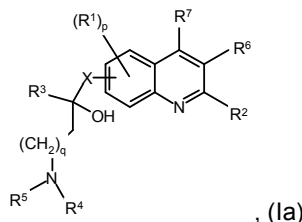
(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., BE

(56) WO 2004/011436 A 05.02.2004

WO 2004/002490 A 08.01.2004

WO 02/056882 A 25.07.2002

US 5 965 572 A 12.10.1999

WOMMACK J B ET AL: "Potential antimalarials.
Some 2-phenyl-6- and -8-quinolinemethanols and 8-
phenyl-4-quinolinemethanols" JOURNAL OF
MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL
SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 12, no. 14, 1971,
pages 1218-1220, XP002079144 ISSN: 0022-2623(57) 1. Сполука загальної формули (Ia) або загаль-
ної формули (Ib)

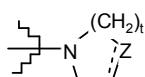
її фармацевтично прийнятні кислотні або основ-
но-адитивні солі, четвертинні аміни, стереохімічно
ізомерні форми, таутомерні форми та N-оксиди,
де:

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

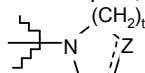
p являє собою ціле число, рівне 1, 2 або 3;

R² являє собою водень; алкіл; гідрокси; тіо; алкіло-
кси, необов'язково заміщений аміногрупою, моно-
або ді(алкіл)аміногрупою або радикалом формули

(13) **C2**(11) **86952**(19) **UA**



, де Z являє собою CH_2 , CH-R^{10} , O, S, N-R^{10} , t являє собою ціле число, рівне 1 або 2, та пунктирна лінія являє собою необов'язковий зв'язок; алкілоксіалкілокси; алкілтіо: моно- або ді(алкіл)аміно, де алкіл може бути необов'язково заміщений одним або двома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з алкілокси, Ar, Het, морфолінілу або 2-окспіролідинілу; Ar; Het або



радикал формули CH_2 , CH-R^{10} , O, S, N-R^{10} ; t являє собою ціле число, рівне 1 або 2; та пунктирна лінія являє собою необов'язковий зв'язок;

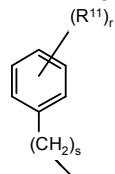
R^3 являє собою алкіл, Ar, Ar-алкіл, Het або Het-алкіл;

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

X являє собою прямий зв'язок або CH_2 ;

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

R^4 та R^5 разом з атомом N, до якого вони приєднані, можуть утворювати радикал, вибраний із групи, що включає піролідиніл, 2H-піроліл, 2-піролініл, 3-піролініл, піроліл, імідазолідиніл, піразолідиніл, 2-імідазолініл, 2-піразолініл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, піперидиніл, піридиніл, піперазиніл, імідазолідиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазиніл, морфолініл та тіоморфолініл, причому кожне з зазначених кілець необов'язково заміщено алкілом, галогеном, галогеналкілом, гідрокси, алкілокси, аміно, моно- або діалкіламіно, алкілтіо, алкілоксіалкілом, алкілтіоалкілом та піримідинілом; R^6 являє собою водень або радикал формули



, де s являє собою ціле число, рівне нулю, 1, 2, 3 або 4; r являє собою ціле число, рівне 1, 2, 3, 4 або 5; та R^{11} являє собою водень, галоген, галогеналкіл, гідрокси, Ar, алкіл, алкілокси, алкілтіо, алкілоксіалкіл, алкілтіоалкіл, Ar-алкіл або ді(Ar)алкіл; або два сусідніх радикали R^{11} разом з фенільним кільцем, до якого вони приєднані, можуть утворювати нафтил;

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

R^8 являє собою водень або алкіл;

R^9 являє собою оксо; або

R^8 та R^9 разом утворюють радикал $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}-$;

R^{10} являє собою водень, алкіл, гідроксил, амінокарбоніл, моно- або ді(алкіл)амінокарбоніл, Ar, Het, алкіл, заміщений одним або двома Het, алкіл, заміщений одним або двома Ar, Het-C(=O)- , Ar-C(=O)- ;

алкіл є лінійним або розгалуженим насиченим вуглеводневим радикалом, що містить 1-6 атомів вуглецю; циклічним насиченим вуглеводневим радикалом, що містить 3-6 атомів вуглецю; або циклічним насиченим вуглеводневим радикалом, що містить 3-6 атомів вуглецю, приєднаним до

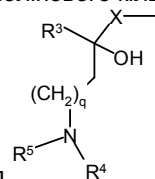
лінійного або розгалуженого насиченого вуглеводневого радикала, що містить 1-6 атомів вуглецю; причому кожен атом вуглецю може бути необов'язково заміщений галогеном, гідрокси, алкілокси або оксо;

Ar є гомоциклом, вибраним із групи, що включає феніл, нафтил, аценафтил, тетрагідронафтил, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними, кожен, із групи, що включає гідрокси, галоген, ціано, нітро, аміно, моно- або діалкіламіно, алкіл, галогеналкіл, алкілокси, галогеналкілокси, карбоксил, алкілокси-карбоніл, алкілкарбоніл, амінокарбоніл, морфолініл та моно- або діалкіламінокарбоніл;

Het є моноциклічним гетероциклом, вибраним із групи, що включає N-феноксипіперидиніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, фураніл, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, триазоліл, ізотіазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл та піридазиніл; або біциклічним гетероциклом, вибраним із групи, що включає хінолініл, ізохінолініл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл, хіноксалініл, індолил, індазоліл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензизоксазоліл, бензотіазоліл, бензізотіазоліл, бензофураніл, бензотієніл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл або бензо[1,3]діоксоліл; причому кожен моноциклічний та біциклічний гетероцикл може бути необов'язково заміщений на атомі вуглецю 1, 2 або 3 замісниками, вибраними з групи, що включає галоген, гідрокси, алкіл або алкілокси;

галоген є замісником, вибраним із групи, що включає фтор, хлор, бром та йод, та

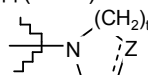
галогеналкіл є лінійним або розгалуженим насиченим вуглеводневим радикалом, що містить 1-6 атомів вуглецю, або циклічним насиченим вуглеводневим радикалом, що містить 3-6 атомів вуглецю, в якому один або декілька атомів вуглецю заміщені одним або декількома атомами галогену; за умови, що, коли R^7 являє собою водень, в положенні 3 хінолінового кільця може також знаходитися радикал



тися радикал

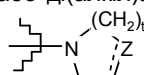
2. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що, коли R^6 не є воднем, R^7 являє собою водень, та, коли R^7 не є воднем, R^6 являє собою водень.

3. Сполука за п.1 або 2, яка **відрізняється** тим, що R^2 являє собою водень; алкіл; алкілокси, необов'язково заміщений аміногрупою, моно- або ді(алкіл)аміногрупою або радикалом формули



, де Z являє собою CH_2 , CH-R^{10} , O, S, N-R^{10} , t являє собою ціле число, рівне 1 або 2, та пунктирна лінія являє собою необов'язковий зв'язок;

моно- або ді(алкіл)аміно; Ar; Het або радикал фо-



рмули CH_2 , CH-R^{10} , O, S, N-R^{10} ; t являє собою ціле число, рівне 1

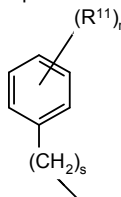
або 2; та пунктирна лінія являє собою необов'язковий зв'язок.

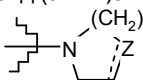
4. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що R^3 являє собою нафтил, феніл або Het, кожний з яких необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, що являють собою галоген або галогеналкіл.

5. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що q дорівнює 1.

6. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що R^4 та R^5 кожен незалежно являє собою водень або алкіл.

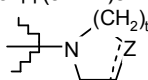
7. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що R^6 являє собою водень або

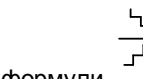


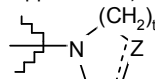
радикал формули , де s являє собою ціле число, рівне нулю або 1; r являє собою ціле число, рівне 1 або 2.

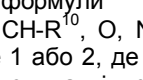
8. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що R^7 являє собою водень або Ag.

9. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що R^1 являє собою водень, галоген, алкіл або Het; R^1 являє собою алкіл, алкілокси, необов'язково заміщений моно- або ді(алкіл)аміногрупою або ради-



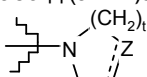
калом формули , де Z являє собою CH_2 , $CH-R^{10}$, O, $N-R^{10}$; t являє собою ціле число, рівне 1 або 2, та R^{10} являє собою водень, алкіл, гідроксил, алкіл, заміщений одним або двома Het, алкіл, заміщений одним або двома Ag, Het-C(=O)-;



Ag; Het; радикал формули , де Z являє собою CH_2 , $CH-R^{10}$, O, $N-R^{10}$; t являє собою ціле число, рівне 1 або 2, де R^{10} являє собою водень, алкіл, гідроксил, алкіл, заміщений одним або двома Het, алкіл, заміщений одним або двома Ag, Het-C(=O)-; R^3 являє собою Ag або Het, кожний з яких необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, що являють собою галоген; R^4 та R^5 кожний являє собою алкіл; R^6 являє собою водень, феніл, бензил або 4-метилбензил; R^7 являє собою водень або феніл; R^8 являє собою водень; R^9 являє собою оксо.

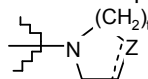
10. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що R^1 являє собою водень, галоген, галогеналкіл, ціано, гідрокси, Ag, Het, алкіл, алкілокси, алкілтіо, алкілоксіалкіл, алкілтіоалкіл, Ar-алкіл або ді(Ar)алкіл; p являє собою ціле число, рівне 1, 2 або 3;

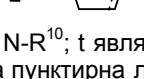
R^2 являє собою водень; алкіл; гідрокси; тіо; алкілокси, необов'язково заміщений аміногрупою, моно- або ді(алкіл)аміногрупою або радикалом формули



, де Z являє собою CH_2 , $CH-R^{10}$, O, S,

$N-R^{10}$, t являє собою ціле число, рівне 1 або 2, та пунктирна лінія являє собою необов'язковий зв'язок; алкілоксіалкілокси; алкілтіо; моно- або ді(алкіл)аміно, де алкіл може бути необов'язково заміщений одним або двома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з алкілокси, Ag, Het, морфолінілу або 2-оксопіролідинілу; Het або ради-



кал формули , де Z являє собою CH_2 , $CH-R^{10}$, O, S, $N-R^{10}$; t являє собою ціле число, рівне 1 або 2; та пунктирна лінія являє собою необов'язковий зв'язок;

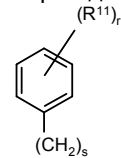
R^3 являє собою алкіл, Ag, Ar-алкіл, Het або Het-алкіл;

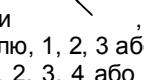
q являє собою ціле число, рівне нулю, 1, 2, 3 або 4;

X являє собою прямий зв'язок;

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

R^4 та R^5 разом з атомом N, до якого вони приєднані, можуть утворювати радикал, вибраний із групи, що включає піролідиніл, 2H-піроліл, 2-піролініл, 3-піролініл, піроліл, імідазолідиніл, піразолідиніл, 2-імідазолініл, 2-піразолініл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, піперидиніл, піридиніл, піперазиніл, імідазолідиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазиніл, морфолініл та тіоморфолініл, причому кожне з зазначених кілець необов'язково заміщене алкілом, галогеном, галогеналкілом, гідрокси, алкілокси, аміно, моно- або діалкіламіно, алкілтіо, алкілоксіалкілом, алкілтіоалкілом та піримідинілом;



R^6 являє собою радикал формули , де s являє собою ціле число, рівне нулю, 1, 2, 3 або 4; r являє собою ціле число, рівне 1, 2, 3, 4 або 5; та R^{11} являє собою водень, галоген, галогеналкіл, гідрокси, Ag, алкіл, алкілокси, алкілтіо, алкілоксіалкіл, алкілтіоалкіл, Ar-алкіл або ді(Ar)алкіл; або два сусідніх радикали R^{11} разом з фенільним кільцем, до якого вони приєднані, можуть утворювати нафтил;

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

R^8 являє собою водень або алкіл;

R^9 являє собою оксо; або

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

R^{10} являє собою водень, алкіл, амінокарбоніл, моно- або ді(алкіл)амінокарбоніл, Ag, Het, алкіл, заміщений одним або двома Het, алкіл, заміщений одним або двома Ag, Het-C(=O)-;

алкіл є лінійним або розгалуженим насиченим вуглеводневим радикалом, що містить 1-6 атомів вуглецю; циклічним насиченим вуглеводневим радикалом, що містить 3-6 атомів вуглецю; або циклічним насиченим вуглеводневим радикалом, що містить 3-6 атомів вуглецю, приєднаним до лінійного або розгалуженого насиченого вуглеводневого радикала, що містить 1-6 атомів вуглецю; причому кожен атом вуглецю може бути необов'яз-

зково заміщений галогеном, гідрокси, алкілокси або оксо;

Ar є гомоциклом, вибраним із групи, що включає феніл, нафтил, аценафтил, тетрагідронафтил, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними, кожен, із групи, що включає гідрокси, галоген, ціано, нітро, аміно, моно- або діалкіламіно, алкіл, галогеналкіл, алкілокси, галогеналкілокси, карбоксил, алкілокси-карбоніл, алкілкарбоніл, амінокарбоніл, морфолініл та моно- або діалкіламінокарбоніл;

Het є моноциклічним гетероциклом, вибраним із групи, що включає N-феноксипіперидиніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, фураніл, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл, ізотiazоліл, триазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл та піридазиніл; або біциклічним гетероциклом, вибраним із групи, що включає хінолініл, хіноксалініл, індоліл, індазоліл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензизоксазоліл, бензотiazоліл, бензізотiazоліл, бензофураніл, бензотієніл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл або бензо[1,3]діоксоліл; причому кожен моноциклічний та біциклічний гетероцикл може бути необов'язково заміщений на атомі вуглецю 1, 2 або 3 замісниками, вибраними з групи, що включає галоген, гідрокси, алкіл або алкілокси;

галоген є замісником, вибраним із групи, що включає фтор, хлор, бром та йод, та галогеналкіл є лінійним або розгалуженим насиченим вуглеводневим радикалом, що містить 1-6 атомів вуглецю, або циклічним насиченим вуглеводневим радикалом, що містить 3-6 атомів вуглецю, в якому один або декілька атомів вуглецю заміщені одним або декількома атомами галогену.

11. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що є сполукою формули (Ia).

12. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що алкіл є лінійним або розгалуженим насиченим вуглеводневим радикалом, що містить 1-6 атомів вуглецю.

13. Застосування сполуки за будь-яким з попередніх пунктів як лікарського засобу.

14. Композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій та як активний інгредієнт терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп.1-12.

15. Застосування сполуки за будь-яким з пп.1-12 для одержання лікарського засобу для лікування мікобактеріального захворювання.

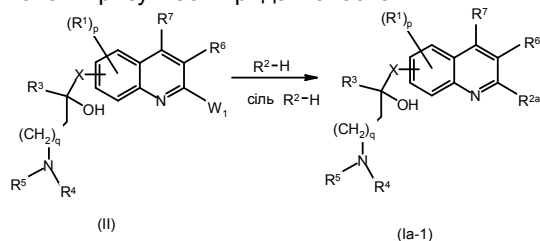
Даний винахід відноситься до нових заміщених похідних хіноліну, придатних для лікування мікобактеріальних захворювань, зокрема, захворювань, викликаних патогенними мікобактеріями, такими як *Mycobacterium tuberculosis* (M), *M.bovis*, *M.avium* та *M.marinum*.

Mycobacterium tuberculosis є збудником туберкульозу (ТБ), важкого та потенційно смертельного інфекційного захворювання, розповсюдженого в усьому світі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я щорічно туберкульозом занедужують більше 8 мільйонів чоловік та щороку від туберкульозу вмирають 2 мільйони чоловік. За

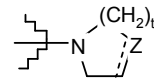
16. Застосування за п.15, яке **відрізняється** тим, що мікобактеріальне захворювання викликане *Mycobacterium tuberculosis*.

17. Спосіб одержання сполуки за п.1, який **відрізняється** тим, що

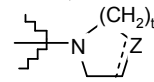
проміжну сполуку формули (II) піддають взаємодії з $H-R^{2a}$ або з придатною сіллю $H-R^{2a}$ необов'язково в присутності придатного розчинника та необов'язково в присутності придатної основи



де W_1 являє собою придатну відхідну групу, R^{2a} являє собою алкокси; радикал формули



, де t та Z мають значення, зазначені в п.1; алкілокси, заміщений радикалом формули



, де t та Z мають значення, зазначені в п.1; моно- або ді(алкіл)аміно, де алкіл може бути необов'язково заміщений одним або двома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з алкілокси, Ar, Het, морфолінілу або 2-оксипіролідинілу; та R^1 , R^3 - R^7 , p, q та X мають значення, зазначені в п.1;

або, при бажанні, сполуки формули (Ia) або (Ib) перетворюють одна в одну шляхом відомих у даній галузі реакцій перетворень та потім, при бажанні, переводять сполуки формули (Ia) або (Ib) у терапевтично активну нетоксичну кислотну-адитивну сіль шляхом обробки кислотою, або в терапевтично активну нетоксичну основно-адитивну сіль шляхом обробки основою, або на-впаки, кислотну-адитивну сіль перетворюють на вільну основу шляхом обробки лугом, або основно-адитивну сіль перетворюють на вільну кислоту шляхом обробки кислотою; та, при бажанні, одержують стереохімічно ізомерні форми, четвертинні аміни, таутомерні форми або N-оксиди.

останнє десятиліття захворюваність туберкульозом виросла в усьому світі на 20%, причому особливо важка ситуація спостерігається в країнах з найбільш низьким рівнем життя. Якщо дана тенденція збережеться, захворюваність туберкульозом збільшиться на 41% протягом наступних двадцяти років. Через п'ятдесять років після введення ефективної хімотерапії ТБ залишається після СНІДу в числі лідируючих інфекцій, що викликають смертність серед дорослого населення у світі. Боротьба з епідемією туберкульозу ускладнюється появою лікарсько стійких штамів та виникненням смертельного симбіозу з ВІЛ. У ВІЛ-позитивних

пацієнтів, інфікованих туберкульозом, імовірність виникнення активної форми туберкульозу в 30 разів вище, ніж у ВІЛ-негативних пацієнтів, при цьому у світі від туберкульозу вмирає кожна третя людина, що страждає від ВІЛ/СНІД.

Існуючі методи лікування туберкульозу включають комбіновану терапію із застосуванням багатьох лікарських засобів. Наприклад, схема лікування, рекомендована Службою суспільної охорони здоров'я США, включає комбіноване введення ізоніазиду, рифампіцину та піразинаміду протягом двох місяців, з наступним введенням тільки ізоніазиду та рифампіцину протягом наступних чотирьох місяців. ВІЛ-інфіковані пацієнти продовжують приймати зазначені лікарські засоби протягом ще семи місяців. При лікуванні пацієнтів, інфікованих лікарсько стійкими штамми *M.tuberculosis*, комбінована терапія вищевказаними лікарськими засобами доповнюється такими засобами, як етамбутол, стрептоміцин, канаміцин, амікацин, капреоміцин, етіонамід, цикloserин, ципрофоксацин та офлоксацин. Не існує такого лікарського засобу, який забезпечував би ефективне клінічне лікування туберкульозу, або будь-якої комбінації лікарських засобів, що дозволила б скоротити шестимісячний курс лікування.

В медицині існує насуцна потреба в нових лікарських засобах, що дозволили б поліпшити застосовувані в даний час методи лікування завдяки створенню схем лікування, що полегшують дотримання режиму лікування як хворим, так і лікуючим лікарем. Менш тривалі схеми лікування, що не потребують строгого нагляду, найкраще відповідають досягненню поставленої мети. Найбільш сприятливий вплив лікування здійснює в перші 2 місяці, протягом інтенсивної або бактерицидної фази, коли пацієнт приймає чотири лікарських засоби; у даний період значно зменшується бактеріальне навантаження, та пацієнти перестають бути заразними. Наступне лікування протягом 4-6 місяців, або так названа фаза стерилізації, необхідна для знищення бацил, що залишилися, та мінімізації імовірності рецидиву. Надзвичайно корисним був би сильнодіючий стерилізуючий лікарський засіб, що дозволило б скоротити курс лікування до 2 місяців або менше. Крім того, необхідні лікарські засоби, що полегшують режим лікування завдяки здійсненню менш строгого нагляду. Зовсім очевидно, що сполука, що дозволила б скоротити тривалість лікування та частоту введення лікарського засобу, була б особливо корисною.

Епідемічне поширення туберкульозу ускладнюється усе більш частою появою лікарсько стійких штамів або MDR-ТБ. До чотирьох відсотків усіх випадків захворювання туберкульозом у світі обумовлене MDR-ТБ, тобто штамми, стійкими до найбільш ефективних лікарських засобів, що призначаються під час основного курсу лікування, здійснюваного чотирма лікарськими засобами, а саме до ізоніазиду та рифампіну. При відсутності лікування MDR-ТБ є смертельним захворюванням, при цьому дане захворювання не можна ефективно лікувати стандартними методами, тому лікування проводять "допоміжними" лікарськими засобами протягом періоду часу до 2 років. Такі

лікарські засоби часто є токсичними, дорогими та малоефективними. За відсутності ефективного лікування пацієнти, інфіковані MDR-ТБ, залишаються переносниками захворювання, заражаючи інших людей штамми MDR-ТБ. У медицині існує насуцна потреба в новому лікарському засобі з новим механізмом дії, що мав би активність проти штамів MDR.

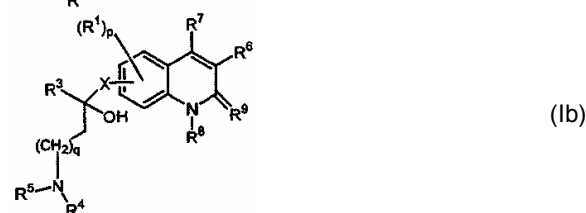
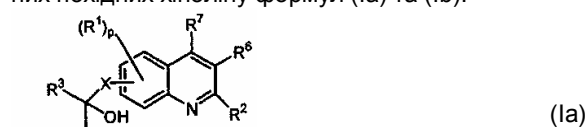
Термін "лікарсько стійкий", як використовується в даній заявці, добре зрозумілий фахівцю в галузі мікробіології. Лікарсько стійкою мікобактерією є така мікобактерія, що не піддається впливу, щонайменше, одного раніше відомого ефективного лікарського засобу; яка здатна витримувати антибіотичну дію, щонайменше, одного раніше відомого ефективного лікарського засобу. Лікарсько стійкий штам може передавати виниклу стійкість своєму потомству. Зазначена стійкість може бути наслідком довільних генетичних мутацій у бактеріальній клітині, що змінюють її чутливість до одного або декількох лікарських засобів.

MDR-туберкульоз є специфічною формою лікарсько стійкого туберкульозу, що виникає внаслідок появи бактерії, стійкої, щонайменше, до ізоніазиду та рифампіцину (при наявності або відсутності стійкості до інших лікарських засобів), що у даний час є двома найбільш сильнодіючими лікарськими засобами проти туберкульозу.

Метою даного винаходу є одержання нових сполук, зокрема, заміщених похідних хіноліну, що здатні інгібувати ріст мікобактерій, включаючи лікарсько стійкі мікобактерії, та тому придатні для лікування мікобактеріальних захворювань, зокрема, захворювань, викликаних патогенними мікобактеріями, такими як *Mycobacterium tuberculosis*, *M.bovis*, *M.avium*, *M.smegmatis* та *M.marinum*.

Заміщені хіноліни описані в [патенті США №5965572] (Сполучені Штати Америки) для лікування інфекцій, стійких до антибіотиків, та в [WO 00/34265] для інгібування росту бактеріальних мікроорганізмів. У публікації [WO 2004/011436] описані похідні хіноліну як антимікобактеріальні засоби.

Даний винахід відноситься до нових заміщених похідних хіноліну формул (Ia) та (Ib).

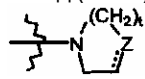


їх фармацевтично прийнятних кислотно- або основно-адитивних солей, четвиртинних амінів, стереохімічно ізомерних форм, таутомерних форм та N-оксидів, де:

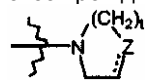
R^1 означає водень, галоген, галогеналкіл, ціано, гідрокси, Ar, Het, алкіл, алкілокси, алкілтіо, алкілоксіалкіл, алкілтіоалкіл, Ar-алкіл або ді(Ar)алкіл;

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

R^2 означає водень; алкіл; гідрокси; тіо; алкілокси, необов'язково заміщений аміногрупою, моно- або ді(алкіл)аміногрупою або радикалом формули



, де Z означає CH_2 , $CH-R^{10}$, O, S, N- R^{10} , t означає ціле число, рівне 1 або 2, та пунктирна лінія означає необов'язковий зв'язок; алкілоксіалкілокси; алкілтіо; моно- або ді(алкіл)аміно, де алкіл може бути необов'язково заміщений одним або двома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з алкілокси, Ar, Het, морфолінілу або 2-окспіролідинілу; Ar; Het або радикал формули



, де Z означає CH_2 , $CH-R^{10}$, O, S, N- R^{10} , t означає ціле число, рівне 1 або 2, та пунктирна лінія означає необов'язковий зв'язок;

R^3 означає алкіл, Ar, Ar-алкіл, Het або Het-алкіл;

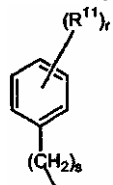
q означає ціле число, рівне нулю, 1, 2, 3 або 4;

X означає прямий зв'язок або CH_2 ;

R^4 та R^5 кожен незалежно означає водень, алкіл або бензил; або

R^4 та R^5 разом з атомом N, до якого вони приєднані, можуть утворювати радикал, вибраний із групи, що включає піролідиніл, 2H-піроліл, 2-піролініл, 3-піролініл, піроліл, імідазолідиніл, піразолідиніл, 2-імідазолініл, 2-піразолініл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, піперидиніл, піридиніл, піперазиніл, імідазолідиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазиніл, морфолініл та тіоморфолініл, причому кожне із зазначених кілець необов'язково заміщено алкілом, галогеном, галогеналкілом, гідрокси, алкілокси, аміно, моно- або діалкіламіно, алкілтіо, алкіл оксіалкіл ом, алкілтіоалкілом та піримідинілом;

R^6 означає водень або радикал формули



, де s означає ціле число, рівне нулю, 1, 2, 3 або 4; r означає ціле число, рівне 1, 2, 3, 4 або 5; та R^{11} означає водень, галоген, галогеналкіл, гідрокси, Ar, алкіл, алкілокси, алкілтіо, алкілоксіалкіл, алкілтіоалкіл, Ar-алкіл або ді(Ar)алкіл; або два сусідніх радикали R^{11} разом з фенільним кільцем, до якого вони приєднані, можуть утворювати нафтил;

R^7 означає водень, алкіл, Ar або Het;

R^8 означає водень або алкіл;

R^9 означає оксо; або

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

R^{10} означає водень, алкіл, гідроксил, амінокарбоніл, моно- або ді(алкіл)амінокарбоніл, Ar, Het, алкіл, заміщений одним або двома Het, алкіл, за-

міщений одним або двома Ar, Het-C(=O)-, Ar-C(=O)-;

алкіл є лінійним або розгалуженим насиченим вуглеводневим радикалом, що містить 1 - 6 атомів вуглецю; циклічним насиченим вуглеводневим радикалом, що містить 3-6 атомів вуглецю; або циклічним насиченим вуглеводневим радикалом, що містить 3-6 атомів вуглецю, приєднаним до лінійного або розгалуженого насиченого вуглеводневого радикалу, що містить 1-6 атомів вуглецю; причому кожен атом вуглецю може бути необов'язково заміщений галогеном, гідрокси, алкілокси або оксо;

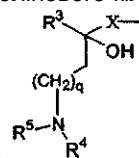
Ar є гомоциклом, вибраним із групи, що включає феніл, нафтил, аценафтил, тетрагідронафтил, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, кожен незалежно вибраними із групи, що включає гідрокси, галоген, ціано, нітро, аміно, моно- або діалкіламіно, алкіл, галогеналкіл, алкілокси, галогеналкілокси, карбоксил, алкілоксикарбоніл, алкілкарбоніл, амінокарбоніл, морфолініл та моно- або діалкіламінокарбоніл;

Het є моноциклічним гетероциклом, вибраним із групи, що включає N-феноксипіперидиніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, фураніл, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, триазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл та піридазиніл; або біциклічним гетероциклом, вибраним із групи, що включає хінолініл, ізохінолініл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл, хіноксалініл, індолил, індазоліл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензизоксазоліл, бензотіазоліл, бензізотіазоліл, бензофураніл, бензотієніл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл або бензо[1,3]діоксоліл; причому кожен моноциклічний та біциклічний гетероцикл може бути необов'язково заміщений на атомі вуглецю 1, 2 або 3 замісниками, вибраними з групи, що включає галоген, гідрокси, алкіл або алкілокси;

галоген є замісником, вибраним із групи, що включає фтор, хлор, бром та йод, та

галогеналкіл є лінійним або розгалуженим насиченим вуглеводневим радикалом, що містить 1-6 атомів вуглецю, або циклічним насиченим вуглеводневим радикалом, що містить 3-6 атомів вуглецю, в якому один або декілька атомів вуглецю заміщених одним або декількома атомами галогену;

за умови, що, коли R^7 означає водень, в положенні 3 хінолінового кільця може також знаходити-



ся радикал

Сполуки формул (Ia) та (Ib) взаємозалежні одна з одною у тому відношенні, що, наприклад, сполука формули (Ib), в якій R^9 означає оксо, є таутомерним еквівалентом сполуки формули (Ia), в якій R^2 означає гідрокси (кето-енольна таутомерія).

Як використовується в даній заявці, алкіл є лінійним або розгалуженим насиченим вуглеводневим радикалом, що містить 1-6 атомів вуглецю; циклічним насиченим вуглеводневим радикалом, що містить 3-6 атомів вуглецю; або циклічним на-

сиченим вуглеводневим радикалом, що містить 3-6 атомів вуглецю, що приєднаний до лінійного або розгалуженого насиченого вуглеводневого радикалу, що містить 1-6 атомів вуглецю; причому кожен атом вуглецю може бути необов'язково заміщений галогеном, гідрокси, алкілокси або оксо. Алкіл переважно є метилом, етилом або циклогексилметилом.

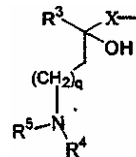
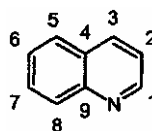
C₁₋₆алкіл у вигляді групи або частини групи є лінійним або розгалуженим насиченим вуглеводневим радикалом, що містить 1-6 атомів вуглецю, таким як метил, етил, бутил, пентил, гексил, 2-метилбутил тощо.

Відповідно до визначення, як використовується в даній заявці, Ar є гомоциклом, вибраним із групи, що включає феніл, нафтил, аценафтил, тетрагідронафтил, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними, кожен, із групи, що включає гідрокси, галоген, ціано, нітро, аміно, моно- або діалкіламіно, алкіл, галогеналкіл, алкілокси, галогеналкілокси, карбоксил, алкілоксикарбоніл, амінокарбоніл, морфолініл та моно- або діалкіламінокарбоніл. Ar переважно означає нафтил або феніл, кожний з яких необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, вибраними з галогену або алкілу, переважно галогену.

Відповідно до визначення, як використовується в даній заявці, Het є моноциклічним гетероциклом, вибраним із групи, що включає N-феноксипіперидиніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, фураніл, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл, ізотіазоліл, триазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл та піридазиніл; або біциклічним гетероциклом, вибраним із групи, що включає хінолініл, ізохінолініл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл, хіноксалініл, індоліл, індазоліл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензизоксазоліл, бензотіазоліл, бензізотіазоліл, бензофураніл, бензотієніл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл або бензо[1,3]діоксоліл; причому кожен моноциклічний та біциклічний гетероцикл може бути необов'язково заміщений на атомі вуглецю 1, 2 або 3 замісниками, вибраними з групи, що включає галоген, гідрокси, алкіл або алкілокси. Het переважно означає тієніл, фураніл, імідазоліл, піридиніл, триазоліл, бензо[1,3]діоксоліл, індазоліл, ізохінолініл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл, бензофураніл.

Відповідно до визначення, як використовується в даній заявці, галоген є замісником, вибраним із групи, що включає фтор, хлор, бром та йод, та галогеналкіл є лінійним або розгалуженим насиченим вуглеводневим радикалом, що містить 1-6 атомів вуглецю, або циклічним насиченим вуглеводневим радикалом, що містить 3-6 атомів вуглецю, в якому один або декілька атомів вуглецю заміщені одним або декількома атомами галогену. Галоген переважно є бромом, фтором або хлором, та галогеналкіл переважно є трифторметилом.

Відповідно до визначення, як використовується в даній заявці, хінолінове кільце сполук формули (Ia) або (Ib) має нижченаведену нумерацію:



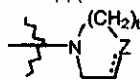
Радикал може знаходитися в будь-якому підходящому положенні хінолінової частини.

Як використовується в даній заявці, у визначення терміну "сполуки формули (Ia) або (Ib)" входять також їх N-оксиди, солі, четвертинні аміни, таутомерні форми та стереохімічно ізомерні форми. Особливий інтерес представляють стереохімічно чисті сполуки формули (Ia) або (Ib).

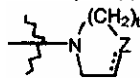
Цікавий варіант здійснення даного винаходу відноситься до сполук формули (Ia) або (Ib), їх фармацевтично прийнятних кислотно- або основно-адитивних солей, стереохімічно ізомерних форм, таутомерних форм та N-оксидів, де:

R¹ означає водень, галоген, галогеналкіл, ціано, гідрокси, Ar, Het, алкіл, алкілокси, алкілтіо, алкілоксіалкіл, алкілтіоалкіл, Ar-алкіл або ді(Ar)алкіл; r означає ціле число, рівне 1, 2 або 3;

R² означає водень; алкіл; гідрокси; тіо; алкілокси, необов'язково заміщений аміногрупою, моно- або ді(алкіл)аміногрупою або радикалом формули



, де Z означає CH₂, CH-R¹⁰, O, S, N-R¹⁰, t означає ціле число, рівне 1 або 2, та пунктирна лінія означає необов'язковий зв'язок; алкілоксіалкілокси; алкілтіо; моно- або ді(алкіл)аміно, де алкіл може бути необов'язково заміщений одним або двома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з алкілокси, Ar, Het, морфолінілу або 2-оксопіролідінілу; Het або радикал формули



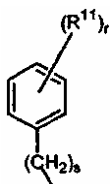
, де Z означає CH₂, CH-R¹⁰, O, S, N-R¹⁰; t означає ціле число, рівне 1 або 2; та пунктирна лінія означає необов'язковий зв'язок;

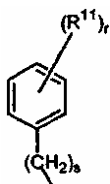
R³ означає алкіл, Ar, Ar-алкіл, Het або Het-алкіл;

q означає ціле число, рівне нулю, 1, 2, 3 або 4; X означає прямий зв'язок;

R⁴ та R⁵ кожен незалежно означає водень, алкіл або бензил; або

R⁴ та R⁵ разом з атомом N, до якого вони приєднані, можуть утворювати радикал, вибраний із групи, що включає піролідініл, 2H-піроліл, 2-піролініл, 3-піролініл, піроліл, імідазолідиніл, піразолідиніл, 2-піразолініл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, піперидиніл, піридиніл, піперазиніл, імідазолідиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазиніл, морфолініл та тіоморфолініл, причому кожне з зазначених кілець необов'язково заміщено алкілом, галогеном, галогеналкілом, гідрокси, алкілокси, аміно, моно- або діалкіламіно, алкілтіо, алкілоксіалкілом, алкілтіоалкілом та піримідинілом;



R^6 означає радикал формули , де s означає ціле число, рівне нулю, 1, 2, 3 або 4; r означає ціле число, рівне 1, 2, 3, 4 або 5; та R^{11} означає водень, галоген, галогеналкіл, гідрокси, Ag, алкіл, алкілокси, алкілтіо, алкілоксіалкіл, алкілтіоалкіл, Ag-алкіл або ді(Ag)алкіл; або два сусідніх радикали R^{11} разом з фенільним кільцем, до якого вони приєднані, можуть утворювати нафтил;

R^7 означає водень, алкіл, Ag або Het;

R^8 означає водень або алкіл;

R^9 означає оксо; або

R^8 та R^9 разом утворюють радикал

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}-$;

R^{10} означає водень, алкіл, амінокарбоніл, моно- або ді(алкіл)амінокарбоніл, Ag, Het, алкіл, заміщений одним або двома Het, алкіл, заміщений одним або двома Ag, Het-C(O)-;

алкіл є лінійним або розгалуженим насиченим вуглеводневим радикалом, що містить 1-6 атомів вуглецю; циклічним насиченим вуглеводневим радикалом, що містить 3-6 атомів вуглецю; або циклічним насиченим вуглеводневим радикалом, що містить 3-6 атомів вуглецю, приєднаним до лінійного або розгалуженого насиченого вуглеводневого радикалу, що містить 1-6 атомів вуглецю; причому кожен атом вуглецю може бути необов'язково заміщений галогеном, гідрокси, алкілокси або оксо;

Ag є гомоциклом, вибраним із групи, що включає "феніл, нафтил, аценафтил, тетрагідронафтил, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними, кожен, із групи, що включає гідрокси, галоген, ціано, нітро, аміно, моно- або діалкіламіно, алкіл, галогеналкіл, алкілокси, галогеналкілокси, карбоксил, алкілокси-карбоніл, алкілкарбоніл, амінокарбоніл, морфолініл та моно- або діалкіламінокарбоніл;

Het є моноциклічним гетероциклом, вибраним із групи, що включає N-феноксипіперидиніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, фураніл, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл, ізотiazоліл, триазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл та піридазиніл; або біциклічним гетероциклом, вибраним із групи, що включає хінолініл, хіноксалініл, індоліл, індазоліл, бензимидазоліл, бензоксазоліл, бензизоксазоліл, бензотіазоліл, бензізотіазоліл, бензофураніл, бензотієніл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл або бензо[1,3]діоксоліл; причому кожен моноциклічний та біциклічний гетероцикл може бути необов'язково заміщений на атомі вуглецю 1, 2 або 3 замісниками, вибраними з групи, що включає галоген, гідрокси, алкіл або алкілокси;

галоген є замісником, вибраним із групи, що включає фтор, хлор, бром та йод, та

галогеналкіл є лінійним або розгалуженим насиченим вуглеводневим радикалом, що містить 1-6 атомів вуглецю, або циклічним насиченим вуглеводневим радикалом, що містить 3-6 атомів вугле-

цю, в якому один або декілька атомів вуглецю заміщені одним або декількома атомами галогену.

R^{11} переважно означає водень, галоген, галогеналкіл, гідрокси, Ag, алкіл, алкілокси, алкілтіо, алкілоксіалкіл, алкілтіоалкіл, Ag-алкіл або ді(Ag)алкіл.

Коли R^6 не є воднем, R^7 переважно означає водень, та коли R^7 не є воднем, R^6 переважно означає водень.

Переважно, R^6 не є воднем, та R^7 означає водень.

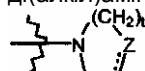
Переважно, R^7 не є воднем, та R^6 означає водень.

Переважно, даний винахід відноситься до сполук формул (Ia) та (Ib), де:

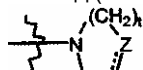
R^1 означає водень, галоген, ціано, Ag, Het, алкіл та алкілокси;

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

R^2 означає водень; алкіл; гідрокси; алкілокси, необов'язково заміщений аміногрупою, моно- або ді(алкіл)аміногрупою або радикалом формули



, де Z означає CH_2 , $\text{CH}-R^{10}$, O, S, N- R^{10} , t означає ціле число, рівне 1 або 2, та пунктирна лінія означає необов'язковий зв'язок; алкілоксіалкілокси; алкілтіо; моно- або ді(алкіл)аміно; Ag;

Het або радикал формули , де Z означає CH_2 , $\text{CH}-R^{10}$, O, S, N- R^{10} , t означає ціле число, рівне 1 або 2; та пунктирна лінія означає необов'язковий зв'язок;

R^3 означає алкіл, Ag, Ag-алкіл або Het;

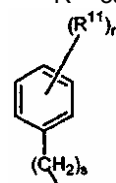
q означає ціле число, рівне нулю, 1, 2 або 3;

X означає прямий зв'язок або CH_2 ;

R^4 та R^5 кожен незалежно означає водень, алкіл або бензил; або

R^4 та R^5 разом з атомом N, до якого вони приєднані, можуть утворювати радикал, вибраний із групи, що включає піролідиніл, імідазоліл, триазоліл, піперидиніл, піперазиніл, піразиніл, морфолініл та тіоморфолініл, необов'язково заміщені алкілом або піримідинілом;

R^6 означає водень або радикал формули



, де s означає ціле число, рівне нулю, 1, 2, 3 або 4; r означає ціле число, рівне 1, 2, 3, 4 або 5; та R^{11} означає водень, галоген або алкіл; або два сусідніх радикали R^{11} разом з фенільним кільцем, до якого вони приєднані, можуть утворювати нафтил; R^{11} переважно означає водень, галоген або алкіл;

g означає ціле число, рівне 1;

R^7 означає водень або Ag;

R^8 означає водень або алкіл;

R^9 означає оксо; або

R^8 та R^9 разом утворюють радикал

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}-$;

алкіл є лінійним або розгалуженим насиченим вуглеводневим радикалом, що містить 1-6 атомів

вуглецю; циклічним насиченим вуглеводневим радикалом, що містить 3-6 атомів вуглецю; або циклічним насиченим вуглеводневим радикалом, що містить 3-6 атомів вуглецю, приєднаним до лінійного або розгалуженого насиченого вуглеводневого радикалу, що містить 1-6 атомів вуглецю; причому кожен атом вуглецю може бути необов'язково заміщений галогеном або гідрокси;

Ar є гомоциклом, вибраним із групи, що включає феніл, нафтил, аценафтил, тетрагідронафтил, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними, кожен, із групи, що включає галоген, галогеналкіл, ціано, алкілокси та морфолініл;

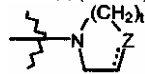
Het є моноциклічним гетероциклом, вибраним із групи, що включає N-феноксипіперидиніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, фураніл, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, триазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл та піридазиніл; або біциклічним гетероциклом, вибраним із групи, що включає хінолініл, ізохінолініл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл, хіноксалініл, індоліл, індазоліл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензизоксазоліл, бензотіазоліл, бензізотіазоліл, бензофураніл, бензотієніл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл або бензо[1,3]діоксоліл; причому кожен моноциклічний та біциклічний гетероцикл може бути необов'язково заміщений на атомі вуглецю 1, 2 або 3 замісниками, вибраними з групи, що включає галоген, гідрокси, алкіл або алкілокси;

галоген є замісником, вибраним із групи, що включає фтор, хлор та бром.

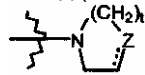
В сполуках формул (Ia) та (Ib) R^1 переважно означає водень, галоген, Ar, Het, алкіл або алкілокси. Більш переважно R^1 означає водень, галоген, алкіл або Het. Ще більш переважно R^1 означає водень, галоген або Het. Найбільш переважно R^1 означає галоген, зокрема, бром.

r переважно дорівнює 1.

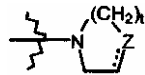
R^2 переважно означає водень; алкіл; алкілокси, необов'язково заміщений аміногрупою, моно- або ді(алкіл)аміногрупою або радикалом формули



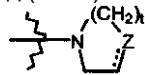
, де Z означає CH_2 , CH-R^{10} , O, S, N-R^{10} , t означає ціле число, рівне 1 або 2, та пунктирна лінія означає необов'язковий зв'язок; моно- або ді(алкіл)аміно; Ar; Het або радикал формули



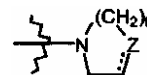
, де Z означає CH_2 , CH-R^{10} , O, S, N-R^{10} ; t означає ціле число, рівне 1 або 2; та пунктирна лінія означає необов'язковий зв'язок. Більш переважно R^2 означає алкілокси, Het, Ar, алкіл, моно- або ді(алкіл)аміно, радикал формули



, де Z означає CH_2 , CH-R^{10} , O, N-R^{10} ; t означає ціле число, рівне 1 або 2; алкілокси, заміщений аміногрупою, моно- або ді(алкіл)аміногрупою або радикалом формули



, де Z означає CH_2 , CH-R^{10} , O, N-R^{10} та t означає ціле число, рівне 1 або 2. Найбільш переважно R^2 означає алкілокси, наприклад, ме-



тилокси; Het або радикал формули ---N---(CH2)t---Z , де Z означає CH_2 , CH-R^1 , O, N-R^1 та t означає ціле число, рівне 1 або 2.

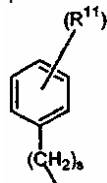
R^3 переважно означає нафтил, феніл або Het, кожний з яких необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, що переважно є галогеном або галогеналкілом, найбільш переважно галогеном. Більш переважно R^3 означає нафтил, феніл, 3,5-дигалогенфеніл, 1,6-дигалогенфеніл, тієніл, фураніл, бензофураніл, піридил. Найбільш переважно R^3 є необов'язково заміщеним фенілом, наприклад, 3,5-дигалогенфенілом або нафтилом.

q переважно дорівнює нулю, 1 або 2. Більш переважно q дорівнює 1.

R^4 та R^5 переважно кожен незалежно означає водень або алкіл, більш переважно водень, метил або етил, найбільш переважно метил.

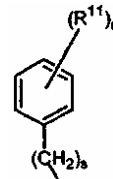
R^4 та R^5 разом з атомом N, до якого вони приєднані, переважно утворюють радикал, вибраний із групи, що включає імідазоліл, триазоліл, піперидиніл, піперазиніл та тіоморфолініл, необов'язково заміщений алкілом, галогеном, галогеналкілом, гідрокси, алкілокси, алкілтіо, алкілоксиалкілом або алкілтіоалкілом, переважно заміщеним алкілом, найбільш переважно заміщеним метилом або етилом.

R^6 переважно означає водень або радикал



формули $\text{---C6H4---(R}^{11}\text{)}_s\text{---(CH2)s}$, де s означає ціле число, рівне нулю, 1 або 2, переважно нулю або 1; r означає ціле число, рівне 1 або 2, переважно 1; та R^{11} означає водень, галоген або алкіл, переважно водень або алкіл.

Більш переважно R^6 означає радикал форму-



ли $\text{---C6H4---(R}^{11}\text{)}_s\text{---(CH2)s}$. Найбільш переважно R^6 означає бензил або феніл. Переважно r дорівнює 1, та R^{11} означає водень.

R^7 переважно означає водень, алкіл або Ar. Більш переважно водень або Ar, зокрема, водень або феніл. Найбільш переважно R^7 означає водень.

В сполуках тільки формули (Ib) R^8 переважно означає алкіл або водень, переважно водень, та R^9 означає кисень.

R^{10} переважно означає водень, алкіл, гідроксил, алкіл, заміщений одним або двома Het, алкіл, заміщений одним або двома Ar, Het-C(=O)- . Найбільш переважно R^{10} означає гідроксил, Het, алкіл, заміщений одним Het, алкіл, заміщений одним Ar.

Сполуки за даним винаходом переважно є сполуками формули (Ia), їх фармацевтично прийнятними кислотно- або основно-адитивними соля-

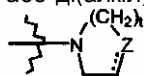
ми, четвертинними амінами, стереохімічно ізомерними формами, таутомерними формами та N-оксидами.

X переважно означає прямий зв'язок.

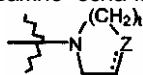
X переважно означає CH_2 .

Цікаву групу сполук складають сполуки формули (Ia) або (Ib), переважно формули (Ia), їх фармацевтично прийнятні кислотні або основно-адитивні солі, четвертинні аміни, стереохімічно ізомерні форми, таутомерні форми та N-оксиди, в яких R^1 означає водень, галоген, Ar, алкіл або алкілокси; $p=1$; R^2 означає водень, алкілокси або алкілтіо. R^3 означає нафтил, феніл або тієніл, кожний з яких необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, вибраними з групи, що включає галоген та галогеналкіл; $q=0, 1, 2$ або 3 ; R^4 та R^5 кожен незалежно означає водень або алкіл, або R^4 та R^5 разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють радикал, вибраний з групи, що включає імідазоліл, триазоліл, піперидиніл, піперазиніл та тіоморфолініл; R^6 означає водень, алкіл або галоген; r дорівнює 1 та R^7 означає водень.

Крім того, цікаву групу сполук складають сполуки формули (Ia) або (Ib), переважно формули (Ia), їх фармацевтично прийнятні кислотні або основно-адитивні солі, четвертинні аміни, стереохімічно ізомерні форми, таутомерні форми та N-оксиди, в яких R^1 означає водень, галоген, алкіл або Het, що переважно є піридил; R^2 означає алкіл, алкілокси, необов'язково заміщений моно- або ді(алкіл)аміногрупою або радикалом формули

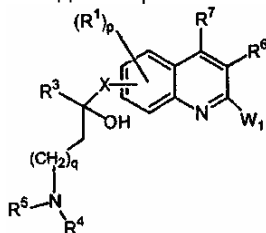


, де Z означає CH_2 , CH-R^{10} , O, N-R^{10} , переважно Z означає CH_2 , t означає ціле число, рівне 1 або 2, та R^{10} означає водень, алкіл, гідроксил, алкіл, заміщений одним або двома Het, алкіл, заміщений одним або двома Ar, Het-C(=O)-, R^{10} переважно означає водень; Ar; Het; радикал



формули , де Z означає CH_2 , CH-R^{10} , O, N-R^{10} , t означає ціле число, рівне 1 або 2, де R^{10} означає водень, алкіл, гідроксил, алкіл, заміщений одним або двома Het, алкіл, заміщений одним або двома Ar, Het-C(=O)-; R^3 означає Ar, переважно феніл, нафтил або Het, переважно тієніл, фураніл, піридил, бензофураніл, причому кожен Ar або Het необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, якими переважно є галоген; R^4 та R^5 означають, кожний, алкіл, переважно метил; R^6 означає водень, феніл, бензил або 4-метилбензил; R^7 означає водень або феніл; R^8 означає водень; R^9 означає оксо.

Цікавими проміжними сполуками за даним винаходом є проміжні сполуки формули



(II)

де W_1 означає підходящу групу, що відходить, таку як, наприклад, галоген, зокрема, хлор, бром тощо, та де R^1 , R-R^2 , X, q та r мають зазначені вище значення.

У визначення фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей входять терапевтично активні нетоксичні кислотні-адитивні солі, що можуть бути утворені сполуками формули (Ia) або (Ib). Зазначені кислотні-адитивні солі можуть бути отримані шляхом обробки основи сполук формули (Ia) або (Ib) відповідними кислотами, наприклад, неорганічними кислотами, такими як галогенводневі кислоти, зокрема, хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота та фосфорна кислота; органічними кислотами, такими як, 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), що містять кислотні протони, можна також перетворити на фармацевтично активні нетоксичні основно-адитивні солі шляхом обробки відповідними органічними та неорганічними основами. Відповідні основні солі включають, наприклад, солі амонію, солі лужних та лужноземельних металів, зокрема, солі літію, натрію, калію, магнію та кальцію, солі з органічними основами, наприклад, солі бензатину, N-метил-D-глюкаміну, гібраміну, та солі з амінокислотами, наприклад, аргініном та лізином.

Зазначені кислотні та основно-адитивні солі можуть бути перетворені на вільні форми шляхом обробки відповідною основою або кислотою.

Термін "адитивна сіль", як використовується в даній заявці, включає також сольвати, що можуть утворювати сполуки формули (Ia) або (Ib), а також їх солі. Такими сольватами є, наприклад, гідрати та алкоголяти.

Термін "четвертинний амін", як використовується в даній заявці, означає солі четвертинного амонію, що можуть утворювати сполуки формули (Ia) або (Ib) в результаті взаємодії основного атома азоту сполуки формули (Ia) або (Ib) з відповідним кватернізуючим агентом, таким як, наприклад, необов'язково заміщений алкілгалогенід, арилгалогенід або арилалкілгалогенід, зокрема, метилйодид або бензилйодид. Можуть бути також використані інші реагенти з групами, що добре відходять, такі як алкілтрифторметансульфонати, алкілметансульфонати та алкіл-п-толуолсульфонати. Четвертинний амін містить позитивно заряджений атом азоту. Фармацевтично прийнятні протиіони включають хлор, бром, йод, трифторацетат та ацетат. Вибраний протиіон може бути введений за допомогою іонообмінних смол.

Термін "стереохімічно ізомерні форми", як використовується в даній заявці, включає всі можливі

ві ізомерні форми, які можуть мати сполуки формули (Ia) або (Ib). За винятком особливо обговорених випадків, хімічне позначення сполук включає суміш всіх можливих стереохімічно ізомерних форм, причому зазначені суміші містять всі діастереомери та енантіомери основної молекулярної структури. Зокрема, стереогенні центри можуть мати R- або S-конфігурацію; замісники в двовалентних циклічних (частково) насичених радикалах можуть мати цис- або транс-конфігурацію. Стереохімічно ізомерні форми сполук формули (Ia) або (Ib) входять в межі даного винаходу.

Відповідно до правил номенклатури CAS, при наявності в молекулі двох стереогенних центрів відомої абсолютної конфігурації, позначення R або S привласнюється (на основі правила послідовності Кана-Інгольда-Прелога) хіральному центру з найменшим номером, що є базовим центром. Конфігурацію другого стереогенного центру позначають, використовуючи відносні позначення $[R^*, R^*]$ або $[R^*, S^*]$, де R^* завжди є базовим центром, $[R^*, R^*]$ позначає центри з однаковою хіральністю та $[R^*, S^*]$ позначає центри з різною хіральністю. Наприклад, якщо хіральний центр із найменшим номером в молекулі має S-конфігурацію та другий центр має R-конфігурацію, стерео позначення повинне бути позначене як S- $[R^*, S^*]$. При використанні символів "α" та "β": положення замісника з найвищим пріоритетом у асиметричного атома вуглецю в кільцевій системі з найменшим номером у кільці завжди умовно вважається «α» положенням середньої площини, обумовленою кільцевою системою. Положення замісника з найвищим пріоритетом у іншого асиметричного атома вуглецю в кільцевій системі щодо положення замісника з найвищим пріоритетом у базового атома позначається символом «α», якщо він знаходиться з тієї ж сторони середньої площини, обумовленою кільцевою системою, або символом "β", якщо він знаходиться з іншої сторони середньої площини, обумовленою кільцевою системою.

Сполуки формули (Ia) та (Ib) та деякі проміжні сполуки без виключень мають, щонайменше, один стереогенний центр в своїй структурі, що дозволяє одержати, щонайменше, 2 стереохімічно різні структури.

Сполуки формули (Ia) або (Ib), одержані за допомогою описаних нижче способів, можуть бути синтезовані у формі рацемічних сумішей енантіомерів, що можуть бути відділені друг від друга наступними методами розділення, відомими в даній галузі техніки. Рацемічні сполуки формули (Ia) або (Ib) можуть бути перетворені у відповідні діастереомерні солі шляхом взаємодії з підходящою хіральною кислотою. Зазначені діастереомерні солі потім розділяють, наприклад, шляхом селективної або фракційної кристалізації та за допомогою лугу виділяють з них енантіомери. Альтернативний метод 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 відповідних вихідних речовин, за умови що реакція відбувається

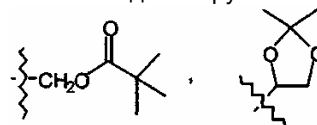
стереоспецифічно Переважно, якщо бажаним є визначений стереоізомер, зазначену сполуку синтезують стереоспецифічними способами одержання. У подібних способах переважно будуть використовуватися енантіомерно чисті вихідні речовини.

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

N-оксиди сполук формули (Ia) або (Ib) включають такі сполуки формули (Ia) або (Ib), в яких один або декілька атомів азоту окиснені з утворенням так названого N-оксиду, зокрема, N-оксидів, в яких окиснений атом азоту радикала аміну.

Даний винахід відноситься також до похідних сполук (звичайно названих "проліками") фармакологічно активних сполук за даним винаходом, що розщеплюються *in vivo* з утворенням сполук за даним винаходом. Проліки звичайно (але не завжди) менш ефективні відносно цільового рецептора, ніж сполуки, в які вони перетворюються в результаті розщеплення. Проліки є особливо корисними в тих випадках, коли необхідна сполука має хімічні або фізичні властивості, що утруднюють її введення або роблять таке введення не ефективним. Наприклад, необхідна сполука може бути погано розчинною, може погано проникати через епітелій слизової оболонки або може характеризуватися небажано коротким періодом напіввиведення з плазми. Проліки описані в публікаціях [Stella, V.J. et al., "Prodrugs", Drug Delivery Systems, 1985, pp.112-176, та Drags, 1985, 29, pp.455-473].

Пролікарські форми фармакологічно активних сполук за даним винаходом звичайно являють собою сполуки формули (Ia) або (Ib), їх фармацевтично прийнятні кислотні або основно-адитивні солі, стереохімічно ізомерні форми, таутомерні форми та N-оксиди, що містять етерифіковану або амідовану кислотну групу. Такими етерифікованими кислотними групами є групи формули $-COOR^x$, де R^x означає C_{1-6} алкіл, феніл, бензил або одну з нижченаведених груп:



Амідованими групами є групи формули $-CONR^yR^x$, де R^y означає H, C_{1-6} алкіл, феніл або бензил та R^x означає $-OH$, H, C_{1-6} алкіл, феніл або бензил.

Зі сполук за даним винаходом, що містять аміногрупу, можуть бути отримані похідні сполуки з використанням кетону або альдегіду, такого як формальдегід, з утворенням основи Маніха. Дана основа гідролізує у водному розчині відповідно до кінетики першого порядку.

Встановлено, що сполуки за даним винаходом придатні для лікування мікобактеріальних захворювань, зокрема, захворювань, викликаних патогенними мікобактеріями, у тому числі, лікарсько стійкими мікобактеріями, такими як *Mycobacterium tuberculosis*, *M.bovis*, *M.avium*, *M.megmatis* та *M.marinum*. Таким чином, даний винахід також

відноситься до вищевказаних сполук формули (Ia) або (Ib), їх фармацевтично прийнятних кислотно- або основно-адитивних солей, стереохімічно ізомерних форм, таутомерних форм та N-оксидів, призначених для застосування як лікарського засобу.

Даний винахід відноситься також до композиції, що містить фармацевтично прийнятний носій та терапевтично ефективну кількість сполуки за даним винаходом, як активний інгредієнт. Сполуки за даним винаходом можуть входити до складу різних фармацевтичних форм, призначених для введення. Як підходящі композиції можна привести всі композиції, що звичайно використовуються для системного введення лікарських засобів. Для одержання фармацевтичних композицій за даним винаходом ефективну кількість визначеної сполуки, обов'язково у формі адитивної солі, як активний інгредієнт, ретельно змішують з фармацевтично прийнятним носієм, що може бути використаний в різних формах в залежності від форми, призначеного для введення препарату. Зазначені фармацевтичні композиції бажано використовувати у вигляді стандартної лікарської форми, придатної, зокрема, для перорального введення або у вигляді парентеральної ін'єкції. Наприклад, при одержанні композицій у вигляді лікарської форми для перорального введення можна використовувати будь-які звичайно застосовувані фармацевтичні середовища, такі як, наприклад, вода, гліколі, олії, спирти тощо, у випадку рідких препаратів для перорального введення, таких як суспензії, сиропи, еліксири, емульсії та розчини; або тверді носії, такі як крохмалі, цукри, каолін, розріджувачі, змазуючі речовини, зв'язуючі речовини, розпушуючі агенти, тощо, у випадку порошків, пігулок, капсул та таблеток. Завдяки легкості введення таблетки та капсули є найбільш підходящими стандартними лікарськими формами для перорального введення, при виготовленні яких звичайно використовують тверді фармацевтичні носії. Для парентеральних композицій носій звичайно включає стерильну воду, принаймні, здебільшого, хоча в нього можуть входити інші інгредієнти, наприклад, для поліпшення розчинності. Наприклад, можуть бути отримані ін'єкційні розчини, в яких носієм є фізіологічний розчин, розчин глюкози або суміш фізіологічного розчину та розчину глюкози. Крім того, можуть бути отримані ін'єкційні суспензії, що можуть містити відповідні рідкі носії, суспендууючі агенти тощо. В межі даного винаходу входять також тверді форми препаратів, призначені для перетворення в рідкі форми препаратів незадовго до використання.

В залежності від способу введення фармацевтична композиція переважно містить від 0,05 до 99мас.%, більш переважно від 0,1 до 70мас.% активного інгредієнта формули (Ia) або (Ib), та від 1 до 99,95мас.%, більш переважно від 30 до 99,9мас.% фармацевтично прийнятного носія; всі відсотки зазначені з розрахунку на загальну масу композиції.

Фармацевтична композиція може додатково містити різні інші інгредієнти, відомі в даній галузі техніки, наприклад, змазуючу речовину, стабіліза-

тор, буфер, емульгатор, речовину, що регулює в'язкість, поверхнево-активну речовину, консервант, ароматизатор або барвник.

Вищевказані фармацевтичні композиції особливо бажано використовувати для одержання стандартної лікарської форми, що характеризується легкістю введення та однорідністю дози. Термін "стандартна лікарська форма", як використовується в даній заявці, означає фізично роздільні форми, придатні для застосування як стандартні дози, оскільки кожна форма містить заздалегідь визначену кількість активного інгредієнта, розраховану на досягнення бажаної терапевтичної дії, у сполученні з необхідним фармацевтичним носієм. Прикладами таких стандартних лікарських форм є таблетки (включаючи таблетки з насічкою або з покриттям), капсули, пігулки, пакетики з порошком, облатки, супозиторії, ін'єкційні розчини або суспензії тощо, а також зазначені препарати, розділені на декілька частин. Добова доза сполуки за даним винаходом є різною в залежності від використовуваної сполуки, способу введення, необхідного лікування та конкретного мікобактеріального захворювання. Однак, як правило, задовільні результати досягаються при введенні сполуки за даним винаходом у вигляді добової дози, що не перевищує 1 грам, наприклад, в межах від 10 до 50мг/кг маси тіла.

Крім того, даний винахід відноситься до застосування сполуки формули (Ia) або (Ib), її фармацевтично прийнятних кислотно- або основно-адитивних солей, стереохімічно ізомерних форм, таутомерних форм та N-оксидів, а також будь-яких вищевказаних фармацевтичних композицій для виготовлення лікарського засобу для профілактики або лікування мікобактеріальних захворювань.

Відповідно, в іншому аспекті, винахід забезпечує спосіб лікування пацієнта, що страждає або піддається ризику виникнення мікобактеріального захворювання, що включає введення зазначеному пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки або фармацевтичної композиції за даним винаходом.

Сполуки за даним винаходом можуть бути також об'єднані з одним або декількома іншими антимікобактеріальними засобами.

Отже, даний винахід відноситься також до комбінації (а) сполуки формули (Ia) або (Ib) та (b) одного або декількох інших антимікобактеріальних засобів.

Даний винахід відноситься також до комбінації (а) сполуки формули (Ia) або (Ib) та (b) одного або декількох інших антимікобактеріальних засобів, призначеної для використання як лікарського засобу.

В межі даного винаходу входить також фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій та, як активний інгредієнт, терапевтично ефективну кількість (а) сполуки формули (Ia) або (Ib) та (b) один або декілька інших антимікобактеріальних засобів.

Інші антимікобактеріальні засоби, що можуть бути об'єднані зі сполуками формули (Ia) або (Ib), включають, наприклад, рифампіцин (=рифампін); ізоніазид; піразинамід; амікацин; етіонамід; мок-

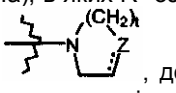
сифлоксацин; етамбутол; стрептомицин; пара-аміносаліцилову кислоту; циклосерин; капреоміцин; канаміцин; тіоацетазон; PA-824; хінолони/фторхінолони, такі як, наприклад, офлоксацин, цiproфлоксацин, спарфлоксацин; макроліди, такі як, наприклад, кларитроміцин, клофазимін, амоксицилін із клавулановою кислотою; рифаміцини; рифабутин; рифапентин.

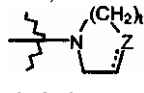
Сполуки формули (Ia) або (Ib) за даним винаходом переважно поєднують з рифапентином та моксифлоксацином.

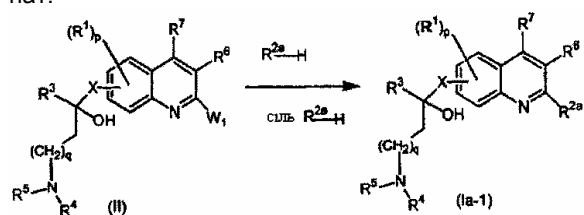
Загальні способи одержання

Сполуки за даним винаходом можна одержати шляхом послідовного виконання стадій, кожна з яких відома фахівцю в даній галузі техніки.

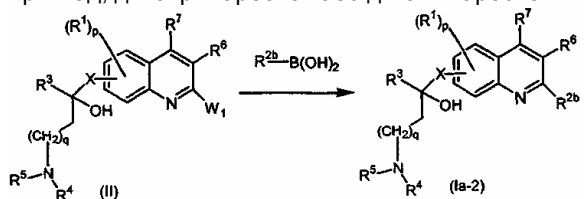
Сполуки формули (Ia), в яких R^2 означає алко-

кси; радикал формули , де t та Z мають зазначені вище значення; алкілокси, заміще-

ний радикалом формули , де t та Z мають зазначені вище значення; моно- або ді(алкіл)аміно, де алкіл може бути необов'язково заміщений одним або двома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з алкілокси, Ar, Het, морфолінілу або 2-окспіролідинілу, причому R^2 позначений як R^{2a} та зазначені сполуки представлені формулою (Ia-1), можуть бути отримані шляхом взаємодії проміжної сполуки формули (II), де W_1 означає підходящу групу, що відходить, таку як, наприклад, галоген, зокрема, хлор тощо, з $H-R^{2a}$ або підходящою сіллю $R^{2a}-H$ необов'язково в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, спирт, зокрема, метанол тощо, ацетонітрил, та необов'язково в присутності підходящої основи, такої як, наприклад, KOH, дикалійкарбонат.

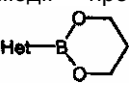


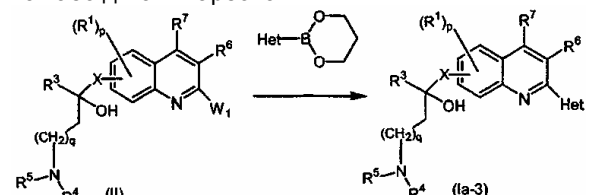
Сполуки формули (Ia), в яких R^2 означає Het або алкіл, причому R^2 позначений як R^{2b} та зазначені сполуки представлені формулою (Ia-2), можуть бути отримані шляхом взаємодії проміжної сполуки формули (II) з $R^{2b}-B(OH)_2$ в присутності підходящого каталізатора, такого як, наприклад, $Pd(PPh_3)_4$, підходящого розчинника, такого як, наприклад, диметилловий ефір або спирт, зокрема, метанол тощо, та підходящої основи, такої як, наприклад, динатрійкарбонат або дикалійкарбонат.



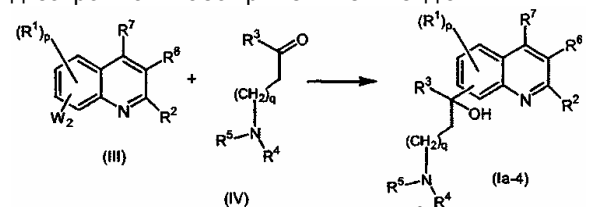
Сполуки формули (Ia), в яких R^2 означає Het, наприклад, піридил, причому R^2 позначений як Het

та зазначені проміжні сполуки представлені формулою (Ia-3), можуть бути отримані шляхом взаємодії проміжної сполуки формули (II) з

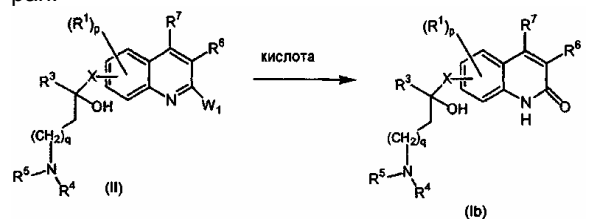
, в присутності підходящого каталізатора, такого як, наприклад, $Pd(PPh_3)_4$, підходящого розчинника, такого як, наприклад, диметилловий ефір або спирт, зокрема, метанол тощо, та підходящої основи, такої як, наприклад, динатрійкарбонат або дикалійкарбонат.



Сполуки формули (Ia), в яких X означає прямий зв'язок та зазначені проміжні сполуки представлені формулою (Ia-4), можуть бути отримані шляхом взаємодії проміжної сполуки формули (III), де W_2 означає підходящу групу, що відходить, таку як, наприклад, галоген, зокрема, бром, хлор тощо, із проміжною сполукою формули (IV) в присутності підходящого конденсуючого агента, такого як, наприклад, н-бутиллітій, втор-BuLi, в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран, та необов'язково в присутності підходящої основи, такої як, наприклад, 2,2,6,6-тетраметилпіперидин, $NH(CH_2CH_2CH_3)_2$, N,N-діізопропіламін або триметил етилендіамін.



Сполуки формули (Ib), в яких R^2 означає оксо, можуть бути отримані шляхом взаємодії проміжної сполуки формули (II) з підходящою кислотою, такою як, наприклад, HCl, в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран.



При виконанні вищеописаних реакцій отриману сполуку формули (Ia) або (Ib) можна виділити та, при необхідності, очистити методами, відомими в даній галузі, такими як, наприклад, екстракція, кристалізація, перегонка, розтирання в порошок та хроматографія. Сполуку формули (Ia) або (Ib), що утворилася в результаті кристалізації, можна виділити фільтруванням. В протилежному випадку кристалізацію можна викликати шляхом додавання відповідного розчинника, такого як, наприклад, вода, ацетонітрил, спирт, такий як, наприклад, метанол, етанол, та комбінації зазначених розчин-

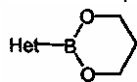
ників. Альтернативно, реакційну суміш можна також випарити насухо, з наступним очищенням залишку хроматографією (наприклад, ВЕРХ з оберненою фазою, флеш-хроматографія тощо). Реакційна суміш може бути також очищена хроматографією без попереднього випарювання розчинника. Сполуку формули (Ia) або (Ib) можна також виділити, випарюючи розчинник, з наступною перекристалізацією у відповідному розчиннику, такому як, наприклад, вода, ацетонітрил, спирт, такий як, наприклад, метанол, та комбінації зазначених розчинників.

Фахівцю в даній галузі повинно бути відомо, який спосіб варто використовувати, який розчинник є найбільш підходящим, або необхідно вдаватися до звичайного експериментування для визначення найбільш підходящого методу виділення.

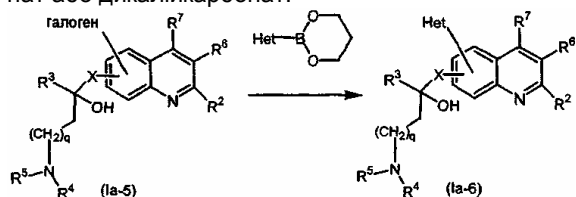
Сполуки формули (Ia) або (Ib) можуть бути також отримані шляхом перетворення сполук формули (Ia) на сполуки формули (Ib), та навпаки, за допомогою відомих у даній галузі реакцій перетворення груп.

Сполуки формули (Ia) або (Ib) можуть бути перетворені у відповідні N-оксиди за допомогою відомих у даній галузі методів перетворення тривалентного азоту на його N-оксид. Зазначену реакцію N-окиснення можна виконати, здійснюючи взаємодію вихідної сполуки 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 пероксикислоти, такі як надбензойна кислота або галогензаміщена надбензойна кислота, наприклад, 3-хлорнадбензойна кислота, пероксоал Канові кислоти, наприклад, пероксооцтова кислота, алкілгідроперокси, наприклад, гідропероксид трет-бутилу. Підходящими розчинниками є, наприклад, вода, нижчі спирти, такі як етанол тощо, вуглеводні, наприклад, толуол, кетони, наприклад, 2-бутанон, галогеновані вуглеводні, наприклад, дихлорметан, та суміші таких розчинників.

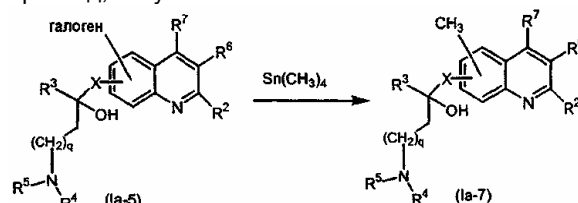
Сполуки формули (Ia), в яких R^1 означає галоген та які представлені формулою (Ia-5), можуть бути перетворені на сполуки формули (Ia), в яких R^1 означає Het, наприклад, піридил, та які представлені формулою (Ia-6), шляхом взаємодії з



в присутності підходящого каталізатора, такого як, наприклад, $Pd(PPh_3)_4$, підходящого розчинника, такого як, наприклад, диметилловий ефір або спирт, зокрема, метанол тощо, та підходящої основи, такої як, наприклад, динатрійкарбонат або дикалійкарбонат.



Сполуки формули (Ia-5) можуть бути також перетворені на сполуки формули (Ia), в яких R^1 означає метил та які представлені формулою (Ia-7), шляхом взаємодії з $Sn(CH_3)_4$ в присутності підходящого каталізатора, такого як, наприклад, $Pd(PPh_3)_4$, підходящого розчинника, такого як, наприклад, толуол.



Деякі сполуки формули (I) та деякі проміжні сполуки за даним винаходом можуть являти собою суміш стереохімічно ізомерних форм. Чисті стереохімічно ізомерні форми зазначених сполук та зазначених проміжних сполук можуть бути отримані методами, відовими в даній галузі. Наприклад, діастереоізомери можуть бути розділені фізичними методами, такими як селективна кристалізація, або хроматографічними методами, такими як протиточний розподіл, рідинна хроматографія тощо. Енантіомери можуть бути отримані з рацемічних сумішей спочатку шляхом перетворення зазначених рацемічних сумішей з використанням підходящих розчинників, таких як, наприклад, хіральні кислоти, у суміші діастереомерних солей або сполук; фізичного розділення зазначених сумішей діастереомерних солей або сполук, наприклад, селективною кристалізацією або хроматографічними методами, зокрема, рідинною хроматографією, та подібними методами; та наступного перетворення зазначених розділених діастереомерних солей або сполук у 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 відбуваються стереоспецифічно.

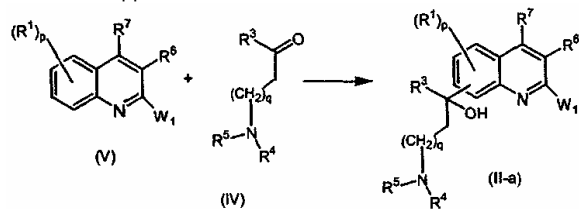
Альтернативним методом розділення енантіомерних форм сполук формули (I) та проміжних сполук є рідинна хроматографія, зокрема, рідинна хроматографія з використанням хіральної стаціонарної фази.

Зовсім очевидно, що продукти реакцій, що використовуються у вищеописаних або нижченаведених одержаннях, можуть бути виділені з реакційного середовища та, при необхідності, очищені методами, відовими в даній галузі техніки, такими як, наприклад, екстракція, кристалізація, перегонка, розтирання в порошок та хроматографія.

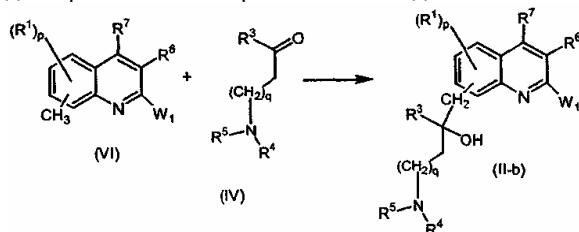
Деякі проміжні сполуки та вихідні речовини є відовими сполуками та можуть бути придбані комерційними шляхом або отримані методами, відовими в даній галузі.

Проміжні сполуки формули (II), в яких X означає прямий зв'язок та які представлені формулою (II-a), можуть бути отримані шляхом взаємодії проміжної сполуки формули (V), в якій W_1 має зазначені вище значення, із проміжною сполукою формули (IV) в присутності підходящого агента сполучення, такого як $nBuLi$, втор- $BuLi$, в присутності підходящого розчинника, такого як, напри-

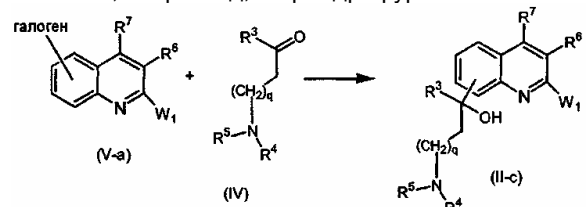
клад, тетрагідрофуран, та прийнятної основи, такої як, наприклад, 2,2,6,6-тетраметилпіперидин, $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, N,N-діізопропіламін або триметилетилендіамін.



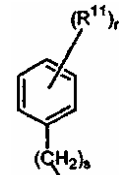
Проміжні сполуки формули (II), в яких X означає CH_2 та які представлені формулою (II-b), можуть бути отримані шляхом взаємодії проміжної сполуки формули (VI) із проміжною сполукою формули (IV) в присутності підходящого конденсуючого агента, такого як $n\text{BuLi}$, втор- BuLi , в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран, та підходящої основи, такої як, наприклад, 2,2,6,6-тетраметилпіперидин, $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, N,N-діізопропіламін або триметилетилендіамін.



Проміжні сполуки формули (II), в яких R^1 означає водень та які представлені формулою (II-c), можуть бути отримані шляхом взаємодії проміжної сполуки формули (V), в якому R^1 означає галоген та які представлені формулою (V-a), із проміжною сполукою формули (IV) в присутності підходящої сильної основи, такої як, наприклад, $n\text{BuLi}$, втор- BuLi , та в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран.

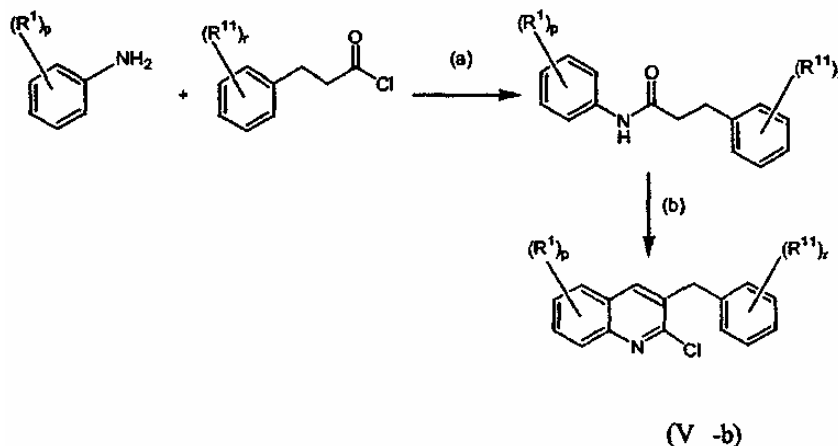


Проміжні сполуки формули (V) є сполуками, що можуть бути придбані комерційними шляхом або отримані методами, відомими в даній галузі. Наприклад, проміжні сполуки формули (V), в яких R^7 означає водень, R^6 означає радикал формули



, де s означає ціле число, рівне 1, та W_1 означає хлор, та які представлені формулою (V-b), можуть бути отримані відповідно до наступної схеми реакцій (1):

Схема 1

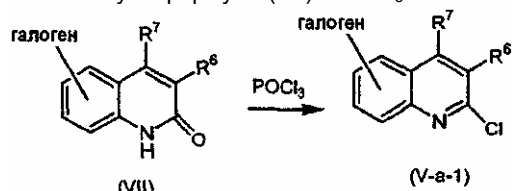


де всі змінні величини мають значення, зазначені у формулі (Ia). Схема реакцій (1) включає стадію (a), на якій прийнятно заміщений анілін піддають взаємодії з відповідним ацилхлоридом, таким як 3-фенілпропіонілхлорид, 3-фторбензолпропіонілхлорид або п-хлорбензолпропіонілхлорид, в присутності підходящої основи, такої як триетиламін, та підходящого інертного розчинника, такого як метиленхлорид або етилендихлорид. Зазначена реакція може бути проведена при температурі в межах від кімнатної температури до температури кипіння зі зворотним холодильником. На наступній стадії (b) адукт,

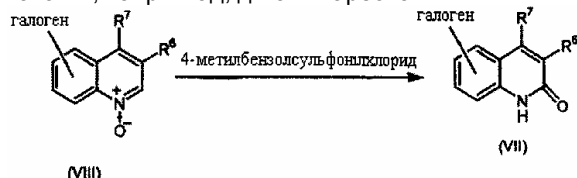
отриманий на стадії (a), піддають взаємодії з фосфорилхлоридом (POCl_3) в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, N,N-диметилформамід (формування Вільсмейера-Хаака з наступною циклізацією). Зазначена реакція може бути виконана при температурі в межах від кімнатної температури до температури кипіння зі зворотним холодильником. Очевидно, що продукти реакцій, отримані в результаті виконання вищеописаних та нижченаведених реакцій, можна виділити з реакційного середовища та, при необхідності, піддати подальшому очищенню методами, відомими в даній галузі, такими як екстракція,

кристалізація та хроматографія. Крім того, мабуть, що продукти реакцій, що існують в декількох енантіомерних формах, можуть бути виділені з їх сумішей відомими методами, зокрема, препаративною хроматографією, такою як препаративна ВЕРХ. Звичайно, сполуки формули (Ia) та (Ib) можуть бути розділені на ізомерні форми.

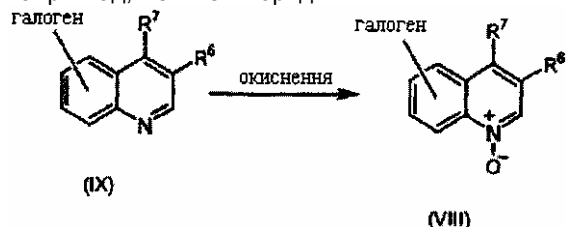
Проміжні сполуки формули (V-a), в яких W₁ означає хлор та які представлені формулою (V-a-1), можуть бути отримані шляхом взаємодії проміжної сполуки формули (VII) з POCl₃.



Проміжні сполуки формули (VII) можуть бути отримані шляхом взаємодії проміжної сполуки формули (VIII) з 4-метилбензолсульфонілхлоридом в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, метиленхлорид, та підходящої основи, такої як, наприклад, дикалійкарбонат.

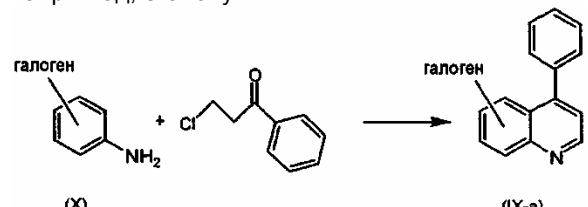


Проміжні сполуки формули (VIII) можуть бути отримані шляхом взаємодії проміжної сполуки формули (IX) з підходящим окисником, таким як, наприклад, 3-хлорбензолкарбопероксикислота, в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, метиленхлорид.

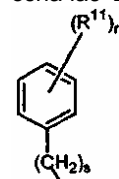


Проміжні сполуки формули (IX), в яких R⁶ означає водень та R⁷ означає феніл та які представлені формулою (IX-a), можуть бути отримані шляхом взаємодії проміжної сполуки формули (X) з 3-хлор-1-феніл-1-пропаном в присутності під-

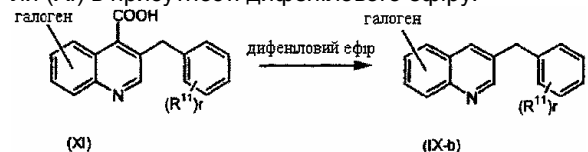
ходящої кислоти, такої як, наприклад, хлористоводнева кислота, гексагідрат хлориду заліза, хлорид цинку, та підходящого розчинника, такого як, наприклад, діетиловий ефір, та підходящого спирту, наприклад, етанолу.



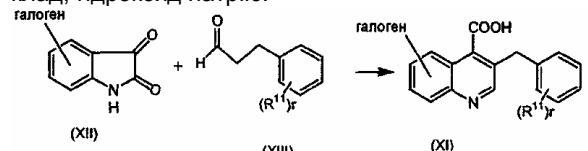
Проміжні сполуки формули (IX), в яких R⁷ означає водень та R⁶ означає радикал формули



, де s означає ціле число, рівне 1, та які представлені формулою (IX-b), можуть бути отримані шляхом взаємодії проміжної сполуки формули (XI) в присутності дифенілового ефіру.



Проміжні сполуки формули (XI) можуть бути отримані шляхом взаємодії проміжної сполуки формули (XII) із проміжною сполукою формули (XIII) в присутності підходящої основи, такої як, наприклад, гідроксид натрію.



Проміжні сполуки формули (IV) є сполуками, що можуть бути придбані комерційними шляхом або отримані методами, відомими в даній галузі. Наприклад, проміжні сполуки формули (IV), в яких q дорівнює 1 та які представлені формулою (IV-a), можуть бути отримані відповідно до нижченаведеної схеми реакцій (2).

Схема 2

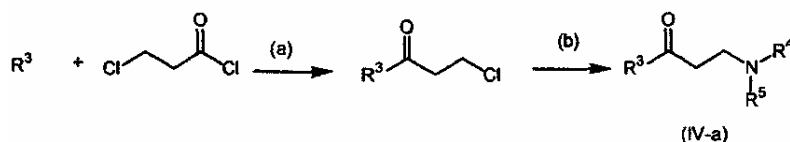
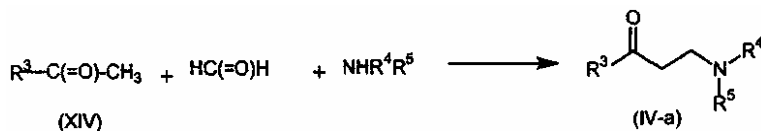


Схема реакцій (2) включає стадію (а), на якій відповідний елемент R³ піддають взаємодії по реакції Фріделя-Крафтса з відповідним ацилхлоридом, таким як 3-хлорпропіонілхлорид або 4-хлорбутирилхлорид, в присутності підходящої кислоти Льюїса, такої як AlCl₃, FeCl₃, SnCl₄, TiCl₄ або ZnCl₂, та підходящого інертного розчинника, такого

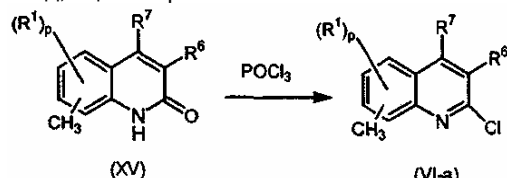
як метиленхлорид або етилендихлорид. Зазначена реакція може бути виконана при температурі в межах від кімнатної температури до температури кипіння зі зворотним холодильником. На наступній стадії (b) в отриману сполуку вводять аміногрупу (наприклад, -NR⁴R⁵), здійснюючи взаємодію про-

міжної сполуки, отриманої на стадії (а), з відповідним аміном.

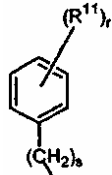
Проміжні сполуки формули (IV-а) можуть бути також отримані шляхом взаємодії проміжної сполуки формули (XIV) із $\text{HC}(=\text{O})\text{H}$ та підходящою



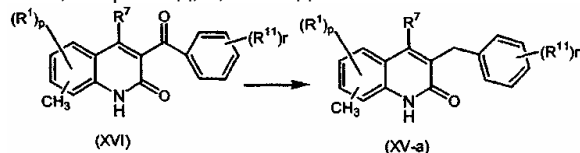
Проміжні сполуки формули (VI), в яких W_1 означає хлор та які представлені формулою (VI-а), можуть бути отримані шляхом взаємодії проміжної сполуки формули (XV) з POCl_3 в присутності хлориду бензилтриетиламонію (агент фазового переносу) та підходящого розчинника, такого як, наприклад, ацетонітрил.

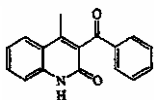


Проміжні сполуки формули (XV), в яких R^6

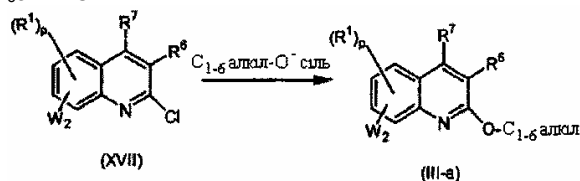


означає радикал формули $(\text{R}^{11})_r$, де s означає ціле число, рівне 1, та які представлені формулою (XV-а), можуть бути отримані шляхом взаємодії проміжної сполуки формули (XVI) з $\text{NH}_2\text{-NH}_2$ в присутності підходящої основи, такої як, наприклад, гідроксид калію, та підходящого розчинника, такого як, наприклад, 1,2-етандіол.

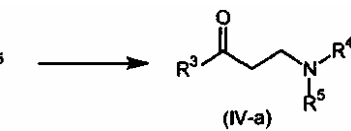


Сполука , що є проміжною сполукою формули (XVI), може бути отримана шляхом взаємодії 1-(2-амінофеніл)етанону та етилового ефіру β -оксобензолпропанової кислоти.

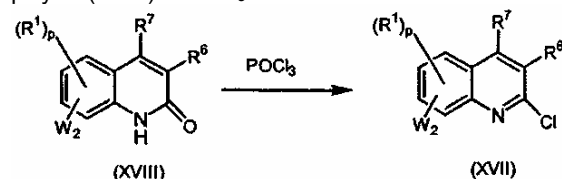
Проміжні сполуки формули (III), в яких R^2 означає C_{1-6} алкілокси та які представлені формулою (III-а), можуть бути отримані шляхом взаємодії проміжної сполуки формули (XVII) з відповідною C_{1-6} алкіл- O^- сіллю в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, що відповідає C_{1-6} алкілОН.



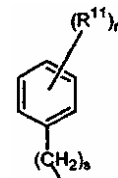
аміногрупою NHR^4R^5 , такою як, наприклад, $\text{NH}(\text{CH}_3)_2\cdot\text{HCl}$, в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, спирт, зокрема, метанол, етанол тощо, та підходящої кислоти, такої як, наприклад, хлористоводнева кислота.



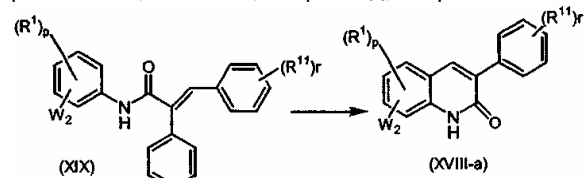
Проміжні сполуки формули (XVII) можуть бути отримані шляхом взаємодії проміжної сполуки формули (XVIII) з POCl_3 .



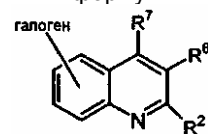
Проміжні сполуки формули (XVIII), в яких R^7 означає водень та R^6 означає радикал формули



$(\text{R}^{11})_r$, де s означає ціле число, рівне 0, та які представлені формулою (XVIII-а), можуть бути отримані шляхом циклізації проміжної сполуки формули (XIX) в присутності AlCl_3 та підходящого розчинника, такого як, наприклад, хлорбензол.



В проміжних сполуках формули (III) замісник R^1 може означати галоген, що може зайняти місце групи, що відходить, W_2 . Зазначені проміжні сполуки формули (III) представлені формулою



Нижченаведені приклади ілюструють даний винахід, не обмежуючи його обсяг.

Експериментальна частина

В деяких сполуках абсолютна стереохімічна конфігурація одного або декількох стереогенних атомів вуглецю не була визначена експериментально. В таких випадках стереохімічно ізомерна форма, виділена першою, позначена як «а» та, виділена другою, позначена як «В», без наступного посилання на дійсну стереохімічну конфігурацію. Однак зазначені ізомерні форми «А» та «В» можуть бути однозначно охарактеризовані фахівцем у даній галузі за допомогою методів, відомих у даній галузі, таких як, наприклад, дифракція рентгенів-

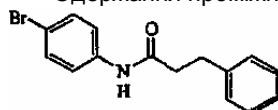
ських променів. Зазначений метод виділення докладно описаний нижче.

В нижченаведеному описі термін "т.пл." означає температуру плавлення, "DIPE" означає діізопропіловий ефір, "ДМФА" означає N,N-диметилформамід, "ТГФ" означає тетрагідрофур, "EtOAc" означає етилацетат, "DCM" означає дихлорметан.

А. Одержання проміжних сполук

Приклад А1

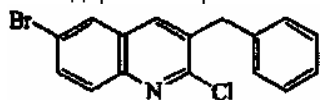
Одержання проміжної сполуки 1



Бензолпропаніолхлорид (0,488моль) по краплям додавали при кімнатній температурі до розчину 4-бромбензоламіну (0,407моль) в Et₃N (70моль) та DCM (700мл) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш виливали у воду та концентрований розчин NH₄OH та екстрагували DCM. Органічний шар сушили (MgSO₄), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок кристалізували з діетилового ефіру. Залишок (119,67г) розводили DCM та промивали 1N розчином HCl. Органічний шар сушили (MgSO₄), фільтрували та розчинник випарювали, одержуючи 107,67г проміжної сполуки 1 (87%).

Приклад А2

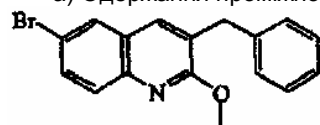
Одержання проміжної сполуки 2



Трихлорид фосфору (1,225моль) по краплям додавали при 10°C до ДМФА (0,525моль). Потім додавали проміжну сполуку 1 (0,175моль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом ночі при 80°C, виливали на лід та екстрагували DCM. Органічний шар сушили (MgSO₄), фільтрували та розчинник випарювали. Продукт використовували без подальшого очищення, одержуючи 77,62г проміжної сполуки 2 (67%).

Приклад А3

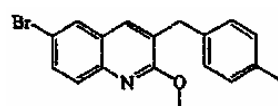
а) Одержання проміжної сполуки 3



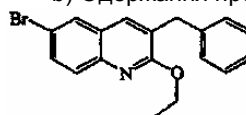
Суміш проміжної сполуки 2 (0,233моль) в 30% розчині MeONa в MeOH (222,32мл) та MeOH (776мл) перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі, потім виливали на лід та екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO₄), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: DCM/циклогексан, 20/80 та потім 100/0; 20-45мм). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 25г проміжної сполуки 3 (33%).

Вищеописаним способом була отримана нижченаведена проміжна сполука.

Проміжна сполука 29



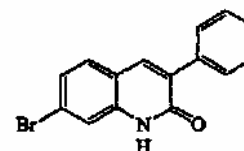
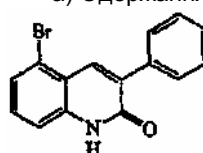
б) Одержання проміжної сполуки 4



Суміш проміжної сполуки 2 (0,045моль) в 21% розчині EtONa в ЕЮН (50мл) та EtOH (150мл) перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 12 годин. Суміш виливали на лід та екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO₄), фільтрували та розчинник випарювали, одержуючи 15,2г проміжної сполуки 4 (98%).

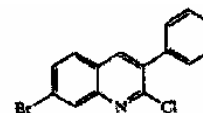
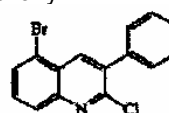
Приклад А4

а) Одержання проміжної сполуки 5



Хлорид алюмінію (1,31моль) додавали при кімнатній температурі до суміші N-(3-бромфеніл)-α-(фенілметил)бензоацетаміду (0,1311моль) в хлорбензолі (500мл). Суміш перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 годин, потім охолоджували до кімнатної температури, виливали в суміш води з льодом та фільтрували. Фільтрат промивали H₂O, потім циклогексан та сушили, одержуючи 35,5г проміжної сполуки 5 (95%).

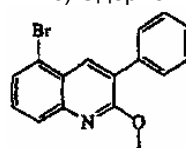
б) Одержання проміжної сполуки 6 та проміжної сполуки 7



проміжна сполука 6 проміжна сполука 7

Суміш проміжної сполуки 5 (0,2815моль) в трихлориді фосфору (320мл) перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 години, потім охолоджували до кімнатної температури та розчинник випарювали насухо. Залишок розводили водою. Суміш екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO₄), фільтрували та розчинник випарювали насухо. Залишок (58,2г) очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: толуол/циклогексан, 80/20; 15-35мм). Збирали дві фракції та розчинник випарювали, одержуючи 21г проміжної сполуки 6 та 34,5г проміжної сполуки 7.

с) Одержання проміжної сполуки 8

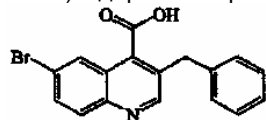


Суміш проміжної сполуки 6 (0,0659моль) та 30% розчину MeONa в MeOH (0,329моль) в MeOH

(300мл) перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 днів, потім охолоджували до кімнатної температури, виливали в суміш води з льодом та фільтрували. Фільтрат промивали H_2O та сушили, одержуючи 19г проміжної сполуки 8 (92%).

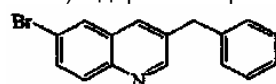
Приклад A5

а) Одержання проміжної сполуки 9



Суміш 5-бром-1H-індол-2,3-діону (0,28моль) в 3N розчині NaOH (650мл) перемішували та нагрівали при $80^{\circ}C$ протягом 30 хвилин, потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали бензолпропаналь (0,28моль), суміш перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Потім суміші давали охолонути до кімнатної температури та підкисляли до pH5, додаючи HOAc. Осад відфільтровували, промивали H_2O та сушили (вакуум), одержуючи 50г проміжної сполуки 9 (52%).

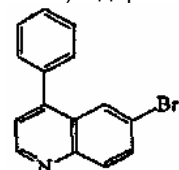
б) Одержання проміжної сполуки 10



Суміш проміжної сполуки 9 (0,035моль) в 1,1'-оксибісбензолі (100мл) перемішували та нагрівали при $300^{\circ}C$ протягом 8 годин, потім давали охолонути до кімнатної температури. Зазначену процедуру здійснювали чотири рази. Чотири суміші поєднували та очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: DCM/MeOH, 100/0, потім 99/1). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 25,6г проміжної сполуки 10 (61%).

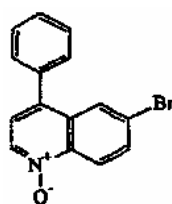
Приклад A6

а) Одержання проміжної сполуки 11



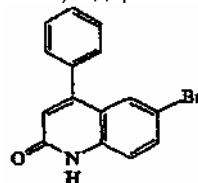
Суміш HCl/діетиловий ефір (30мл) додавали до розчину 4-бромбензоламіну (0,139моль) в EtOH (250мл) та суміш перемішували протягом 30 хвилин. Потім додавали гексагідрат хлориду заліза (0,237моль) та хлорид цинку (0,014моль) та суміш перемішували при $80^{\circ}C$ протягом 30 хвилин. Додавали 3-хлор-1-феніл-1-пропанон (0,146моль) та суміш перемішували при $80^{\circ}C$ протягом однієї ночі. Суміш виливали у воду та екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали водою, потім 10% розчином K_2CO_3 , сушили ($MgSO_4$), відфільтровували та випарювали. Залишок (25г) очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: DCM/MeOH, 100/0 та потім 97/3) (35-70мкм). Чисті фракції збирали та випарювали, одержуючи 17,5г проміжної сполуки 11 (44%).

б) Одержання проміжної сполуки 12



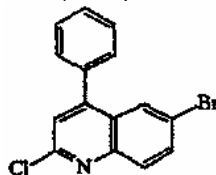
3-Хлорнадбензойну кислоту (0,12моль) додавали порціями при кімнатній температурі до розчину проміжної сполуки 11 (0,0598моль) в DCM (200мл) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом однієї ночі. Потім додавали 10% розчин K_2CO_3 , органічний шар декантували, сушили ($MgSO_4$), відфільтровували та випарювали до 150мл об'єму проміжної сполуки 12.

с) Одержання проміжної сполуки 13



4-Метилбензолсульфонілхлорид (0,075моль) додавали порціями при кімнатній температурі до розчину проміжної сполуки 12 (0,0598моль) в 10% розчині K_2CO_3 (150мл) та DCM (150мл) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом однієї ночі. Потім додавали діетиловий ефір та відфільтровували. Осад промивали діетиловим ефіром та випарювали насухо, одержуючи 14г проміжної сполуки 13 (78%).

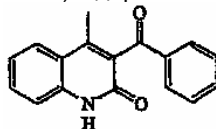
д) Одержання проміжної сполуки 14



Суміш проміжної сполуки 13 (0,047моль) в трихлориді фосфору (150мл) перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 48 годин. Суміш випарювали, залишок розводили NH_4OH та екстрагували DCM. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), відфільтровували та випарювали, одержуючи 13г проміжної сполуки 14 (87%).

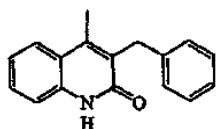
Приклад A7

а) Одержання проміжної сполуки 15



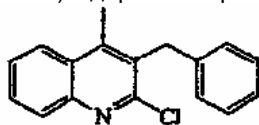
Суміш 1-(2-амінофеніл)етанону (0,37моль) та етилового ефіру β -оксобензолпропанової кислоти (1,48моль) перемішували при $180^{\circ}C$ протягом ночі. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури. Осад фільтрували, промивали діетиловим ефіром та сушили. Залишок кристалізували з DIPE. Осад відфільтровували та сушили, одержуючи 56,6г проміжної сполуки 15 (58%).

б) Одержання проміжної сполуки 16



Суміш проміжної сполуки 15 (0,076моль) та гідазину (0,76моль) в 1,2-етандіолі (240мл) перемішували при 100°C протягом 1 години. Додавали KOH (0,266моль). Суміш перемішували при 180°C протягом ночі. Додавали H₂O. Суміш підкисляли та екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO₄), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок (12,05г) кристалізували з DIPE. Осад відфільтровували та сушили, одержуючи 4,74г проміжної сполуки 16.

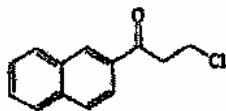
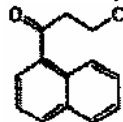
с) Одержання проміжної сполуки 17



Трихлорид фосфору (0,057моль) повільно додавали при 80°C до суміші проміжної сполуки 16 (0,019моль) та хлориду бензилтриетиламонію (0,0532моль) в ацетонітрилі (50мл). Суміш перемішували протягом ночі. Розчинник випарювали. Суміш виливали в суміш 10% розчину Na₂CO₃ з льодом та екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO₄), фільтрували та розчинник випарювали, одержуючи 4,08г проміжної сполуки 17.

Приклад A8

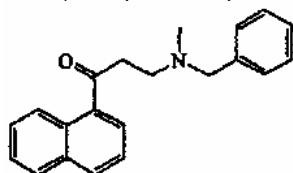
а) Одержання проміжної сполуки 18 та проміжної сполуки 19



проміжна сполука 18 проміжна сполука 19

Суміш хлориду алюмінію (0,257моль) та 3-хлорпропанолхлориду (0,234моль) в 1,2-дихлоретані (100мл) перемішували при 0°C. Додавали розчин нафталіну (0,234моль) в 1,2-дихлоретані (100мл). Суміш перемішували при 0°C протягом 1 години та виливали в суміш води з льодом. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO₄), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок (56г) очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/DCM, 60/40; 20-45мкм). Збирали дві фракції та розчинник випарювали, одержуючи 2 фракції: 31г фракції 1 у вигляді проміжної сполуки 18 (61%) та 14г фракції 2. Фракцію 2 розводили DIPE, одержаний осад відфільтровували та сушили, одержуючи 8,2г проміжної сполуки 19.

б) Одержання проміжної сполуки 20

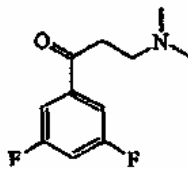


Суміш проміжної сполуки 18 (0,0137моль), N-метилбензолметанаміну (0,015моль) та K₂CO₃ (2г) в ацетонітрилі (100мл) перемішували при 80°C

протягом 2 годин. Додавали H₂O. Суміш екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO₄), фільтрували та розчинник випарювали, одержуючи 4,2г проміжної сполуки 20 (100%).

Приклад A9

Одержання проміжної сполуки 21



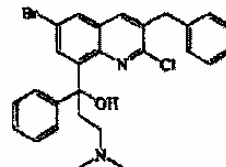
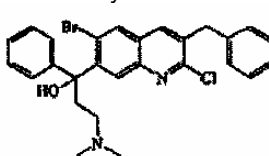
Суміш

1-(3,5-дифторфеніл)етанону

(0,013моль), формальдегіду (0,05моль) та гідрохлориду N-метилметанаміну (0,052моль) в концентрованому розчині HCl (0,1мл) в EtOH (20мл) перемішували при 80°C протягом 20 годин, потім охолоджували до кімнатної температури. Розчинник випарювали насуху. Залишок розводили 3N розчином HCl. Суміш промивали діетиловим ефіром, підлужували K₂CO₃ та екстрагували діетиловим ефіром. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO₄), фільтрували та розчинник випарювали, одержуючи 2г проміжної сполуки 21.

Приклад A10

а) Одержання проміжної сполуки 22 та проміжної сполуки 23



проміжна сполука 22 проміжна сполука 23

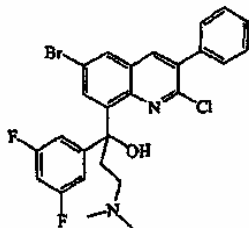
1,6М розчин бутиллітію (0,12моль) по краплям додавали при -10°C в потоці N₂ до розчину 2,2,6,6-тетраметилпєридину (0,12моль) в ТГФ (200мл). Суміш перемішували при -10°C протягом 20 хвилин та потім охолоджували до -70°C. Додавали суміш проміжної сполуки 2 (0,1моль) в ТГФ (100мл). Суміш перемішували при -70°C протягом 45 хвилин. Додавали розчин 3-(диметиламіно)-1-феніл-1-пропанону (0,1моль) в ТГФ (100мл). Суміш перемішували при -70°C протягом 1 години, довели до -50°C та гідролізували. Додавали H₂O (100мл) при -50°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO₄), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок розводили EtOAc. Осад відфільтровували, промивали EtOAc та діетиловим ефіром та сушили у вакуумі, одержуючи 4г проміжної сполуки 23 (8%). Матковий розчин випарювали. Залишок (26г) очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: DCM/MeOH/NH₄OH, 97/3/0,1; 15-40мкм). Необхідні фракції збирали та розчинник випарювали. Залишок кристалізували з діетилового ефіру. Осад відфільтровували та сушили, одержуючи 1г проміжної сполуки 22.

Вищеописаним способом були отримані нижченаведені проміжні сполуки.

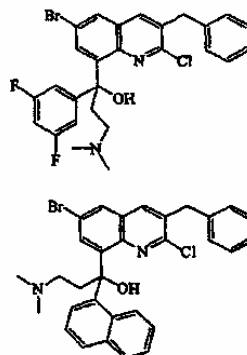
Проміжна сполука 30

Проміжна сполука 31

b) Одержання проміжної сполуки 24



1,6М розчин бутиллітію (0,0094моль) по краплям додавали при -20°C до суміші 2,2,6,6-тетраметилпіперидину (0,0094моль) в ТГФ (20мл) в потоці N_2 . Суміш перемішували при -20°C протягом 20 хвилин, потім охолоджували до -70°C . Додавали розчин 6-бром-2-хлор-3-фенілхіноліну



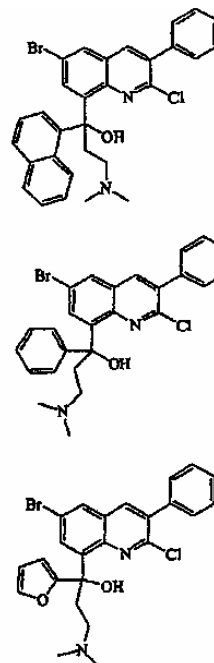
(0,0062моль) в ТГФ (40мл). Суміш перемішували при -70°C протягом 1 години. Додавали розчин проміжної сполуки 21 (0,0094моль) в ТГФ (25мл). Суміш перемішували при температурі від -70°C до кімнатної температури протягом 18 годин. Додавали H_2O та EtOAc. Органічний шар промивали насиченим розчином NaCl, сушили (MgSO_4), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок (4,3г) очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{DCM}/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 97/3/0,1; 10мкм). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 0,77г проміжної сполуки 24 (23%).

Вищеописаним способом були отримані нижченаведені проміжні сполуки.

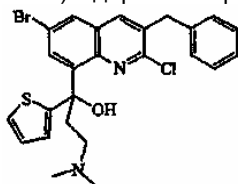
Проміжна сполука 32

Проміжна сполука 33

Проміжна сполука 34



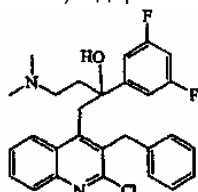
c) Одержання проміжної сполуки 28



1,6М розчин бутиллітію (0,029моль) додавали при -10°C до розчину N-пропіл-1-пропанаміну (0,029моль) в ТГФ (50мл) в потоці N_2 . Суміш перемішували протягом 20 хвилин, потім охолоджували до -70°C . Додавали розчин проміжної сполуки 2 (0,024моль) в ТГФ (30мл). Суміш перемішували при -70°C протягом 1 години. Додавали розчин 3-(диметиламіно)-1-(2-тієніл)-1-пропанону

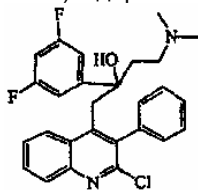
(0,029моль) в ТГФ (20мл). Суміш перемішували при -70°C протягом 1 години, потім доводили до -20°C та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: DCM/MeOH/ NH_4OH , 96/4/0,1; 20-45мкм). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали. Залишок (4,65г) кристалізували з DIPE. Осад відфільтровували та сушили, одержуючи 2,7г проміжної сполуки 28 (т.пл.: 168°C). Матковий розчин випарювали, одержуючи ще 1,7г проміжної сполуки 28.

d) Одержання проміжної сполуки 25



1,6М розчин бутиллітію (0,0112моль) по краплям додавали при -20°C до розчину N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (0,0112моль) в ТГФ (20мл) в потоці N_2 . Суміш перемішували при -20°C протягом 30 хвилин, потім охолоджували до -70°C . Додавали розчин проміжної сполуки 17 (0,0094моль) в ТГФ (20мл). Суміш перемішували протягом 45 хвилин. Додавали розчин проміжної сполуки 21 (0,0112моль) в ТГФ (10мл). Суміш перемішували при -70°C протягом 2 годин, виливали в H_2O при -30°C та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок (4г) очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: DCM/MeOH, 98/2; 15-40мкм). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали. Залишок (3г) кристалізували з DIPE. Осад відфільтровували та сушили, одержуючи 1,94г проміжної сполуки 25 (43%) (т.пл.: 140°C).

e) Одержання проміжної сполуки 26

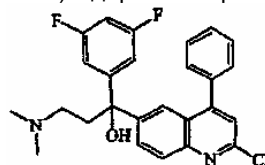


Проміжна сполука 35

Проміжна сполука 36

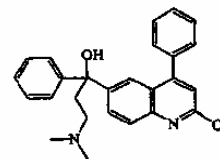
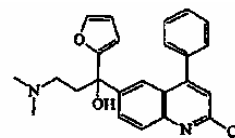
1,6М розчин бутиллітію (0,013моль) по краплям додавали при -30°C до суміші N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (0,013моль) в ТГФ (20мл) в потоці N_2 . Суміш перемішували при -20°C протягом 30 хвилин, потім охолоджували до -70°C . Додавали розчин 2-хлор-4-метил-3-фенілхіноліну (0,011моль) в ТГФ (20мл). Суміш перемішували протягом 45 хвилин. Додавали розчин проміжної сполуки 21 (0,013моль) в ТГФ (10мл). Суміш перемішували при -70°C протягом 2 годин, виливали в H_2O та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок (5г) очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: DCM/MeOH, 98/2; 15-40мкм). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 4г проміжної сполуки 26 (78%).

f) Одержання проміжної сполуки 27



1,6М розчин бутиллітію в гексані (0,0075моль) по краплям додавали при -70°C до суміші проміжної сполуки 14 (0,0062моль) в ТГФ (20мл) в потоці N_2 . Суміш перемішували при -70°C протягом 1 години. Додавали розчин проміжної сполуки 21 (0,0075моль) в ТГФ (10мл) при -70°C . Суміш перемішували при температурі від -70°C до кімнатної температури протягом 18 годин. Додавали H_2O . Суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали насиченим розчином NaCl, сушили (MgSO_4), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок (3г) очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: DCM/MeOH/ NH_4OH , 97/3/0,1; 15-40мкм). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 1,1г проміжної сполуки 27 (39%).

Вищеописаним способом були отримані нижченаведені проміжні сполуки.



Проміжна сполука 37

Проміжна сполука 38

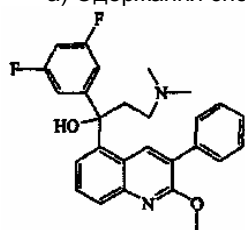
Проміжна сполука 39

Проміжна сполука 40

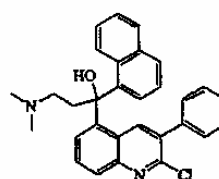
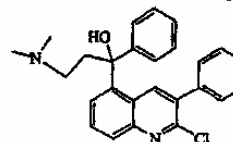
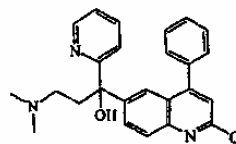
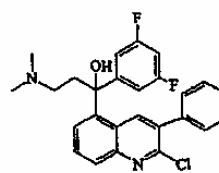
В. Одержання кінцевих сполук

Приклад В1

а) Одержання сполуки 1

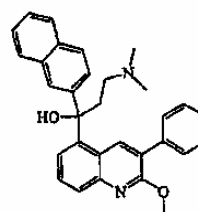
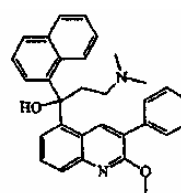


1,6М розчин бутиллітію (0,0019моль) по краплям додавали при -70°C до суміші проміжної сполуки 8 (0,0016моль) в ТГФ (5мл) в потоці N_2 . Суміш

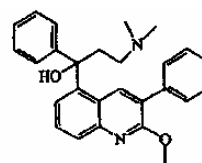
Сполука 18 (MH^+ : 463)Сполука 19 (MH^+ : 463)

перемішували при -70°C протягом 1 години. Додавали розчин проміжної сполуки 21 (0,0019моль) в ТГФ (2мл). Потім додавали H_2O . Суміш екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{DCM}/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 98/2/0,1; 10мм). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 0,2г сполуки 1 (28%, MH^+ : 449).

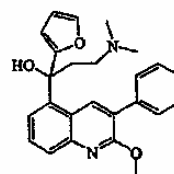
Вищеописаним способом були отримані нижченаведені кінцеві сполуки.



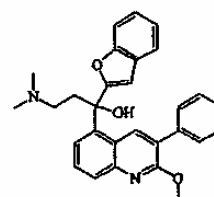
Сполука 20 (т.пл.: 173°C)



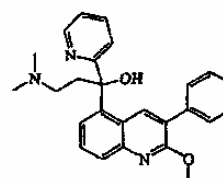
Сполука 21 (МН+: 403)



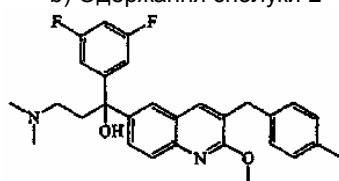
Сполука 22 (МН+: 453)



Сполука 23 (МН+: 414)



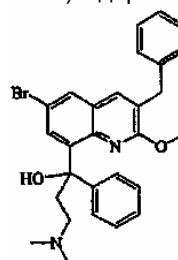
b) Одержання сполуки 2



Бутиллітій (0,0035моль) по краплям додавали при -20°C до розчину N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (0,0034моль) в ТГФ (10мл) в потоці N_2 . Суміш перемішували при -20°C протягом 20 хвилин, потім охолоджували до -70°C . Додавали розчин проміжної сполуки (0,0029моль) в ТГФ (10мл). Суміш перемішували при -70°C протягом 2 годин. Потім додавали розчин проміжної сполуки 21 (0,0032моль) в ТГФ (10мл) при -70°C . Суміш перемішували при -70°C протягом 3 годин, виливали в суміш води з льодом та екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок (1,4г) очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: DCM/MeOH/ NH_4OH , 99/1/0,1; 15-40мкм). Необхідну фракцію збирали та розчинник випарювали. Залишок (0,968г) очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: DCM/MeOH/ NH_4OH , 98/2/0,2; 15-40мкм). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали. Залишок сушили, одержуючи 0,151г сполуки 2 (11%, масло).

Приклад В2

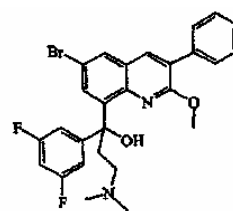
а) Одержання сполуки 3



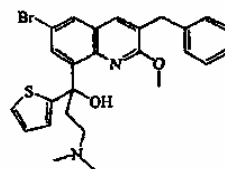
30% розчин MeONa (2мл) додавали при кімнатній температурі до суміші проміжної сполуки 23 (0,002моль) в MeOH (2мл). Суміш перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі, виливали на лід та екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок (0,62г) очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: DCM/MeOH/ NH_4OH , 95/5/0,5; 15-40мкм). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали. Отриманий залишок (0,39г) кристалізували з DIPE. Осад відфільтровували та сушили, одержуючи 0,15г сполуки 3 (т.пл.: 66°C).

Вищеописаним способом були отримані нижченаведені кінцеві сполуки.

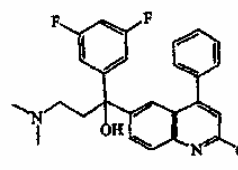
Сполука 12 (т.пл.: 170°C)



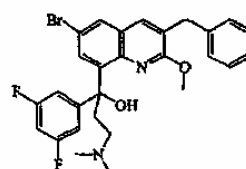
Сполука 15 (т.пл.: 138°C)



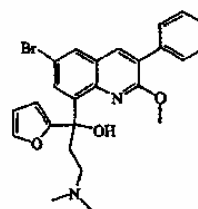
Сполука 24 (т.пл.: 215°C) у вигляді солі
етандикислоти (1:1)



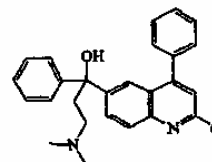
Сполука 25 (т.пл.: 160°C)



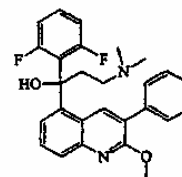
Сполука 26 (т.пл.: 60°C)



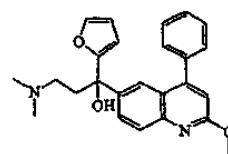
Сполука 27 (т.пл.: 144°C)



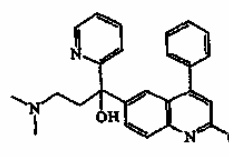
Сполука 28 (МН+: 449)



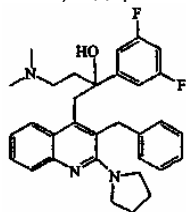
Сполука 29 (МН+: 403)



Сполука 30 (т.пл.: 132°C) у вигляді солі
етандикислоти (1:1)



b) Одержання сполуки 4



Суміш проміжної сполуки 25 (0,0004моль) та піролідину (0,0021моль) перемішували при 90°C протягом ночі, виливали в H₂O та екстрагували

Сполука 31 (МН+: 532)

Сполука 32 (т.пл.: 152°C) у вигляді солі
етандикислоти (1:2)

Сполука 33 (т.пл.: 198°C)

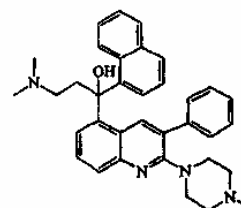
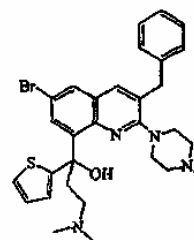
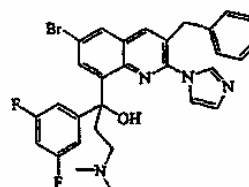
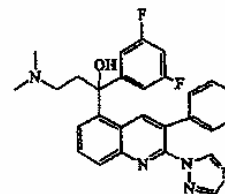
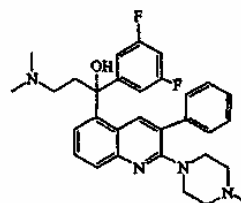
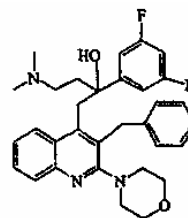
Сполука 34 (т.пл.: 195°C)

Сполука 35 (МН+: 579)

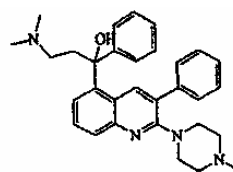
Сполука 36 (т.пл.: 158°C) у вигляді солі
етандикислоти (1:3)

DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO₄), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок (0,18г) очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: DCM/MeOH/NH₄OH, 98/2/0,1; 10мкм). Необхідну фракцію збирали та розчинник випарювали, одержуючи 0,043г сполуки 4 (20%, МН+: 516).

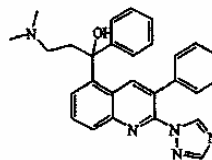
Вищеописаним способом були отримані нижченаведені кінцеві сполуки.



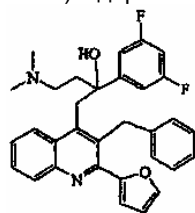
Сполука 37 (т.пл.: 166°C)



Сполука 38 (т.пл.: 188°C)



с) Одержання сполуки 5

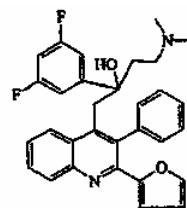


Суміш проміжної сполуки 25, 2-фуранілборонової кислоти (0,0012моль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0,0013моль) та 2М розчину Na_2CO_3 (0,002моль) в диметилловому ефірі (7мл) перемішували при 90°C протягом ночі, потім

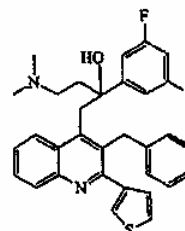
виливали в H_2O та екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок (0,2г) очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: DCM/MeOH, 95/5; 15-40мм). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали. Залишок (0,12г) очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: DCM/MeOH/ NH_4OH , 99/1/0,1; 20мм). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 0,06г сполуки 5 (28%, т.пл.: 130°C).

Вищеописаним способом були отримані нижченаведені кінцеві сполуки.

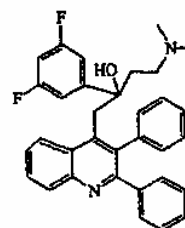
Сполука 39 (т.пл.: 136°C)



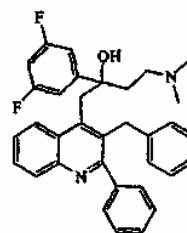
Сполука 40 (т.пл.: 173°C)



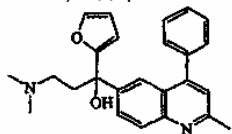
Сполука 41 (т.пл.: 173°C)



Сполука 42 (т.пл.: 188°C)



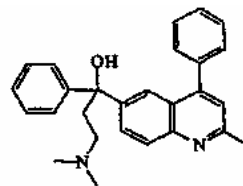
d) Одержання сполуки 6



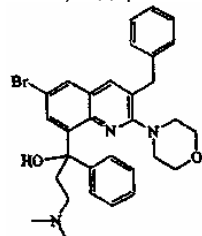
Суміш проміжної сполуки 35 (0,0005моль), метилборонової кислоти (0,0011моль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0,0005моль) та 2М розчину K_2CO_3 (0,0028моль) в диметиловому ефірі (10мл) та MeOH (3мл) перемішували при 100°C протягом 24 годин, потім охолоджували до кімнат-

ної температури. Додавали H_2O . Суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали насиченим розчином NaCl, сушили ($MgSO_4$), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок (0,19г) за допомогою колоночної хроматографії на кромасилі (елюент: DCM/MeOH/ NH_4OH 95/5/0,1; 10мкм). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 0,06г сполуки 6 (28%, MH^+ : 387, масло).

Вищеописаним способом була отримана нижченаведена кінцева сполука.

Сполука 43 (MH^+ : 397)

е) Одержання сполуки 7

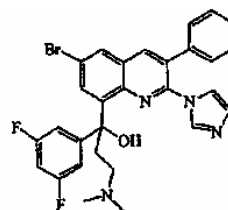
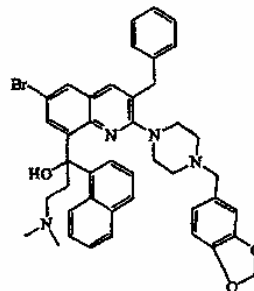


Суміш проміжної сполуки 23 (0,0019моль), морфоліну (0,0021моль) та K_2CO_3 (0,3г) в ацетонітрилі (10мл) перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі, виливали на

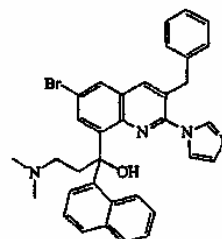
лід та екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили ($MgSO_4$), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок (0,58г) очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: DCM/MeOH/ NH_4OH , від 95/5/0,1 до 94/6/0,5; 15-40мкм). Необхідну фракцію збирали та розчинник випарювали. Отриманий залишок (0,04г) кристалізували з DIPE. Осад відфільтровували та сушили, одержуючи 0,023г сполуки 7 (т.пл.: 70°C).

Вищеописаним способом були отримані нижченаведені кінцеві сполуки.

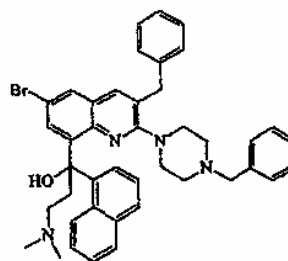
Сполука 44 (т.пл.: 136°C)

Сполука 45 (MH^+ : 743)

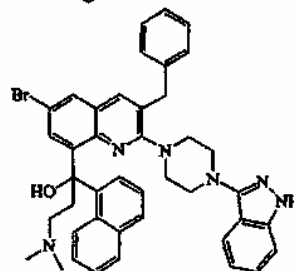
Сполука 46 (т.пл.: 200°C)



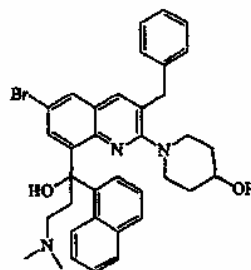
Сполука 47 (MH+: 699)



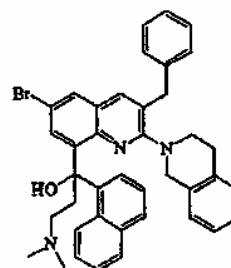
Сполука 48 (MH+: 725)



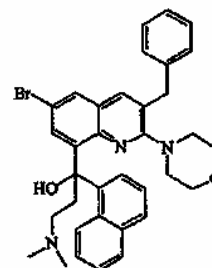
Сполука 49 (MH+: 624)



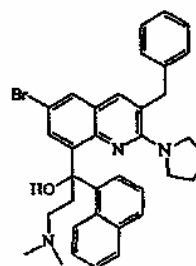
Сполука 50 (MH+: 656)



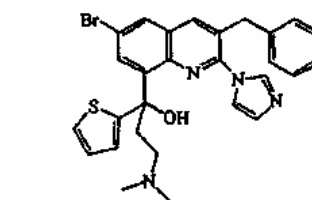
Сполука 51 (MH+: 610)



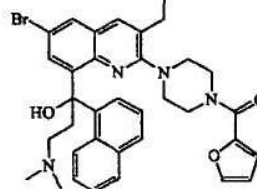
Сполука 52 (MH+: 594)



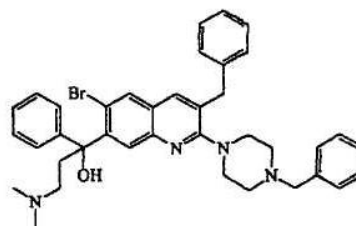
Сполука 53 (т.пл.: 163°C)



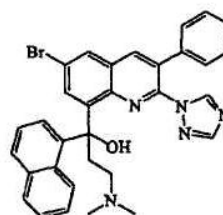
Сполука 54 (МН+: 703)



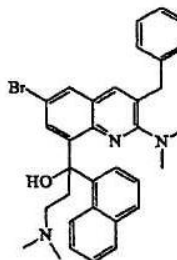
Сполука 55 (МН+: 649)



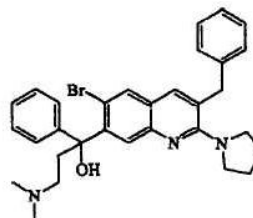
Сполука 56 (т.пл.: 167°C)



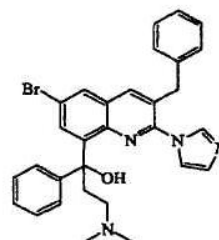
Сполука 57 (МН+: 568)



Сполука 58 (МН+: 544)



Сполука 59 (МН+: 541)

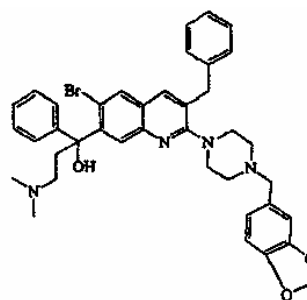


61

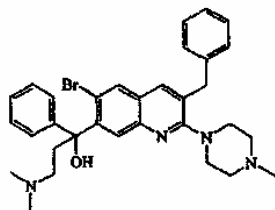
86952

62

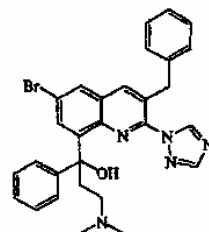
Сполука 60 (МН+: 693)



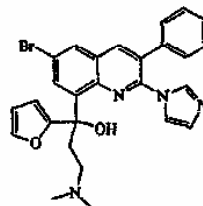
Сполука 61 (МН+: 573)



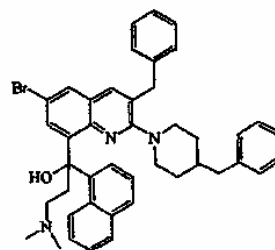
Сполука 62 (т.пл.: 149°C)



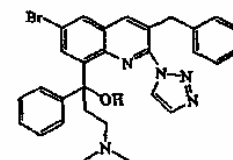
Сполука 63 (т.пл.: 127°C)



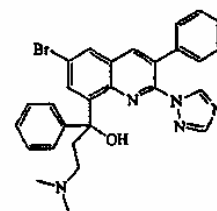
Сполука 64 (МН+: 698)



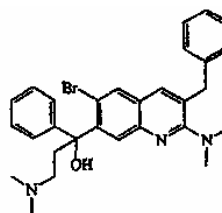
Сполука 65 (МН+: 542)



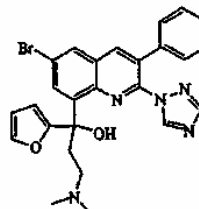
Сполука 66 (т.пл.: 129°C)



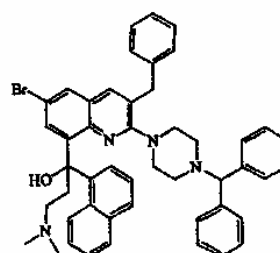
Сполука 67 (МН+: 518)



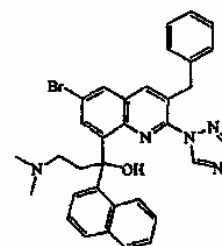
Сполука 68 (т.пл.: 141°C)



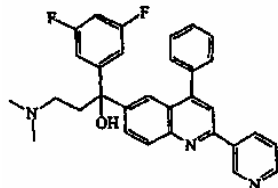
Сполука 69 (МН+: 775)



Сполука 70 (т.пл.: 217°C)



f) Одержання сполуки 8

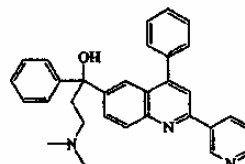


Суміш проміжної сполуки 27 (0,0005моль), 3-(1,3,2-діоксаборинан-2-іл)піридину (0,0008моль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0,0005моль) та 2М розчину K_2CO_3 (0,0027моль) в диметиловому ефірі (7мл) та MeOH (3мл) перемішували при

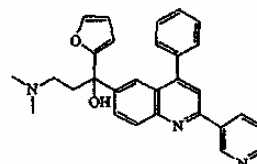
100°C протягом 18 годин в потоці N_2 , потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали H_2O . Суміш екстрагували ЕЮАс. Органічний шар промивали насиченим розчином NaCl, сушили ($MgSO_4$), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок (0,34г) розводили 2-пропанолом (6мл). Додавали щавлеву кислоту. Суміш перемішували. Осад відфільтровували та сушили при 60°C у вакуумі, одержуючи 0,29г сполуки 8 у вигляді солі етандикислоти (1:2) (80%, т.пл.: 151°C).

Вищеописаним способом були отримані нижченаведені кінцеві сполуки.

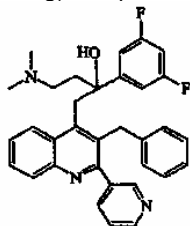
Сполука 71 (МН+: 460)



Сполука 72 (МН+: 450)

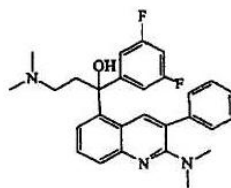


g) Одержання сполуки 9



Суміш проміжної сполуки 25 (0,0004моль), 3-(1,3,2-діоксаборинан-2-іл)піридину (0,0012моль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0,00004моль) та 2М розчину Na_2CO_3 (0,002моль) в диметиловому ефірі (6мл) перемішували при 90°C протягом ночі, виливали в H_2O та екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок (0,33г) очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: DCM/MeOH/ NH_4OH , 97/3/0,1; 20мкм). Необхідну фракцію збирали та розчинник випарювали, одержуючи 0,03г сполуки 9 (14%, т.пл.: 164°C).

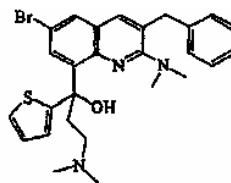
h) Одержання сполуки 10



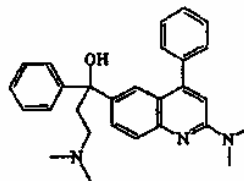
Суміш проміжної сполуки 37 (0,0007моль) в N-метилметанаміні (10мл) та ацетонітрилі (10мл) перемішували при 90°C протягом 12 годин, виливали в суміш $\text{H}_2\text{O}/\text{K}_2\text{CO}_3$ та екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4), фільтрували та розчинник випарювали. Отриману фракцію (0,25г) перемішували при 90°C протягом 72 годин та за допомогою колоночної хроматографії на кромасилі (елюент: DCM/MeOH, 99/1; 10мкм). Фракцію необхідного продукту збирали та розчинник випарювали. Залишок (0,08г) розчиняли в суміші щавлева кислота/2-пропанол та перетворювали на сіль етандикислоти (1:2,5). Осад відфільтровували та сушили, одержуючи 0,07г сполуки 10 (14%, т.пл.: 136°C).

Вищеописаним способом були отримані нижченаведені кінцеві сполуки.

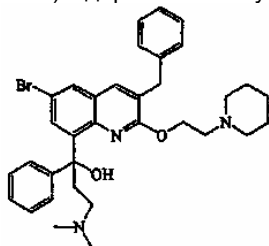
Сполука 73 (МН+: 524)



Сполука 74 (МН+: 426)



i) Одержання сполуки 11

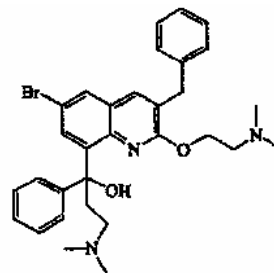


Суміш KOH (0,0011моль) в 1-піперидинетанолі (2мл) перемішували при 80°C до зникнення KOH.

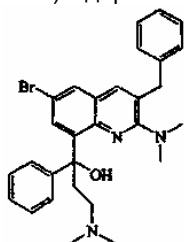
Додавали проміжну сполуку 23 (0,0009моль). Суміш перемішували при 80°C протягом ночі, виливали на лід та екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок (2,49г) кристалізували з DIPE. Осад відфільтровували та сушили, одержуючи 0,308г сполуки 11 (т.пл.: 131°C).

Вищеописаним способом була отримана нижченаведена кінцева сполука.

Сполука 75 (т.пл.: 141°C)



i) Одержання сполуки 78

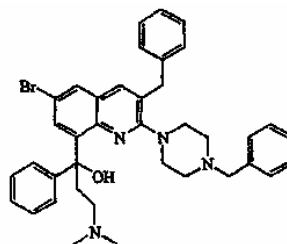


Суміш проміжної сполуки 23 (0,000137моль), N-метилметанаміну (0,000412моль, 3екв.) та K_2CO_3 (3екв.) в ацетонітрилі (2мл) перемішували

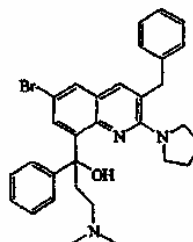
при 80°C протягом 12 годин, виливали в H_2O та екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили ($MgSO_4$), фільтрували та розчинник випарювали. Отриману фракцію очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі, після чого фракцію необхідного продукту збирали та розчинник випарювали, одержуючи 0,07г сполуки 78 (54,79%, MH^+ : 518).

Вищеописаним способом були отримані нижченаведені кінцеві сполуки.

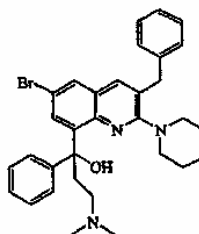
Сполука 79 (MH^+ : 649)



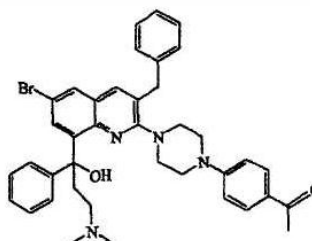
Сполука 80 (MH^+ : 544)



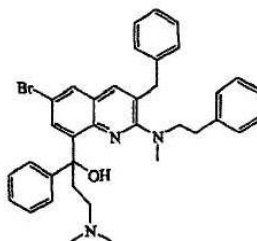
Сполука 81 (MH^+ : 556)

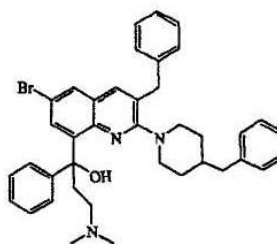
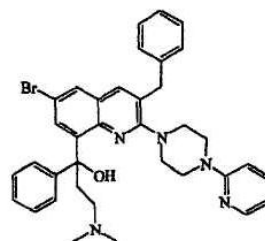
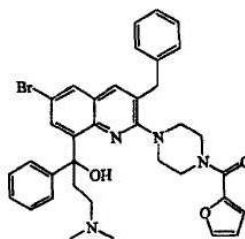
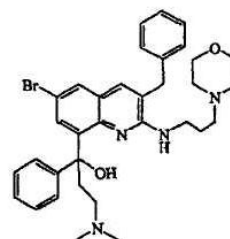
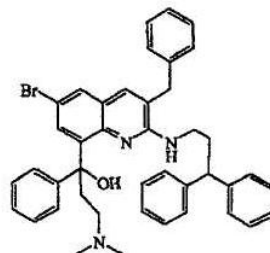
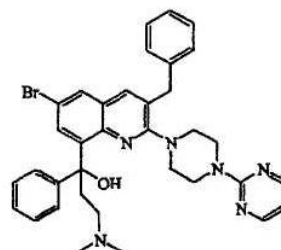


Сполука 82 (MH^+ : 677)

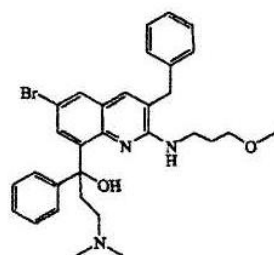


Сполука 83 (MH^+ : 608)

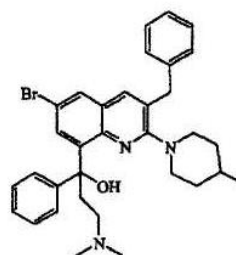


Сполука 84 (MH⁺: 648)Сполука 85 (MH⁺: 636)Сполука 86 (MH⁺: 653)Сполука 87 (MH⁺: 617)Сполука 88 (MH⁺: 684)Сполука 89 (MH⁺: 637)

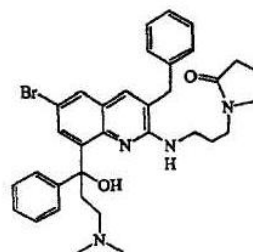
Сполука 90 (MH+: 562)



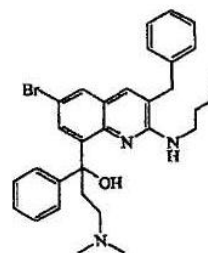
Сполука 91 (MH+: 572)



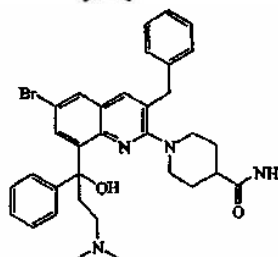
Сполука 92 (MH+: 615)



Сполука 93 (MH+: 546)

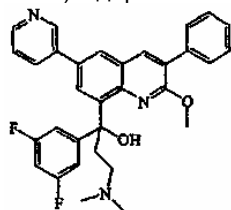


Сполука 94 (MH+: 601)



Приклад В3

а) Одержання сполуки 13

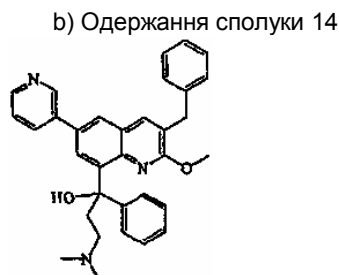


Суміш сполуки 12 (0,0003моль), 3-(1,3,2-діоксаборинан-2-іл)піридину (0,0006моль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0,00003моль) та 2М розчину K_2CO_3 (0,0015моль) в диметилловому ефірі (6мл) та MeOH (2мл) перемішували при 100°C

протягом 18 годин в потоці N_2 , потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали H_2O . Суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали насиченим розчином NaCl, сушили ($MgSO_4$), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок (0,14г) розводили 2-пропанолом (2мл). Додавали щавлеву кислоту (2 еквіваленти). Суміш перемішували протягом 10 хвилин. Осад фільтрували, промивали 2-пропанолом та сушили при 70°C у вакуумі, одержуючи 0,077г сполуки 13 у вигляді солі еіандикислоти (1:1,5) (38%, т.пл.: 156°C).

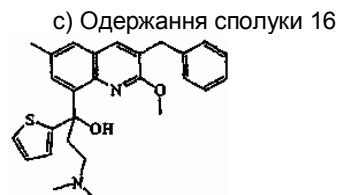
Вищеописаним способом була отримана нижченаведена кінцева сполука.

Сполука 76 (т.пл.: 177°C)



Суміш сполуки 3 (0,0003моль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0,00003моль), 2М розчину Na_2CO_3 (0,0019моль) та 3-(1,3,2-діоксаборинан-2-іл)піридину (0,0011моль) в диме-

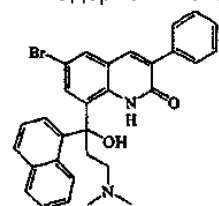
Сполука 77 (т.пл.: 199°C)



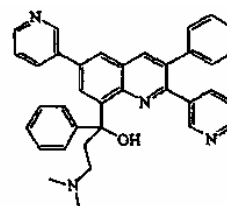
Суміш сполуки 15 (0,0007моль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0,00007моль) та тетраметилово (0,0016моль) в толуолі (6мл) перемішували та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Додавали H_2O . Суміш екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: DCM/MeOH/ NH_4OH , 95/5/0,3; 20мкм). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали, одержуючи 0,038г сполуки 16 (11%, Mn^+ : 447).

Приклад В4

Одержання сполуки 17

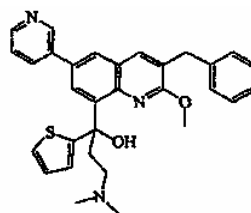


Суміш проміжної сполуки 32 (0,0016моль) в 6N розчині HCl (5мл) та ТГФ (10мл) перемішували при 80°C протягом 48 годин, потім охолоджували до



тиловому ефірі (6мл) перемішували при 100°C протягом ночі, потім виливали в H_2O та екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок за допомогою колоночної хроматографії на кромасилі (елюент: толуол/2-пропанол/ NH_4OH , 80/20/1; 10мкм). Чисті фракції збирали та розчинник випарювали. Залишок (0,1г, 51%) кристалізували із суміші DIPE/ацетонітрил. Осад відфільтровували та сушили, одержуючи 0,057г сполуки 14 (т.пл.: 180°C).

Вищеописаним способом була отримана нижченаведена кінцева сполука.



кімнатної температури, виливали в 10% розчин K_2CO_3 та екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали насиченим розчином NaCl , сушили (MgSO_4), фільтрували та розчинник випарювали. Залишок кристалізували із суміші діетиловий ефір/2-пропанон. Осад відфільтровували та сушили. Частину даної фракції (0,3г з 0,6г (44%)) розводили гарячим 2-пропаном. Осад відфільтровували та сушили, одержуючи 0,2г сполуки 17(15%, т.пл.: 190°C).

С. Аналітичні методи

Масу сполук визначали за допомогою LCMS (рідинна хроматографія з мас-спектрометриєю). Були використані три нижчеописаних методи. Дані підсумовані в приведеній нижче таблиці 1.

Метод LCMS 1

Аналіз методом LCMS (іонізація електророзпиленням в позитивному режимі, режим сканування від 100 до 900 атомних одиниць маси) виконували на колонці Kromasil C18 (Interchim, Montlucon, FR; 5мкм, 4,6×150мм) зі швидкістю потоку 1 мл/хв. Були використані дві рухливі фази (рухлива фаза А: 30% 6,5ММ ацетату амонію +40% ацетонітрилу +30% мурашиної кислоти (2мл/л); рухлива фаза В: 100% ацетонітрилу) для створення градієнта від 100% А протягом 1 хвилини до 100% В протягом 4 хвилин, від 100% В протягом 5 хвилин до 100% А протягом 3 хвилин та повторного встановлення рівноваги при 100% А протягом 2 хвилин.

Метод LCMS 2

Аналіз методом LCMS (іонізація електророзпиленням в позитивному та негативному (імпульсному) режимі, сканування від 100 до 1000 атомних одиниць маси) виконували на колонці Kromasil C18 (Interchim, Montlucon, FR; 3,5мкм, 4,6×100мм) зі швидкістю потоку 0,8мл/хвилину. Були використані дві рухливі фази (рухлива фаза А: 35;% 6,5ММ ацетату амонію +30% ацетонітрилу +35% мурашиної кислоти (2мл/л); рухлива фаза В: 100% ацетонітрилу) для створення градієнта від 100% А протягом 1 хвилини до 100% В протягом 4 хвилин, від 100% В зі швидкістю потоку 1,2мл/хвилину протягом 4 хвилин до 100% А зі швидкістю потоку 0,8мл/хвилину протягом 3 хвилин та повторного встановлення рівноваги при 100% А протягом 1,5 хвилин.

Метод LCMS 3

Аналіз методом LCMS (іонізація електророзпиленням в позитивному режимі, режим сканування від 100 до 900 атомних одиниць маси) виконували на колонці Xterra MS C18 (Waters, Milford, MA; 5мкм, 4,6×150мм) зі швидкістю потоку 1мл/хвилину. Були використані дві рухливі фази (рухлива фаза А: 85% 6,5ММ ацетату амонію +15% ацетонітрилу; рухлива фаза В: 20% 6,5ММ ацетату амонію +80% ацетонітрилу) для створення градієнта від 100% А протягом 3 хвилин до 100% В протягом 5 хвилин, від 100% В зі швидкістю потоку 1,2мл/хвилину протягом 6 хвилин до 100% А зі швидкістю потоку 0,8мл/хвилину протягом 3 хвилин та повторного встановлення рівноваги при 100% А протягом 3 хвилин.

Таблица 1

Вихідний пік LCMS

Сполука №	Метод LC/GC/MS
1	1
4	3
6	2
16	2
18	1
19	1
21	1
22	1
23	1
28	1
29	1
31	1
35	1
43	3
45	2
47	2
48	2
49	2
50	2
51	2
52	2
54	2
55	1
57	2
58	1
59	1

60	1
61	1
64	2
65	1
67	1
69	2
71	3
72	3
73	1
74	3
78	1
79	1
80	1
81	1
82	1
83	1
84	1
85	1
86	1
87	1
88	1
89	1
90	1
91	1
92	1
93	1
94	1

D. Фармакологічні приклади

D.1. Спосіб дослідження *in vitro* сполук проти *M. tuberculosis*

Плоскодонні стерильні 96-лункові пластикові мікротитрувальні планшети заповнювали 100мкл бульйонним середовищем Middlebrook (1x). Потім у ряд парних лунок колонки 2 додавали вихідні розчини (10x кінцева тестова концентрація) сполук в об'ємі, рівному 25мкл, для оцінки їх впливу на ріст бактерій. Розчини піддавали послідовному п'ятикратному розведенню, проведеному безпосередньо в колонках 2-11 в мікротитрувальних планшетах, з використанням спеціальної автоматичної системи (Zymark Corp, Hopkinton, MA). Наконечники піпеток змінювали після кожних 3 розведень, щоб звести до мінімуму помилки піпеток з високогідрофобними сполуками. Неопрацьовані контрольні зразки, що містять (колонка 1) та не містять (колонка 12) інокулят, входили в кожну мікротитрувальну планшет. До рядів з А по Н, за винятком колонки 12, додавали приблизно 5000 CFU на лунку *Mycobacterium tuberculosis* (штам H37RV) в об'ємі 100мкл в бульйонному середовищі Middlebrook (1x). Такий же об'єм бульйонного середовища без інокулята додавали в колонку 12 в ряд з А по Н. Культури інкубували при 37°C протягом 7 днів у зволоженій атмосфері (інкубатор з відкритим повітряним клапаном та безперервною вентиляцією). За день до закінчення інкубації, через 6 днів після інокуляції в усі лунки додавали Resazurin (1:5) в об'ємі 20мкл та інкубували планшети ще протягом 24 годин при 37°C. На 7 день проводили кількісну оцінку бактеріального росту методом флуоресценції.

Флуоресценцію вимірювали на керованому комп'ютером флуориметрі (Spectramax Gemini EM,

Molecular Devices) при довжині хвилі збудження 530нм та довжині хвилі емісії 590нм. Процентний ріст інгібування, досягнутий сполуками, розраховували стандартними методами та розраховували дані MIC (що представляють величини IC₉₀, виражені в мікрограмах/мл).

D.2. Спосіб дослідження *in vitro* сполук на антибактеріальну активність проти штаму *M. Smegmatis* ATCC607.

Плоскодонні стерильні 96-лункові пластикові мікротитрувальні планшети заповнювали 180мкл стерильної деіонізованої води з добавкою 0,25% BSA. Після цього додавали основні розчини (7,8х кінцева тестова концентрація) сполук в об'ємі 45мкл до ряду парних лунок в колонці 2 для того, щоб оцінити їх вплив на бактеріальний ріст. Послідовні п'ятикратні розведення (45мкл в 180мкл) проводили безпосередньо в мікротитрувальних планшетах з колонки 2 по 11 за допомогою виконаного за замовленням робототехнічного комплексу (Zymark Corp., Hopkinton, MA). Наконечники піпеток змінювали після кожних трьох розведень, щоб звести до мінімуму помилки піпеток з високогідрофобними сполуками. Неопрацьовані контрольні зразки, що містять (колонка 1) та не містять (колонка 12) інокулянт, входили в кожен мікротитрувальний планшет. В ряди з А по Н, за винятком колонки 12, додавали приблизно 250 CFU на лунку бактеріального інокулянта, в об'ємі 100мкл в 2,8х бульйонного середовища Mueller-Hinton. Той же об'єм бульйонного середовища без прищеплювального матеріалу додавали в колонку 12 в ряд з А по Н. Культури інкубували при 37°C протягом 48 годин в зволоженій атмосфері, що містить 5% CO₂ (інкубатор з відкритим повітряним клапаном та безперервною вентиляцією). Наприкінці інкубації, через два дні після інокуляції, проводили кількісну оцінку бактеріального росту методом флуоресценції. Тому в усі лунки додавали Alamar Blue (10х) в об'ємі 20мкл та інкубували планшети ще 2 години при 50°C.

Флуоресценцію вимірювали на керованому комп'ютером флуориметрі (Cytofluor, Biosearch) при довжині хвилі збудження 530нм та довжині хвилі емісії 590нм (збільшення 30). Процентний ріст інгібування, досягнутий сполуками, розраховували стандартними методами. pIC₅₀ визначали, як 50% концентрації, що інгібує ріст бактерій. Результати представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Результати *in vitro*-скринінгу
сполук за даним винаходом для
M. smegmatis и *M. tuberculosis* (pIC₅₀)

Сполука №	<i>M. smegmatis</i> (pIC ₅₀)	<i>M. tuberculosis</i> (pIC ₅₀)
1	5,9	
2	5,9	
3	5,9	
4	6,6	
5	6,4	
6	4,5	
7	5,8	

8	5,8	
9	5,2	
10	5,7	
11	5,5	5,5
12	5,8	
13	6,4	
14	5,1	
15	5,1	
16	5,8	
18	5,8	
19	5,1	
20	4,5	
21	4,5	
26	5,7	
27	5,2	
28	5,1	
29	4,5	
31	5,9	
32	5,0	
33	4,5	
35	5,8	
36	5,0	
37	4,1	
39	5,9	
40	5,1	
41	4,5	
42	4,4	
43	4,9	
44	5,9	
45	6,6	
46	6,6	
47	6,4	
48	6,2	
49	6,1	
50	6,1	
51	6,0	
52	6,0	
53	5,9	
54	5,9	
55	5,9	
56	5,8	
57	5,8	
58	5,8	
59	5,8	
60	5,7	
61	5,3	
62	5,3	
63	5,2	
64	5,2	
65	5,2	
66	4,9	
67	4,7	
68	4,5	
69	4,4	
71	5,8	
72	5,2	
73	5,8	
75	5,2	5,3
76	5,8	
77	4,9	
78	5,8	
79	6,2	4,6

79**86952****80**

80	6,1	5,05
81	5,9	
82	5,8	
83	5,8	
84	5,7	
85	5,7	
86	5,7	
87	5,6	

88	5,6	
89	5,6	
90	5,5	
91	5,3	
92	5,2	
93	5,1	
94	5,1	