



УКРАЇНА

(19) UA (11) 95916 (13) C2

(51) МПК

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

C07D 215/22 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ХІНОЛІНУ ЯК АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ЗАСОБИ

1

2

(21) а200801433

(22) 31.07.2006

(24) 26.09.2011

(86) PCT/EP2006/064856, 31.07.2006

(31) 05107159.5

(32) 03.08.2005

(33) EP

(46) 26.09.2011, Бюл.№ 18, 2011 р.

(72) АНДРІЄС КОЕНРААД ДЖОЗЕФ ЛОДЕВЖІК
МАРСЕЛЬ, BE, КОУЛ АНІЛ, IN/BE, ЖІЛЬМОНТ
ЖЕРОМ ЕМИЛЬ ДЖОРЖ, FR, ПАСКВЕР ЕЛІЗА-
БЕТ ТЕРЕСА ДЖІАНН, FR, ЛАНКОІС ДЕВІД ФРЕ-
НСІС ЕЛЕЙН, FR

(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., BE

(56) WO9506047 A 02.03.1995

WOMMACK J B ET AL: "POTENTIAL
ANTIMALARIALS. 6. SOME 2-PHENYL-6- AND 8-
QUINOLINEMETHANOLS_{1,2} AND 8-PHENYL-4-
QUINOLINEMETHANOLS" JOURNAL OF
MEDICINAL AND PHARMACEUTICAL CHEMISTRY,
AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, US,
vol. 14, no. 12, 1962, pages 1218-1220,
XP000915126

WO2004089947 A 21.10.2004

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

WO2004011436 A 05.02.2004

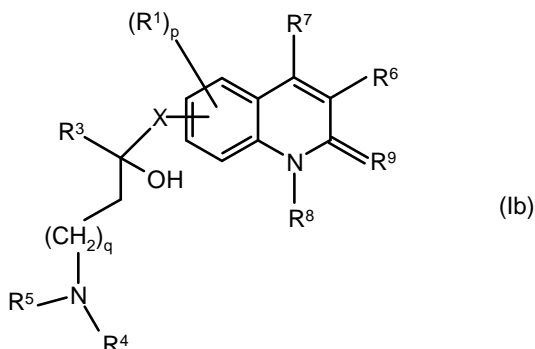
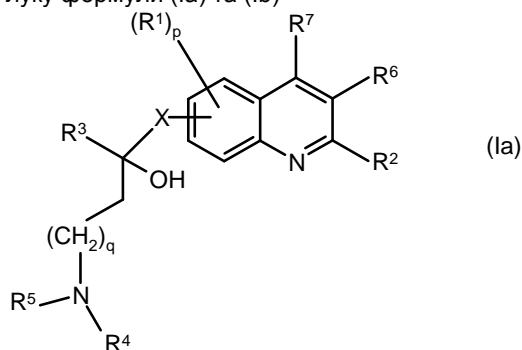
WO2005070430 A 04.08.2005

GENTHER C S ET AL: "Antifolate studies. Activities
of 40 potential antimalarial compounds against
sensitive and chlorguanide triazine resistant strains of
folate-requiring bacteria and Escherichia coli." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY FEB 1977,
vol. 20, no. 2, February 1977 (1977-02), pages 237-
243, XP002414938 ISSN: 0022-2623

WO2004035569 A2 29.04.2004

WO0078748 A 28.12.2000

WO0107432 A2 01.02.2001

(57) 1. Застосування сполуки для виробництва
лікарського засобу для лікування бактеріальнихінфекцій, де зазначена сполука являє собою спо-
луку формули (Ia) та (Ib)її фармацевтично прийнятну кислотну- або основ-
но-адитивну сіль, її четвертинний амін, її стереохі-
мічно ізомерну форму, її таутомерну форму або її
N-оксид, деR¹ являє собою водень, галоген, галогеналкіл,
ціано, гідрокси, Ar, Het, алкіл, алкілокси, алкілтіо,
алкілоксиалкіл, алкілтіоалкіл, Ar-алкіл або
ді(Ar)алкіл;

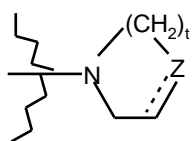
p означає ціле число, рівне 1, 2 або 3;

R² являє собою водень; алкіл; гідрокси; меркапто;
алкілокси, необов'язково заміщений аміно або мо-
но- або ді(алкіл)аміно, або радикалом формули

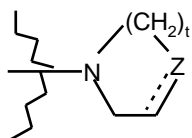
(13) C2

(11) 95916

(19) UA



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



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

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

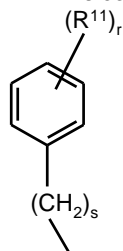
q означає ціле число, рівне нулю, 1, 2, 3 або 4;

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 з групи, що включає піролідініл, 2-піролініл, 3-піролініл, піролініл, піразолідиніл, 2-імідазолініл, 2-піразолініл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, піперидиніл, піридиніл, піперазиніл, імідазолідиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазиніл, морфолініл та тіоморфолініл, де кожне з зазначених кілець необов'язково заміщене алкілом, галогеном, галогеналкілом, гідрокси, алкілокси, аміно, моно- або діалкіламіно, алкілтіо, алкілоксиалкілом, алкілтіоалкілом або піримідинілом;

R^6 являє собою 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} являє собою водень, галоген, галогеналкіл, гідрокси, Ar, алкіл, алкілокси, алкілтіо, алкілоксиалкіл, алкілтіоалкіл, Ar-алкіл або ді(Ar)алкіл; або два сусідніх радикали R^{11} , взяті разом, можуть утворювати разом з фенільним кільцем, до якого вони приєднані, 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 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}-$;

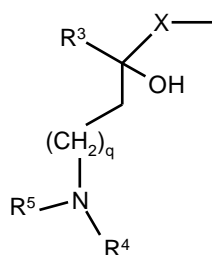
R^{10} являє собою водень, алкіл, гідроксил, амінокарбоніл, моно- або ді(алкіл)амінокарбоніл, Ar, Het, алкіл, заміщений одним або двома Het, алкіл, заміщений одним або двома Ar, Het- $\text{C}(=\text{O})-$, Ar- $\text{C}(=\text{O})-$;

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

Ar являє собою гомоцикл, вибраний із групи, що включає феніл, нафтил, аценафтил, тетрагідронафтил, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, де кожен замісник незалежно вибраний 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 являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний із групи, що включає N-феноксипіперидиніл, піперидиніл, піролініл, піразоліл, імідазоліл, фураніл, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, триазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл та піридазиніл; або біциклічний гетероцикл, вибраний із групи, що включає хінолініл, ізохінолініл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл, хіноксалініл, індолініл, індазоліл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензизоксазоліл, бензотіазоліл, бензизотіазоліл, бензофураніл, бензотієніл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл або бензо[1,3]діоксоліл; де кожен моноциклічний та біциклічний гетероцикл може бути необов'язково заміщений на атомі вуглецю 1, 2 або 3 замісниками, де кожен замісник незалежно вибраний із групи, що включає галоген, гідрокси, алкіл або алкілокси;

галоген являє собою замісник, вибраний із групи, що включає фтор, хлор, бром та йод, та галогеналкіл являє собою прямий або розгалужений насичений вуглеводневий радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю, приєднаний до прямого або розгалуженого вуглеводневого радикала, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю; де один або більше атомів вуглецю заміщені одним або більше атомами галогену; за умови, що, якщо R^7 являє собою водень, то радикал



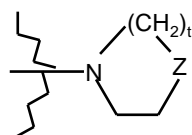
також може знаходитися в положенні 4 хінолінового кільця; та, за умови, що бактеріальна інфекція не є мікобактеріальною інфекцією.

2. Застосування за п. 1, де R^1 являє собою водень, галоген або Het.

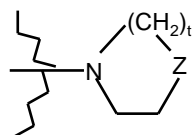
3. Застосування за п. 2, де R^1 являє собою галоген.

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

5. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де R^2 являє собою алкілокси; Het; Ar; моно- або ді(алкіл)аміно, де алкіл необов'язково може бути заміщений одним або двома замісниками Ar; радикал формули



де Z являє собою $N-R^{10}$; t означає ціле число, рівне 2; алкілокси, заміщений аміно або моно- або ді(алкіл)аміно, або радикалом формули



де Z являє собою CH_2 та t означає ціле число, рівне 2.

6. Застосування за п. 5, де R^2 являє собою алкілокси.

7. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де R^3 являє собою нафтил, феніл або Het, кожний з яких необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками.

8. Застосування за п. 7, де R^3 являє собою нафтил, феніл, 3,5-дигалогенфеніл, тісніл, фураніл або бензофураніл.

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

10. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де R^4 та R^5 кожен незалежно являє собою алкіл.

11. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де R^6 являє собою бензил або феніл.

12. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де R^7 являє собою водень.

13. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де X являє собою прямий зв'язок.

14. Застосування за будь-яким з пп. 1-12, де X являє собою CH_2 .

15. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де сполукою є сполука формули (Ia).

16. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де алкіл є C_{1-6} алкіл.

17. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де бактеріальною інфекцією є інфекція, викликана грампозитивною бактерією.

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

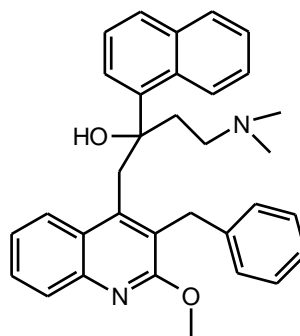
19. Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій та, як активний інгредієнт, терапевтично ефективну кількість (a) сполуки формули (Ia) або (Ib) за будь-яким з пп. 1-16, та (b) одного або більше антибактеріальних засобів, за умови, що один або більше антибактеріальних засобів не є антимікобактеріальними засобами.

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

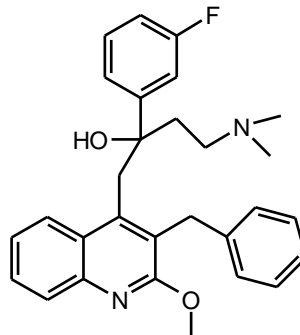
21. Застосування фармацевтичної композиції за п. 19 для лікування бактеріальної інфекції.

22. Продукт, що містить (a) сполуку формули (Ia) або (Ib) за будь-яким з пп. 1-16, та (b) один або більше антибактеріальних засобів, за умови, що один або більше антибактеріальних засобів не є антимікобактеріальними засобами, як комбінований препарат для одночасного, роздільного або послідовного застосування для лікування бактеріальної інфекції.

23. Сполука, вибрана з:



або



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

24. Застосування за будь-яким з пп. 1-17, де бактеріальна інфекція являє собою інфекцію з Staphylococci, Enterococci або Streptococci.

25. Застосування за будь-яким з пп. 1-17, де бактеріальна інфекція являє собою інфекцію з резистентним до метициліну *Staphylococcus aureus* (MRSA), резистентним до метициліну, коагулаза-негативними стафілококами (MRCNS), резистентним до пеніциліну *Streptococcus pneumoniae* та резистентним до різних бактерій *Enterococcus faecium*.
26. Застосування за будь-яким з пп. 1-17, де бактеріальна інфекція являє собою інфекцію з *Staphylococcus aureus* або *Streptococcus pneumoniae*.
27. Застосування за будь-яким з пп. 1-17, де бактеріальна інфекція являє собою інфекцію з резистентним до метициліну *Staphylococcus aureus* (MRSA).
28. Застосування за п. 20, де бактеріальна інфекція являє собою інфекцію з *Staphylococci*, *Enterococci* або *Streptococci*.
29. Застосування за п. 20, де бактеріальна інфекція являє собою інфекцію з резистентним до метициліну *Staphylococcus aureus* (MRSA), резистентним до метициліну, коагулаза-негативними стафілококами (MRCNS), резистентним до пеніциліну *Streptococcus pneumoniae* та резистентним до різних бактерій *Enterococcus faecium*.
30. Застосування за п. 20, де бактеріальна інфекція являє собою інфекцію з *Staphylococcus aureus* або *Streptococcus pneumoniae*.
31. Застосування за п. 20, де бактеріальна інфекція являє собою інфекцію з резистентним до метициліну *Staphylococcus aureus* (MRSA).
32. Застосування за п. 21, де бактеріальна інфекція являє собою інфекцію з *Staphylococci*, *Enterococci* або *Streptococci*.
33. Застосування за п. 21, де бактеріальна інфекція являє собою інфекцію з резистентним до метициліну *Staphylococcus aureus* (MRSA), резистентним до метициліну, коагулаза-негативними стафілококами (MRCNS), резистентним до пеніциліну *Streptococcus pneumoniae* та резистентним до різних бактерій *Enterococcus faecium*.
34. Застосування за п. 21, де бактеріальна інфекція являє собою інфекцію з *Staphylococcus aureus* або *Streptococcus pneumoniae*.
35. Застосування за п. 21, де бактеріальна інфекція являє собою інфекцію з резистентним до метициліну *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Даний винахід відноситься до застосування похідних хіноліну для виробництва лікарського засобу, призначеного для лікування бактеріальної інфекції.

Стійкість до антибіотиків першого покоління стала першочерговою проблемою. Деякі важливі приклади включають стійкі до пеніциліну *Streptococcus pneumoniae*, стійкі до ванкоміцину ентерококи, стійкі до метициліну *Staphylococcus aureus*, стійкі до багатьох препаратів сальмонели.

Наслідки стійкості до антибіотиків є важкими. Інфекції, викликані стійкими мікробами, не піддаються лікуванню, що приводить до більш тривалого періоду захворювання та збільшує ризик смерті. Невдалі результати лікування також приводять до більш тривалих інфекційних періодів, що підвищує кількість інфікованих людей, що бувають у громадських місцях та, таким чином, піддає все населення ризику зараження стійкими штамми інфекції. Лікарні є критичною ланкою проблеми стійкості до антимікробних засобів в усьому світі. Сполучення сприйнятливих пацієнтів, інтенсивного та пролонгованого застосування антимікробних засобів та перехресна інфекція приводять до інфекції з високостійкими бактеріальними патогенами.

Самолікування антимікробними засобами є ще одним важливим фактором, що приводить до стійкості. Антимікробні засоби, що приймаються при самолікуванні, можуть бути непотрібними, часто приймаються в неправильній дозі або можуть не містити адекватні кількості активної речовини.

Дотримання пацієнтом рекомендованого лікування також є великою проблемою. Пацієнти за-

бувають приймати лікарські засоби, переривають лікування, коли починають почувати себе краще, або не можуть прийняти повний курс, тим самим створюючи ідеальне середовище для адаптації мікробів, а не для їх загибелі.

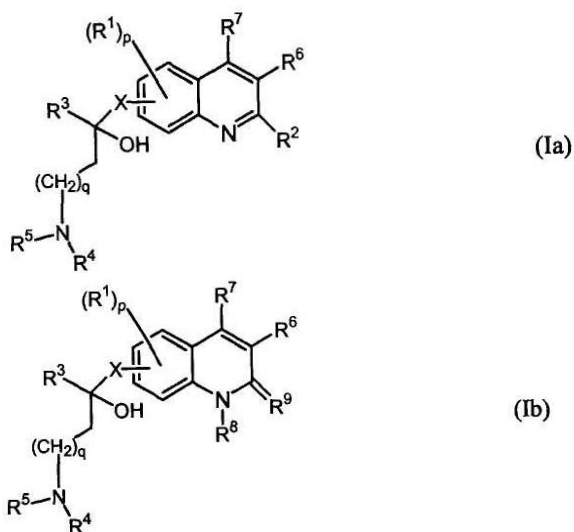
Через виникаючу стійкість до множинних антибіотиків лікарі змушені мати справу з інфекціями, для лікування яких ефективною терапії не існує. Захворюваність, смертність та фінансові витрати на такі інфекції є причиною зростаючих навантажень на системи охорони здоров'я в усьому світі.

Таким чином, існує крайня необхідність у нових сполуках для лікування бактеріальних інфекцій, особливо для лікування інфекцій, викликаних стійкими штамми.

Заміщені хіноліни вже описані в US5965572 (Сполучені Штати Америки) для лікування стійких до антибіотиків інфекцій, та в WO 00/34265 для інгібування росту бактеріальних мікроорганізмів.

У WO 2004/011436, WO 2005/070924, WO 2005/070430 та WO 2005/075428 описані заміщені похідні хіноліну, що мають активність проти мікобактерій, зокрема, проти *Mycobacterium tuberculosis*. Одна конкретна сполука з таких заміщених похідних хіноліну описана в Science (1005), 307, 223-227. В жодній з цих публікацій не описане застосування заміщених похідних хіноліну відповідно до даного винаходу.

Даний винахід відноситься до застосування сполуки для виробництва лікарського засобу для лікування бактеріальних інфекцій, де зазначена сполука являє собою сполуку формули (Ia) та (Ib)

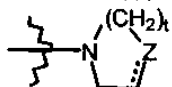


її фармацевтично прийнятну кислотну- або основно-адитивну сіль, її четвертинний амін, її стереохімічно ізомерну форму, її таутомерну форму або її N-оксид, де

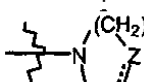
R^1 являє собою водень, галоген, галогеналкіл, ціано, гідрокси, Ar, Het, алкіл, алкілокси, алкілтіо, алкілоксіалкіл, алкілтіоалкіл, Ar-алкіл або ді(Ar)алкіл;

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

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



, де Z являє собою CH_2 , $CH-R^{10}$, O, S, $N-R^{10}$ та 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 необов'язково може бути заміщений одним або двома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з алкілокси або Ar, або Het, або морфолінілу або 2-окспіролідинілу; Ar;

Het або радикал формули , де Z являє собою 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 являє собою алкіл, Ar, Ar-алкіл, Het або Het-алкіл;

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

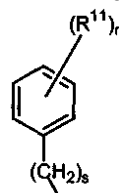
X являє собою прямий зв'язок або CH_2 ;

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 з групи, що включає піролідиніл, 2-піролініл, 3-піролініл, піроліл, піразолідиніл, 2-імідазолініл, 2-піразолініл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, піперидиніл, піридиніл, піперазиніл, імідазолідиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазиніл, морфолініл та тіоморфолініл, де кожне з цих кілець необов'язково заміщене алкілом, галогеном, галогеналкілом, гідрокси, алкілокси, аміно, моно-

або діалкіламіно, алкілтіо, алкілоксіалкілом, алкілтіоалкілом або піримідинілом;

R^6 являє собою водень або радикал форму-



ли, 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} являє собою водень, галоген, галогеналкіл, гідрокси, Ar, алкіл, алкілокси, алкілтіо, алкілоксіалкіл, алкілтіоалкіл, Ar-алкіл або ді(Ar)алкіл; або два сусідні радикали R^{11} , взяті разом, можуть утворювати разом з фенільним кільцем, до якого вони приєднані, 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 $-CH=CH-N=$;

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

Ar являє собою гомоцикл, вибраний із групи, що включає феніл, нафтил, аценафтил, тетрагідронафтил, кожен з яких необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, де кожен замісник незалежно вибраний 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;

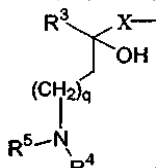
Het являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний із групи, що включає N-феноксипіперидиніл, піперидиніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, фураніл, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, триазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл та піридазиніл; або біциклічний гетероцикл, вибраний із групи, що включає хінолініл, ізохінолініл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл, хіноксалініл, індолил, індазоліл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензотіазоліл, бензізотіазоліл, бензофураніл, бензотієніл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл або бензо[1,3]діоксоліл; де кожен моноциклічний та біциклічний гетероцикл може бути необов'язково заміщений на атомі вуглецю 1, 2 або 3 замісниками, де кожен замісник незалежно вибраний із гру-

пи, що включає галоген, гідрокси, алкіл або алкілокси;

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

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

за умови, що якщо R^7 являє собою водень, то



радикал також може знаходитися в положенні 4 хінолінового кільця; та за умови, що бактеріальна інфекція не є мікобактеріальною інфекцією.

Даний винахід також відноситься до способу лікування бактеріальної інфекції за умови, що бактеріальна інфекція не є мікобактеріальною інфекцією, у ссавців, зокрема, теплокровних ссавців, більш конкретно, людини, що включає введення ефективної кількості сполуки відповідно до даного винаходу ссавцю.

Сполуки формули (Ia) та (Ib) є взаємозалежними в тому, що, наприклад, сполука формули (Ib), в якій R^8 являє собою оксо, є таутомерним еквівалентом сполуки формули (Ia), в якій R^2 являє собою гідрокси (кет-енольна таутомерія).

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

Переважно, алкіл являє собою метил, етил або циклогексилметил.

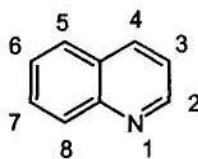
Варіантом алкілу, що представляє інтерес, у всіх визначеннях, які використовуються вище та надалі в даному описі, є C_{1-6} алкіл, що являє собою прямий або розгалужений насичений вуглеводневий радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, такий як, наприклад, метил, етил, пропіл, 2-метилетил, гексил,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

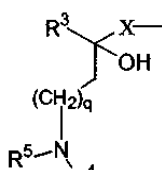
У рамках даного опису Ag являє собою гомоцикл, вибраний із групи, що включає феніл, нафтил, аценафтил, тетрагідронафтил, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, де кожен замісник незалежно вибраний із групи, що включає гідрокси, галоген, ціано, нітро, аміно, моно- або діалкіламіно, алкіл, галогеналкіл, алкілокси, галогеналкілокси, карбоксил, алкілоксикарбоніл, амінокарбоніл, морфолініл та моно- або діалкіламінокарбоніл. Переважно, Ag являє собою нафтил або феніл, кожний з яких необов'язково заміщений 1 або 2 галогеновими замісниками.

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

У рамках даного опису галоген являє собою замісник, вибраний із групи, що включає фтор, хлор, бром та йод, та галогеналкіл являє собою прямий або розгалужений насичений вуглеводневий радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю, або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю, приєднаний до прямого або розгалуженого насиченого вуглеводневого радикалу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю; де один або більше атомів вуглецю заміщені одним або більше атомами галогену. Переважно, галоген являє собою бром, фтор або хлор, та, переважно, галогеналкіл являє собою полігалоген C_{1-6} алкіл, що визначений як моно- або полігалогензаміщений C_{1-6} алкіл, наприклад, метил з одним або більше атомами фтору, наприклад, дифторметил або трифторметил, 1,1-дифторетил та подібні. Якщо більше ніж один атом галогену приєднаний до алкільної групи в рамках визначення галогеналкілу або полігалоген C_{1-6} алкілу, вони можуть бути однаковими або різними.

У рамках даного опису хінолінове кільце сполук формули (Ia) або (Ib) нумерується наступним чином:





Радикал може знаходитися в будь-якому доступному положенні хінолінової групи.

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

Ag або Het, перераховані у визначеннях замісників сполук формули (Ia) або (Ib) (див., наприклад, R³), зазначених вище або нижче, можуть бути приєднані до залишку молекули формули (Ia) або (Ib) через будь-який підходящий кільцевий атом вуглецю або гетероатом, якщо не зазначено інше. Таким чином, наприклад, якщо Het являє собою імідазоліл, він може бути 1-імідазолілом, 2-імідазолілом, 4-імідазолілом та подібними.

Лінії, проведені від замісників у кільцеві системи, означають, що зв'язок може бути приєднаний до будь-якого підходящого кільцевого атома.

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

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

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

Термін "адитивна сіль" у рамках даного опису також включає сольвати, які здатні утворювати сполуки формули (Ia) або (Ib), а також їх солі. Такі

сольвати являють собою, наприклад, гідрати та алкогольати.

Як використовується вище, термін "четвертинний амін" означає четвертинні солі амонію, які здатні утворювати сполуки формули (Ia) або (Ib), взаємодією між основним азотом сполуки формули (Ia) або (Ib) з відповідним кватернізуючим агентом, таким як, наприклад, неонов'язково заміщений алкілгалогенід, арилалкілгалогенід, алкілкарбонілгалогенід, Ag-карбонілгалогенід, Het-алкілгалогенід або Het-карбонілгалогенід, наприклад, метилйодид або бензилйодид. Het переважно являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний з фуранілу або тієнілу; або біциклічний гетероцикл, вибраний з бензофуранілу або бензотієнілу; кожен моноциклічний та біциклічний гетероцикл може бути неонов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, при цьому кожен замісник незалежно вибраний з групи, що включає галоген, алкіл та Ag. Кватернізуючий агент переважно являє собою алкілгалогенід. Можуть бути також використані інші реагенти з групами, що легко відходять, такі як алкілфторметансульфонати, алкілметансульфонати та алкіл-п-толуолсульфонати. Четвертинний амін включає позитивно заряджений азот. Фармацевтично прийнятні протиіони включають хлор, бром, йод, трифторацетат, ацетат, трифлат, сульфат, сульфонат. Протиіоном переважно є йод. Вибраний протиіон може бути введений з використанням іонообмінних смол.

Сполуки формули (Ia) або (Ib) та деякі з проміжних сполук незмінно містять у своїй структурі щонайменше один стереогенний центр, який може привести до утворення щонайменше 2 стереохімічно різних структур.

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

Відповідно до правил номенклатури CAS, коли два стереогенні центри відомої абсолютної конфігурації присутні в молекулі, дескриптором R або S (на основі правила послідовності Кана-Інгольда-Прелога) позначають хіральний центр, що має найменший номер, центр відліку. Конфігурацію другого стереогенного центра позначають, використовуючи відносні дескриптори [R*,R*] або [R*,S*], де R* завжди визначають як центр відліку, та [R*,R*] вказує центри з тією ж самою хіральністю, а [R*,S*] вказує центри з різною хіральністю. Наприклад, якщо хіральний центр у молекулі, що має найменший номер, має конфігурацію S, а другий центр - конфігурацію R, стереодескриптор бу-

де визначений як S-[R*,S*]. Якщо використовуються "α" та "β", положення замісника з найвищим пріоритетом на асиметричному атомі вуглецю в кільцевій системі, що має найнижчий кільцевий номер, завжди є положенням "α" стосовно середньої площини, що визначається кільцевою системою. Положення замісника з найвищим пріоритетом на іншому асиметричному атомі вуглецю в кільцевій системі щодо положення замісника з найвищим пріоритетом на атомі, від якого ведуть відлік, називається "α", якщо воно знаходиться з тієї ж самої сторони середньої площини, що визначається кільцевою системою, або "β", якщо воно знаходиться з іншої сторони середньої площини, що визначається кільцевою системою.

Позначення конкретної стереоізомерної форми означає, що зазначена форма є по суті вільною, тобто зв'язана з менше ніж 50 %, переважно менше ніж 20 %, більш переважно менше ніж 10 %, ще більш переважно менше ніж 5 %, далі переважно менше ніж 2 %, та найбільш переважно менше ніж 1 % іншого ізомеру (ізомерів). Таким чином, якщо сполука формули (Ia) або (Ib), наприклад, позначена як (S), це означає, що сполука є по суті вільною від (R) ізомеру.

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

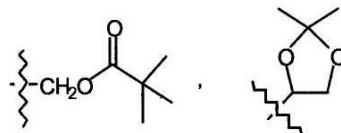
Мається на увазі, що таутомерні форми сполук формули (Ia) або (Ib) включають такі сполуки формули (Ia) або (Ib), де, наприклад, енольна група перетворена на кетогрупу (кето-енольна таутомерія).

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

Даний винахід також включає похідні (звичайно називані "проліками") фармакологічно активних сполук відповідно до даного винаходу, що розкладаються *in vivo* з утворенням сполук відповідно до даного винаходу. Проліки звичайно (але не зав-

жди) мають більш низький потенціал у відношенні рецептора-мішені, ніж сполуки, до яких вони розкладаються. Проліки особливо корисні в тих випадках, коли бажана сполука має хімічні або фізичні властивості, що утруднюють або роблять неефективним її введення. Наприклад, бажана сполука може бути малорозчинною, вона може погано переноситися через епітелій слизової оболонки або може мати небажано короткий період напіввиведення з плазми. Більш повне обговорення проліків можна знайти в Stells, V.J., et al., "Prodrugs", Drug Delivery Systems, 1985, pp.112-176, та Drugs, 1985, 29, pp.455-473.

Пролікарські форми фармакологічно активних сполук відповідно до даного винаходу звичайно являють собою сполуки формули (Ia) або (Ib), їх фармацевтично прийнятні кислотні- або основно-адитивні солі, їх стереохімічно ізомерні форми, їх таутомерні форми та їх N-оксидні форми, що містять естерифіковану або амідовану кислотну групу. У такі естерифіковані кислотні групи включені групи формули -COOR^x, де R^x являє собою C₁₋₆алкіл, феніл, бензил або одну з наступних груп:



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

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

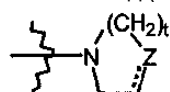
Мається на увазі, що у всіх нижченаведених випадках термін "сполуки формули (Ia) або (Ib)" також означає їх N-оксидні форми, їх солі, їх четвертинні аміни, їх таутомерні форми або їх стереохімічно ізомерні форми. Особливий інтерес представляють такі сполуки формули (Ia) або (Ib), що є стереохімічно чистими.

Варіант здійснення даного винаходу, що представляє інтерес, відноситься до сполук формули (Ia) або (Ib), їх фармацевтично прийнятних кислотно- або основно-адитивних солей, їх четвертинних амінів, їх стереохімічно ізомерних форм, їх таутомерних форм або їх N-оксидів, де

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

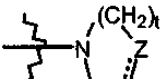
r означає ціле число, рівне 1, 2 або 3;

R² являє собою водень; алкіл; гідрокси; меркапто; алкілокси, необов'язково заміщений аміно або моно- або ді(алкіл)аміно або радикалом формули



, де Z являє собою CH₂, CH-R¹⁰, O, S, N-R¹⁰ та 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 необов'язково може бути заміщений одним або двома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з алкілокси або Ar, або Het, або морфолінілу, або 2-оксопіролідінілу; Het

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

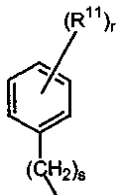
R³ являє собою алкіл, Ar, Ar-алкіл, Het або Het-алкіл;

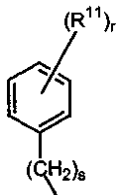
q означає ціле число, рівне нулю, 1, 2, 3 або 4;

X являє собою прямий зв'язок;

R⁴ та R⁵ кожен незалежно являє собою водень, алкіл або бензил; або

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



R⁶ являє собою 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 являє собою водень, галоген, галогеналкіл, гідрокси, Ar, алкіл, алкілокси, алкілтіо, алкілоксіалкіл, алкілтіоалкіл, Ar-алкіл або ді(Ar)алкіл; або два сусідніх радикали R¹¹, взяті разом, можуть утворювати разом з фенільним кільцем, до якого вони приєднані, нафтил;

R⁷ являє собою водень, алкіл, Ar або Het;

R⁸ являє собою водень або алкіл;

R⁹ являє собою оксо; або

R⁸ та R⁹ разом утворюють радикал -CH=CH-N=;

R¹⁰ являє собою водень, алкіл, амінокарбоніл, моно- або ді(алкіл)амінокарбоніл, Ar, Het, алкіл, заміщений одним або двома Het, алкіл, заміщений одним або двома Ar, Het-C(=O)-;

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

Ar являє собою гомоцикл, вибраний із групи, що включає феніл, нафтил, аценафтил, тетрагідронафтил, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, де кожен замісник незалежно вибраний 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 являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний із групи, що включає N-феноксипіперидиніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, фураніл, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, триазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл та піридазиніл; або біциклічний гетероцикл, вибраний із групи, що включає хінолініл, хіноксалініл, індоліл, індазоліл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензизоксазоліл, бензотіазоліл, бензизотіазоліл, бензофураніл, бензотієніл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл або бензо[1,3]діоксоліл; де кожен моноциклічний та біциклічний гетероцикл може бути необов'язково заміщений на атомі вуглецю 1, 2 або 3 замісниками, де кожен замісник незалежно вибраний із групи, що включає галоген, гідрокси, алкіл або алкілокси;

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

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

Переважно, даний винахід відноситься до сполук формули (Ia) або (Ib) або будь-якої їх підгрупи, зазначеної вище у варіанті, що представляє інтерес, де R¹¹ являє собою водень, галоген, галогеналкіл, гідрокси, Ar, алкіл, алкілокси, алкілтіо, алкілоксіалкіл, алкілтіоалкіл, Ar-алкіл або Ar(Ar)алкіл.

Переважно, даний винахід відноситься до сполук формули (Ia) або (Ib) або будь-якої їх підгрупи, зазначеної вище у варіанті, що представляє інтерес, де якщо R⁶ не являє собою водень, то R⁷ являє собою водень, та якщо R⁷ не являє собою водень, то R⁶ являє собою водень.

Переважно, даний винахід відноситься до сполук формули (Ia) або (Ib) або будь-якої їх підгрупи, зазначеної вище у варіанті, що представляє інтерес, де R⁶ не являє собою водень та R⁷ являє собою водень.

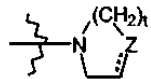
Переважно, даний винахід відноситься до сполук формули (Ia) або (Ib) або будь-якої їх підгрупи, зазначеної вище у варіанті, що представляє інтерес, де R⁷ не являє собою водень та R⁶ являє собою водень.

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

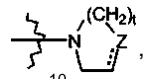
R^1 являє собою водень, галоген, ціано, Ar, Het, алкіл та алкілокси;

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

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



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



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

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

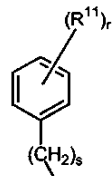
q означає ціле число, рівне нулю, 1, 2 або 3;

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 з групи, що включає піролідиніл, імідазоліл, триазоліл, піперидиніл, піперазиніл, піразиніл, морфолініл та тіоморфолініл, необов'язково заміщений алкілом або піримідинілом;

R^6 являє собою водень або радикал формули



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

g означає ціле число, рівне 1;

R^7 являє собою водень або Ar;

R^8 являє собою водень або алкіл;

R^9 являє собою оксо; або

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

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

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

Het являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний із групи, що включає N-феноксипіперидиніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, фураніл, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл, ізотіазоліл, триазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл та піридазиніл; або біциклічний гетероцикл, вибраний із групи, що включає хінолініл, ізохінолініл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл, хіноксалініл, індолил, індазоліл, бензимидазоліл, бензоксазоліл, бензизоксазоліл, бензотіазоліл, бензизотіазоліл, бензофураніл, бензотієніл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл або бензо[1,3]діоксоліл; де кожен моноциклічний та біциклічний гетероцикл може бути необов'язково заміщений на атомі вуглецю 1, 2 або 3 замісниками, вибраними із групи, що включає галоген, гідрокси, алкіл або алкілокси; та

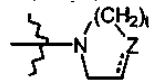
галоген являє собою замісник, вибраний із групи, що включає фтор, хлор та бром;

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

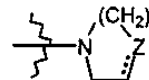
Переважно, винахід відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище у варіанті, що представляє інтерес, де R являє собою водень, галоген, Ar, Het, алкіл або алкілокси. Більш переважно, R^1 являє собою водень, галоген, алкіл або Het. Навіть більш переважно, R^1 являє собою водень, галоген або Het. Найбільш переважно, R^1 являє собою галоген, зокрема, бром.

Переважно, даний винахід відноситься до сполук формули (Ia) або (Ib) або будь-якої їх підгрупи, зазначеної вище у варіанті, що представляє інтерес, де r дорівнює 1.

Переважно, винахід відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище у варіанті, що представляє інтерес, де R^2 являє собою водень; алкіл; алкілокси, необов'язково заміщений аміно або моно- або ді(алкіл)аміно або радикалом формули

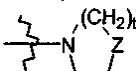


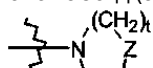
, де Z являє собою CH_2 , $CH-R^{10}$, O, S, $N-R^{10}$ та t означає ціле число, рівне 1 або 2, та пунктирна лінія означає необов'язковий зв'язок; моно- або ді(алкіл)аміно, де алкіл необов'язково може бути заміщений одним або двома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з алкілокси або Ar; Ar;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



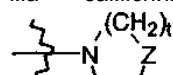
, де Z являє собою CH_2 , $CH-R^{10}$, O, S, $N-R^{10}$; t означає ціле число, рівне 1 або 2; та пунктирна лінія означає необов'язковий зв'язок. Більш переважно, R^2 являє собою алкілокси; Het; Ar; алкіл, моно- або ді(алкіл)аміно, де алкіл необов'язко-

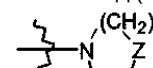
во може бути заміщений одним або двома замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з алкі-

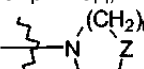
локси або Ar; радикал формули , де Z являє собою CH₂, CH-R¹⁰, O, N-R¹⁰; t означає ціле число, рівне 1 або 2; алкілокси, заміщений аміно або моно- або ді(алкіл)аміно або радикалом фор-

мули , де Z являє собою CH₂, CH-R¹⁰, O, N-R¹⁰ та t означає ціле число, рівне 1 або 2.

Навіть більш переважно, R² являє собою алкілокси; Het; Ar; моно- або ді(алкіл)аміно, де алкіл необов'язково може бути заміщений одним або двома замісниками Ar; радикал формули

, де Z являє собою N-R¹⁰; t означає ціле число, рівне 2; алкілокси, заміщений аміно або моно- або ді(алкіл)аміно або радикалом фор-

мули , де Z являє собою CH₂ та t означає ціле число, рівне 2. Найбільше переважно, R² являє собою алкілокси, наприклад, метило-

кси; Het або радикал формули , де Z являє собою CH₂, CH-R¹⁰, O, N-R¹⁰ та t дорівнює 1 або 2; зокрема, R² являє собою алкілокси.

Переважно, винахід відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище у варіанті, що представляє інтерес, де R³ являє собою нафтил, феніл або Het, кожний з яких необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, де замісниками переважно є галоген або галогеналкіл, найбільш переважно, галоген. Більш переважно, R³ являє собою нафтил, феніл, 3,5-дигалогенфеніл, 1,6-дигалогенфеніл, тієніл, фураніл, бензофураніл, піридил. Навіть більш переважно, R³ являє собою нафтил, феніл, 3,5-дигалогенфеніл, тієніл, фураніл або бензофураніл. Найбільш переважно, R³ являє собою необов'язково заміщений феніл, наприклад, 3,5-дигалогенфеніл, або нафтил.

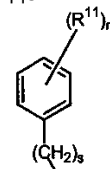
Переважно, винахід відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище у варіанті, що представляє інтерес, де q дорівнює нулю, 1 або 2. Найбільш переважно, q дорівнює 1.

Переважно, винахід відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище у варіанті, що представляє інтерес, де R⁴ та R⁵ кожен незалежно являє собою водень або алкіл, більш переважно, водень, метил або етил, найбільш переважно, метил.

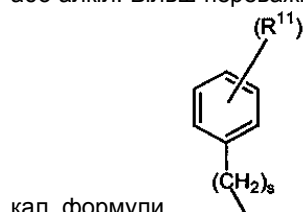
Переважно, винахід відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище у варіанті, що представляє інтерес, де R⁴ та R⁵ разом з атомом N, до якого вони присданні, утворюють радикал, вибраний з групи, що включає імідазоліл, триазоліл, піперазиніл, піперазиніл та тіоморфолініл, необов'язково заміщений алкілом, галогеном, галогеналкілом, алкілокси,

алкілтіо, алкілоксіалкілом або алкілтіоалкілом, переважно, заміщений алкілом, найбільш переважно, заміщений метилом або етилом.

Переважно, винахід відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище у варіанті, що представляє інтерес, де R⁶ являє собою водень або радикал формули



, 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 R¹¹ являє собою водень, галоген або алкіл, переважно, водень або алкіл. Більш переважно, R⁶ являє собою ради-



кал формули . Найбільш переважно, R⁶ являє собою бензил або феніл. Переважно, r дорівнює 1 та R¹¹ являє собою водень.

Переважно, винахід відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище у варіанті, що представляє інтерес, де R⁷ являє собою водень, алкіл або Ar. Більш переважно, водень або Ar, зокрема, водень або феніл. Найбільш переважно, R⁷ являє собою водень.

Для сполук тільки формули (Ib), переважно, даний винахід відноситься до сполуки формули (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище у варіанті, що представляє інтерес, де R⁸ являє собою алкіл або водень, переважно, водень, та R⁹ являє собою кисень.

Переважно, винахід відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище у варіанті, що представляє інтерес, де R¹⁰ являє собою водень, алкіл, гідроксил, алкіл, заміщений одним або двома Het, алкіл, заміщений одним або двома Ar, Het-C(=O)-. Більш переважно, R¹⁰ являє собою алкіл або Ar. Найбільш переважно, R¹⁰ являє собою гідроксил, Het, алкіл, заміщений одним Het, алкіл, заміщений одним Ar.

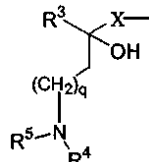
Переважно, сполуки відповідно до даного винаходу або будь-яка їх підгрупа, зазначена вище у варіанті, що представляє інтерес, є сполуками формули (Ia), їх фармацевтично прийнятними кислотнo- або основно-адитивними солями, їх четвертинними амінами, їх стереохімічно ізомерними формами, їх таутомерними формами або їх N-оксидними формами.

Переважно, винахід відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище у варіанті, що представляє інтерес, де X являє собою прямий зв'язок.

Переважно, винахід відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище у варіанті, що представляє інтерес, де X являє собою CH₂.

Переважно, винахід відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище у варіанті, що представляє інтерес, де R^3 не являє собою незаміщений феніл, якщо R^2 являє собою Het.

Переважно, винахід відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище у варіанті, що представляє інтерес,

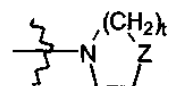


де радикал знаходиться в положенні 4, 5 або 8, зокрема, у положенні 8.

Групою сполук, що представляє інтерес, є сполуки формули (Ia) або (Ib), переважно, (Ia), їх фармацевтично прийнятні кислотні або основно-адитивні солі, їх четвертинні аміни, їх стереохімічно ізомерні форми, їх таутомерні форми або їх N-оксидні форми, де R^1 являє собою водень, галоген, Ar, алкіл або алкілокси; $p=1$; R^2 являє собою водень, алкілокси або алкілтіо; R^3 являє собою 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 являє собою 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 являє собою водень, алкіл або галоген; r дорівнює 1 та R^7 являє собою водень.

Також групою сполук, що представляє інтерес, є сполуки формули (Ia) або (Ib), переважно, (Ia), їх фармацевтично прийнятні кислотні або основно-адитивні солі, їх четвертинні аміни, їх стереохімічно ізомерні форми, їх таутомерні форми або їх N-оксидні форми, де R^1 являє собою водень, галоген, алкіл або Het, де Het переважно являє собою піридил; R^2 являє собою алкіл; алкілокси, необов'язково заміщений моно- або ді(алкіл)аміно або

радикалом формули , де Z являє собою CH_2 , $CH-R^{10}$, O, $N-R^{10}$, переважно, Z являє собою CH_2 , t означає 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 Ar, Het-C(=O)-, переважно, R^{10} являє собою водень; Ar; Het; радикал формули



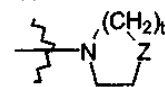
, де Z являє собою CH_2 , $CH-R^{10}$, O, $N-R^{10}$, t означає ціле число, рівне 1 або 2, де R^{10} являє собою водень, алкіл, гідроксил, алкіл, заміщений одним або двома Het, алкіл, заміщений одним або двома Ar, Het-C(=O)-; R^3 являє собою Ar, переважно, феніл або нафтил, або Het, переважно тієніл, фураніл, піридил, бензофураніл, де кожен зазначений Ar або Het необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, де замісники переважно є галогеном; R^4 та R^5 кожний являє собою алкіл, переважно, метил; 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.

Зокрема, сполуки формули (Ia) або (Ib), переважно, (Ia), їх фармацевтично прийнятні кислотні або основно-адитивні солі, їх четвертинні аміни, їх стереохімічно ізомерні форми, їх таутомерні форми або їх N-оксиди, де R^1 являє собою водень, галоген або Het, де Het переважно являє собою піридил; R^2 являє собою алкілокси, необов'язково заміщений моно- або ді(алкіл)аміно або радикалом

формули , де Z являє собою CH_2 , t

означає ціле число, рівне 2; моно- або ді(алкіл)аміно, де алкіл необов'язково заміщений одним або двома Ar; радикал формули



, де Z являє собою $N-R^{10}$; t означає ціле число, рівне 2, або Het; R^3 являє собою Ar, переважно, феніл або нафтил, або Het, переважно тієніл, фураніл або бензофураніл, де кожен зазначений Ar або Het необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, де замісник переважно є галогеном; R^4 та R^5 кожний являє собою алкіл, переважно, метил; R^6 являє собою водень, феніл або бензил, зокрема, феніл або бензил; R^7 являє собою водень.

Варіантом, що представляє інтерес, є застосування сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище у варіанті, що представляє інтерес, для виробництва лікарського засобу для лікування інфекції, викликаній грампозитивними та/або грамнегативними бактеріями.

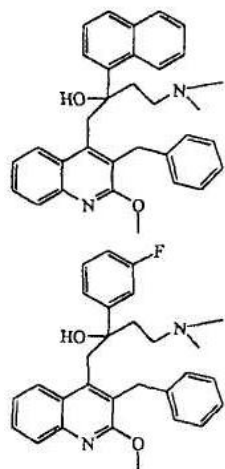
Варіантом, що представляє інтерес, є застосування сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище у варіанті, що представляє інтерес, для виробництва лікарського засобу для лікування інфекції, викликаній грампозитивними бактеріями.

Варіантом, що представляє інтерес, є застосування сполук формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище у варіанті, що представляє інтерес, для виробництва лікарського засобу для лікування інфекції, викликаній грамнегативними бактеріями.

Варіантом, що представляє інтерес, є застосування сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, зазначеної вище у варіанті, що представляє інтерес, для виробництва лікарського засобу для лікування бактеріальної інфекції, де сполука формули (Ia) або (Ib) має $IC_{90} < 15$ мкл/мл, щонайменше, проти одного типу бактерій, зокрема, грампозитивних бактерій, переважно, $IC_{90} < 10$ мкл/мл, більш переважно, $IC_{90} < 5$ мкл/мл; де значення IC_{90} визначають, як описано нижче.

Переважними сполуками відповідно до даного винаходу є сполуки 64, 8, 46, 12, 10, 24, 9, 13, 22, 33, 20, 65, 19, 59, 54, 26, 66, 67, 49, 48, 70, 71, 21, 6, 45, 2, 5, 4, 1, 3, описані нижче в експериментальній частині, їх фармацевтично прийнятні кислотні або основно-адитивні солі, їх четвертинні аміни, їх стереохімічно ізомерні форми, їх таутомерні форми або їх N-оксидні форми.

Даний винахід також відноситься до наступних сполук:



їх фармацевтично прийнятних кислотно- або основно-адитивних солей, їх четвертинних амінів, їх стереохімічно ізомерних форм, їх таутомерних форм або їх N-оксидів.

Загалом, бактеріальні патогени можуть бути класифіковані або як грампозитивні, або як грамнегативні патогени. Сполуки-антибіотики з активністю проти обох, грампозитивних та грамнегативних, патогенів звичайно вважаються антибіотиками, що мають широкий спектр дії. Сполуки відповідно до даного винаходу активні проти, що-найменше, одного типу грампозитивних бактерій, переважно, проти декількох типів грампозитивних бактерій, більш переважно, проти одного або декількох видів грампозитивних бактерій та/або одного або декількох видів грамнегативних бактерій. Також проміжні сполуки формули (II), де W_1 являє собою галоген, демонструють антибактеріальну активність.

Сполуки відповідно до даного винаходу мають бактерицидну або бактеріостатичну активність.

Приклади грампозитивних та грамнегативних аеробних та анаеробних бактерій включають стафілококи, наприклад, *S.aureus*; ентерококи, наприклад, *E.faecalis*; стрептококи, наприклад, *S.pneumoniae*, *S.mutans*, *S.pyogens*; бацили, наприклад, *Bacillus subtilis*; лістерії, наприклад, *Listeria monocytogenes*; гемофільні палички, наприклад, *H.influenza*; мораксели, наприклад, *M.catarrhalis*; синегнойні палички, наприклад, *Pseudomonas aeruginosa*; та ешерихії, наприклад, *E.coli*. Грампозитивні патогени, наприклад, стафілококи, ентерококи та стрептококи, є особливо важливими, через розвиток стійких штамів, які важко лікувати та важко ліквідувати в, наприклад, лікарняному середовищі при їх виявленні. Приклади таких штамів включають стійкі до метициліну *Staphylococcus aureus* (MRSA), стійкі до метициліну коагулаза-негативні стафілококи (MRCNS), стійкі до пеніциліну *Streptococcus pneumoniae* та мультирезистентні *Enterococcus faecium*.

Сполуки відповідно до даного винаходу також мають активність проти стійких бактеріальних штамів.

Сполуки відповідно до даного винаходу особливо активні проти *Staphylococcus aureus*, включаючи стійкі *Staphylococcus aureus*, такі як, наприклад, стійкий до метициліну *Staphylococcus aureus* (MRSA), та *Streptococcus pneumoniae*.

Зокрема, сполуки відповідно до даного винаходу виявляють активність проти таких бактерій, життєздатність яких залежить від правильного функціонування F1F0 АТФ синтази. Не прив'язуючись до якої-небудь теорії, повідомляють, що активність сполук відповідно до даного винаходу полягає в інгібуванні F1F0 АТФ синтази, зокрема, інгібуванні F0 комплексу F1F0 АТФ синтази, більш конкретно, інгібуванні під одиниці F0 комплексу F1F0 АТФ синтази, що приводить до загибелі бактерії через виснаження клітинних рівнів АТФ бактерії.

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

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

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

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

Бактеріальні інфекції, що можуть піддаватися лікуванню даними сполуками, включають, наприклад, інфекції центральної нервової системи, інфекції зовнішнього вуха, інфекції середнього вуха, такі як гострий середній отит, інфекції краніальних пазух, очні інфекції, інфекції порожнини рота, такі як інфекції зубів, ясен та слизової оболонки,

інфекції верхніх дихальних шляхів, інфекції нижніх дихальних шляхів, сечостатевої інфекції, шлунково-кишкові інфекції, гінекологічні інфекції, септицемію, інфекції кісток та суглобів, інфекції шкіри та структури шкіри, бактеріальний ендокардит, опіки, антибактеріальну профілактику хірургічних операцій, а також антибактеріальну профілактику пацієнтів з пригнічена імунною системою, таких як пацієнти, що одержують хіміотерапію від раку або пацієнти з пересадженими органами.

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

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

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

Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій та, як активний інгредієнт, терапевтично ефективну кількість (a) сполуки формули (Ia) або (Ib), та (b) одного або більше інших антибактеріальних засобів, за умови, що один або більше інших антибактеріальних засобів не є антимікобактеріальними засобами, також включена в обсяг даного винаходу.

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

Фармацевтична композиція відповідно до даного винаходу може мати різні форми для введення. Як підходящі композиції можуть бути приведені всі композиції, що звичайно використовуються для системного введення лікарських засобів. Для того, щоб одержати фармацевтичну композицію відповідно до даного винаходу, ефективну кількість конкретних сполук, необов'язково у формі адитивної солі, як активний інгредієнт ретельно змішують з фармацевтично прийнятним носієм, що може мати різні форми в залежності від форми препарату, що вводиться. Такі фармацевтичні композиції бажано знаходяться у одиничних дозованих формах, що підходять, зокрема, для перорального введення або для парентеральних ін'єкцій. Наприклад, при одержанні композицій у вигляді пероральної дозованої форми можуть бути використані будь-які звичайні фармацевтичні середовища, такі як, наприклад, вода, гліколі, олії, спирти та т.п., для одержання пероральних рідких препаратів, таких як суспензії, сиропи, еліксири, емульсії та розчини; або тверді носії, такі як крохмалі, цукри, каолін, розріджувачі, лубриканти, зв'язуючі речовини, агенти дезинтеграції та т.п., для одержання порошків, пігулок, капсул та таблеток. Завдяки легкості введення, таблетки та капсули є найбільш переваж-

ними пероральними одиничними дозованими формами, для одержання яких, зрозуміло, використовують тверді фармацевтичні носії. При одержанні парентеральних композицій носій звичайно включає стерильну воду, щонайменше вона складає більшу його частину, хоча можуть бути включені й інші інгредієнти, наприклад, для поліпшення розчинності. Можуть бути отримані, наприклад, розчини для ін'єкцій, де носій містить розчин солі, розчин глюкози або суміш розчину солі та глюкози. Можуть бути також отримані суспензії для ін'єкцій, де можуть бути використані підходящі рідкі носії, суспендуючі агенти та т.п. Також можуть бути використані тверді препарати, які перетворюють безпосередньо перед застосуванням, на рідкі препаративні форми.

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

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

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

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

Особливо переважним є одержання вищеведених фармацевтичних композицій у вигляді

одиначної дозованої форми з метою полегшення введення та рівномірності дозування. Як використовується у даному описі, термін "одиначна дозована форма" означає фізично дискретні одиниці, прийнятні як одиничне дозування, при цьому кожна одиниця містить заздалегідь визначену кількість активного інгредієнта, розраховану таким чином, щоб здійснювати потрібну терапевтичну дію в сполученні з потрібним фармацевтичним носієм. Прикладами таких одиничних дозованих форм є таблетки (включаючи таблетки з насінками або покриттям), капсули, пігулки, пакетики з порошком, облатки, супозиторії, розчини або суспензії для ін'єкцій та т.п., а також їх різноманітні різновиди. Добова доза сполуки відповідно до даного винаходу, безумовно, буде змінюватися в залежності від сполуки, що застосовують, способу введення, бажаного лікування та діагностованого бактеріального захворювання.

Інші антибактеріальні засоби, що можуть бути скомбіновані зі сполуками формули (Ia) або (Ib), являють собою антибактеріальні засоби, відомі з рівня техніки. Інші антибактеріальні засоби включають антибіотики β-лактамової групи, такі як природні пеніциліни, напівсинтетичні пеніциліни, природні цефалоспори, напівсинтетичні цефалоспори, цефаміцини, 1-оксацефеми, клавуланові кислоти, пенеми, карбапенеми, нокардицини, монобактами; тетрацикліни, ангідротетрацикліни, антрацикліни; аміноглікозиди; нуклеозиди, такі як N-нуклеозиди, C-нуклеозиди, карбоциклічні нуклеозиди; бластицидин S; макроліди, такі як 12-членні кільцеві макроліди, 14-членні кільцеві макроліди, 16-членні кільцеві макроліди; ансаміцини; пептиди, такі як блеоміцин, граміцидини, поліміксини, бацитрацини, пептидні антибіотики з великим кільцем, що містять лактонові зв'язки, актиномицини, амфоміцин, капуреоміцин, дистаміцин, ендурацини, мікаміцин, неокарцинонстатин, стенодоміцин, біоміцин, віргініаміцин; циклогексимід; циклосерин; варіотин; саркміцин A; новобіоцин; гризеофульвін; хлорамфенікол; мітоміцини; фумагилін; моненсин; піролінтрин; фосфоміцин; фузидову кислоту; O-(p-гідроксифеніл)глїцин; D-фенілглїцин; енедіїни.

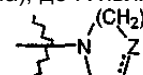
Конкретні антибіотики, що можуть бути скомбіновані з описаними сполуками формули (Ia) або (Ib), являють собою, наприклад, бензилпеніцилін (калію, прокаїну, бензатину), феноксиметилпеніцилін (калію), фенетицилін калию, пропіцилін, карбеніцилін (динатрію, фенілнатрію, інданілнатрію), сулбеніцилін, тикарцилін динатрію, метицилін натрію, оксацилін натрію, клоксацилін натрію, диклоксацилін, флуклоксацилін, ампіцилін, мезлоцилін, піперацилін натрію, амоксицилін, циклацилін, гексацилін, сулбактам натрію, талампіциліну гідрохлорид, бакампіциліну гідрохлорид, півмецилінам, цефалексин, цефаклор, цефалоглїцин, цефадроксил, цефадрин, цефроксадин, цефапірин натрію, цефалотин натрію, цефацертил натрію, цефсуподин натрію, цефалоридин, цефатризин, цефоперазон натрію, цефамандол, вефотіаму гідрохлорид, цефазолін натрію, цефтизоксим натрію, це-

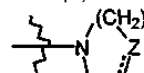
цефотаксим натрію, цефменоксиму гідрохлорид, цефутоксим, цефтриаксон натрію, цефтазимід, цефокситин, цефметазол, цефотетан, латамоксиф, клавуланову кислоту, іміпенем, азтреонам, тетрациклін, хлортетрацикліну гідрохлорид, деметилхлортетрациклін, окситетрациклін, метациклін, доксициклін, ролітетрациклін, даунорубіцину гідрохлорид, доксорубіцин, акларубіцин, канаміцину сульфат, беканаміцин, тобраміцин, гентаміцину сульфат, дибекацин, амікацин, мікрономіцин, рибостаміцин, неомицину сульфат, паромоміцину сульфат, стрептоміцину сульфат, дигідрострептоміцин, дестоміцин A, гідроміцин B, апраміцин, сизоміцин, нетилміцину сульфат, спектиноміцину гідрохлорид, астроміцину сульфат, валідаміцин, касугаміцин, поліоксин, бластицидин S, еритроміцин, еритроміцину естолат, олеандоміцину фосфат, трацетиліолеандоміцин, китазаміцин, джозаміцин, спіраміцин, тилозин, івермектин, мідекаміцин, блеоміцину сульфат, пепломіцину сульфат, граміцидин S, поліміксин B, бацитрацин, колістину сульфат, колістинметансульфонат натрію, енраміцин, мікаміцин, віргініаміцин, капуреоміцину сульфат, біоміцин, енвіоміцин, ванкоміцин, актиноміцин D, неокарцинонстатин, бестатин, пепсатин, моненсин, лазалоцид, саліноміцин, амфотерицин B, ністатин, натаміцин, трихоміцин, мітраміцин, лінкоміцин, кліндаміцин, кліндаміцинпальмітату гідрохлорид, флавофосфоліпол, циклосерин, пецилоцин, гризеофульвін, хлорамфенікол, хлорамфеніколу пальмітат, мітоміцин C, піролінтрин, фосфоміцин, фузидову кислоту, бікозаміцин, тіамулін, сиканін.

Загальні способи одержання

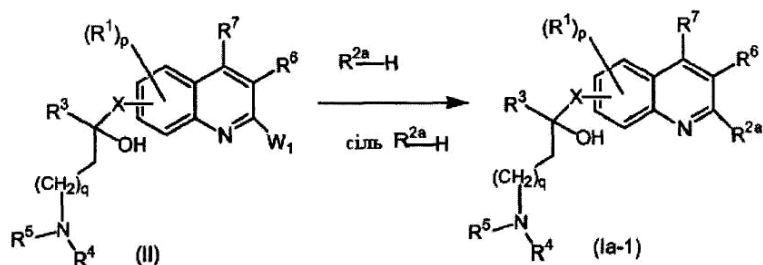
Сполуки відповідно до даного винаходу звичайно можуть бути отримані за допомогою послідовності стадій, кожна з яких відома фахівцю в даній галузі.

Сполуки формули (Ia), де R являє собою алко-

кси; радикал формули , де t та Z є такими, як визначено вище; алкілокси, заміщений

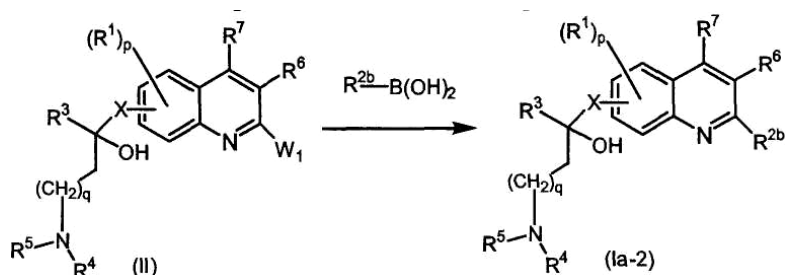
радикалом формули , де t та Z є та-

кими, як визначено вище; моно або ді(алкіл)аміно, де алкіл необов'язково може бути заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з алкілокси або Ar, або Het, або морфолінілу, або 2-оксопіролідінілу, де зазначені R^{2a} заміщені R^{2a}, та зазначені сполуки представлені формулою (Ia-1), можуть бути отримані взаємодією проміжної сполуки формули (II), де W₁ являє собою підходящу групу, що відходить, таку як, наприклад, галоген, наприклад, хлор та подібні, з H-R^{2a} або з підходящою сіллю R^{2a}-H, необов'язково в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, метанол та подібні, ацетонітрил, та необов'язково в присутності підходящої основи, такої як, наприклад, KOH, карбонат дикалію.



Сполуки формули (Ia), де R^2 являє собою Het або алкіл, де зазначений R^2 представлений формулою R^{2b} , та зазначені сполуки представлені формулою (Ia-2), можуть бути отримані взаємодією проміжної сполуки формули (II) з R^{2b} -B(OH)₂ у присутності підходящого каталізатора, такого як, на-

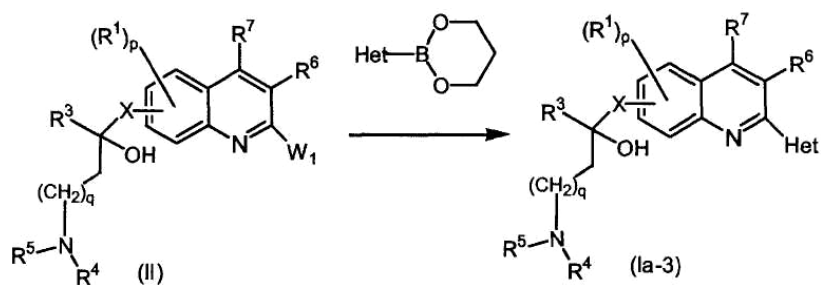
приклад, Pd(PPh₃)₄, підходящого розчинника, такого як, наприклад, диметилловий ефір або спирт, наприклад, метанол та подібні, та підходящої основи, такої як, наприклад, карбонат динатрію або карбонат дикалію.



Сполуки формули (Ia), де R^2 являє собою Het, наприклад, піридил, зазначений R^2 представлений Het та зазначені проміжні сполуки представлені формулою (Ia-3), можуть бути отримані взаємоді-

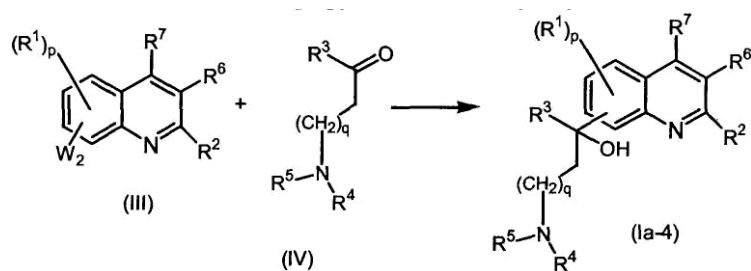
єю проміжної сполуки формули (II) з Het-B(OH)₂, у присутності підходящого каталізатора, такого як, наприклад, Pd(PPh₃)₄, підходящого розчинника, такого як, наприклад, диметилловий ефір або спирт, наприклад, метанол та подібні, та підходящої основи, такої як, наприклад, карбонат динатрію або карбонат дикалію.

Сполуки формули (Ia), де X являє собою прямий зв'язок, де зазначені проміжні сполуки представлені формулою (Ia-4), можуть бути отримані взаємодією проміжної сполуки формули (III), де W₂ являє собою підходящу групу, що відходить, таку як, наприклад, галоген, наприклад, бром, хлор та подібні, із проміжною сполукою формули (IV) у присутності підходящого агента сполучення, тако-



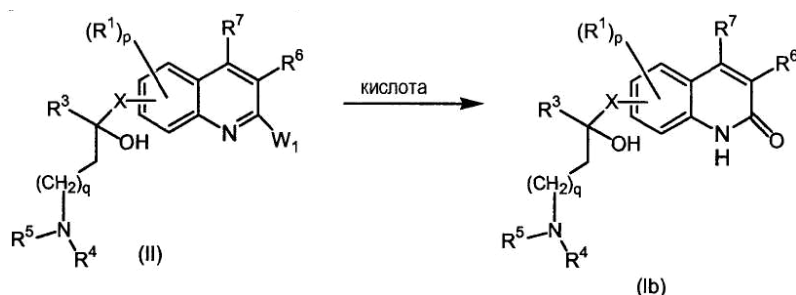
го як, наприклад, н-бутиллітій, втор-BuLi, та в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран, та необов'язково в сутності підходящої основи, такої як, наприклад, 2,2,6,6-тетраметилпіперидин, NH(CH₂CH₂CH₃)₂, N,N-діізопропіламін або триметилетилендіамін.

Сполуки формули (Ia), де X являє собою прямий зв'язок, де зазначені проміжні сполуки представлені формулою (Ia-4), можуть бути отримані взаємодією проміжної сполуки формули (III), де W₂ являє собою підходящу групу, що відходить, таку як, наприклад, галоген, наприклад, бром, хлор та подібні, із проміжною сполукою формули (IV) у присутності підходящого агента сполучення, тако-



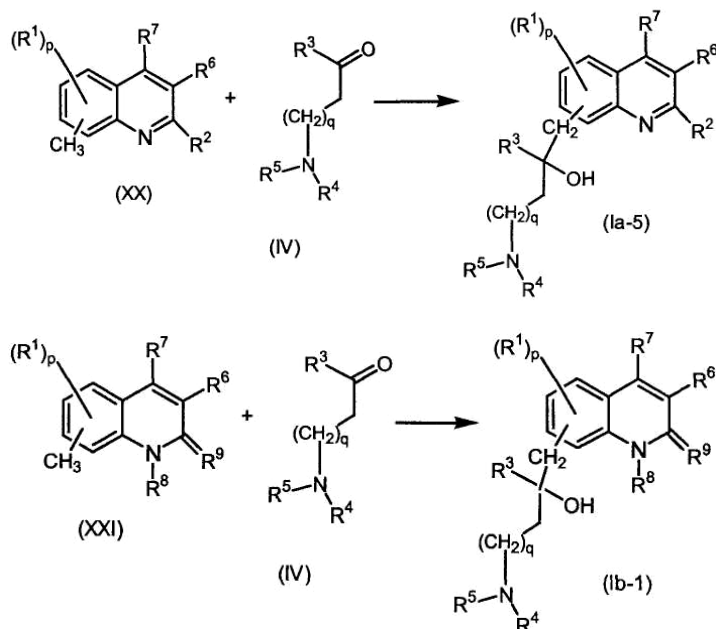
Сполуки формули (Ib), де R^9 являє собою оксо, можуть бути отримані взаємодією проміжної сполуки формули (II) з підходящою кислотою, та-

кою як, наприклад, HCl, у присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран.



Сполуки формули (Ia) або (Ib), де X являє собою CH_2 , де зазначені сполуки представлені формулою (Ia-5) або (Ib-1), можуть бути отримані взаємодією проміжної сполуки формули (XX) або (XXI) із проміжною сполукою формули (IV) у присутності підходящого агента сполучення, такого як н-

BuLi, втор-BuLi, та в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран, та, необов'язково, підходящої основи, такої як, наприклад, 2,2,6,6-тетраметилпіперидин, $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, N,N-діізопропіламін або триметилетилендіамін.



У представлених вище реакціях отримані сполуки (Ia) або (Ib) можуть бути виділені та, при необхідності, очищені із застосуванням методик, широко відомих у даній галузі техніки, таких як, наприклад, екстракція, кристалізація, дистиляція, розтирання та хроматографія. Якщо сполука формули (Ia) або (Ib) кристалізується, вона може бути виділена фільтруванням. В іншому випадку, крис-

талізація може бути викликана додаванням підходящого розчинника, такого як, наприклад, вода; ацетонітрил; спирт, такий як, наприклад, метанол, етанол; та сполучення зазначених розчинників. Альтернативно, реакційна суміш також може бути випарена насухо з наступним очищенням залишку хроматографією (наприклад, ВЕРХ з оберненою фазою, флеш-хроматографією та подібними). Ре-

акційна суміш також може бути очищена хроматографією без попереднього випарювання розчинника. Сполука формули (Ia) або (Ib) також може бути виділена за допомогою випарювання розчинника з наступною перекристалізацією в підходящому розчиннику, такому як, наприклад, вода; ацетонітрил; спирт, такий як, наприклад, метанол, та сполученні зазначених розчинників.

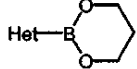
Фахівець у даній галузі техніки зрозуміє, який метод може бути використаний, який розчинник є найбільш підходящим для застосування, або найбільш підходящий спосіб виділення може бути знайдений експериментальним шляхом.

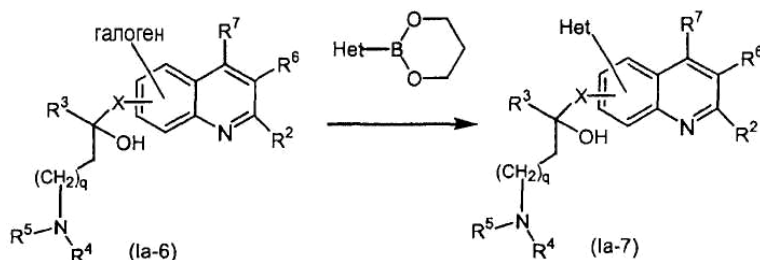
Сполуки формули (Ia) або (Ib) також можуть бути отримані перетворенням сполук формули (Ia) або (Ib) одна на одну відповідно до відомих реакцій перетворення груп.

Сполуки формули (Ia) або (Ib) можуть бути перетворені на відповідні N-оксидні форми за допомогою відомих методів перетворення тривалентного азоту на його N-оксидну форму. Така реакція N-окиснення звичайно може бути здійснена шляхом взаємодії вихідної речовини формули (Ia) або (Ib) з відповідним органічним або неорганічним пероксидом. Відповідні неорганічні пероксиди включають, наприклад, пероксид водню, пероксиди лужних металів або лужноземельних металів,

наприклад, пероксид натрію, пероксид калію; відповідні органічні пероксиди можуть включати перкислоти, такі як, наприклад, бензолкарбопероксикислота або галогензаміщена бензолкарбопероксикислота, тобто 3-хлорбензолкарбопероксикислота, надалканові кислоти, наприклад, надоцтова кислота, алкілгідроперокси, наприклад, трет-бутилгідропероксид. Підходящими розчинниками є, наприклад, вода, нижчі спирти, наприклад, етанол та т.п., вуглеводні, наприклад, толуол, кетони, наприклад, 2-бутанон, галогеновані вуглеводні, наприклад, дихлорметан, а також суміші таких розчинників.

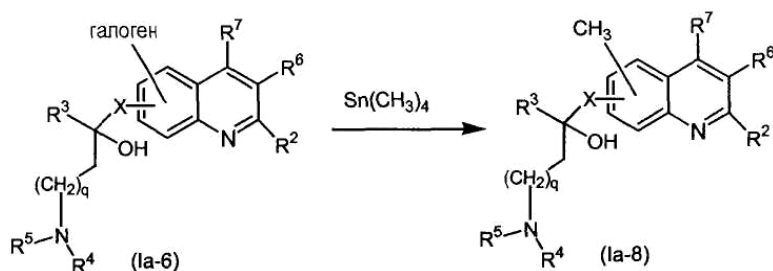
Сполуки формули (Ia), де R^1 являє собою галоген, де такі сполуки представлені формулою (Ia-6), можуть бути перетворені на сполуку формули (Ia), де R^1 являє собою Het, наприклад, піридил, де такі сполуки представлені формулою (Ia-7),

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



Сполуки формули (Ia-6) також можуть бути перетворені на сполуку формули (Ia), де R^1 являє собою метил, де зазначені сполуки представлені формулою (Ia-8), взаємодією з $Sn(CH_3)_4$ у присут-

ності підходящого каталізатора, такого як, наприклад, $Pd(PPh_3)_4$, підходящого розчинника, такого як, наприклад, толуол.



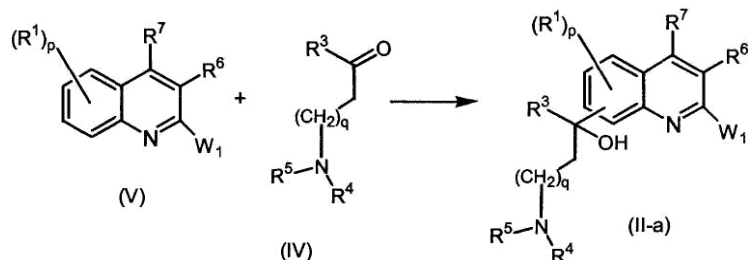
Деякі зі сполук формули (Ia) або (Ib) та деякі з проміжних сполук за даним винаходом можуть являти собою суміш стереохімічно ізомерних форм. Чисті стереохімічно ізомерні форми приведених сполук та зазначених проміжних сполук можуть бути отримані за допомогою відомих методик. Наприклад, діастереоізомери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

бути отримані з рацемічних сумішей спочатку перетворенням зазначених рацемічних сумішей за допомогою підходящих агентів розділення, таких як, наприклад, хіральні кислоти, на суміші діастереомерних солей або сполук; потім фізичним розділенням зазначених сумішей діастереомерних солей або сполук з використанням, наприклад, селективної кристалізації або хроматографічних методів, наприклад, рідинної хроматографії та подібних методів; та, нарешті, перетворенням зазначених відділених діастереомерних солей або

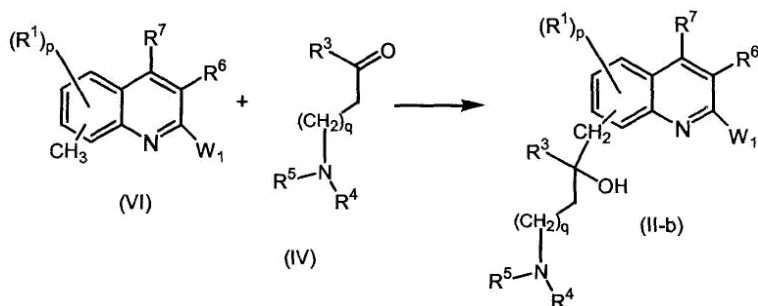
сполук на відповідні енантіомери. Чисті стереохімічно ізомерні форми можуть бути також отримані з чистих стереохімічно ізомерних форм відповідних проміжних сполук та вихідних речовин, за умови, що проміжні реакції протікають стереоспецифічно.

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

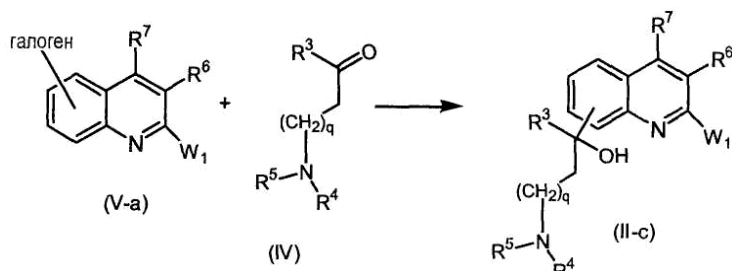
Варто розуміти, що в описаних вище або нижче способах одержання реакційні продукти можуть бути виділені з реакційного середовища та, при необхідності, додатково очищені відповідно до загальновідомих методів, таких як, наприклад, екстракція, кристалізація, дистиляція, розтирання та хроматографія.



Проміжні сполуки формули (II), де X являє собою CH_2 , де такі проміжні сполуки представлені формулою (II-b), можуть бути отримані взаємодією проміжної сполуки формули (VI) із проміжною сполукою формули (IV) у присутності підходящого агента сполучення, такого як $n-BuLi$, втор- $BuLi$, та



Проміжні сполуки формули (II), де R^1 являє собою водень, де такі проміжні сполуки представлені формулою (II-3), можуть бути отримані взаємодією проміжної сполуки формули (V), в якій R^1 являє собою галоген, де такі проміжні сполуки



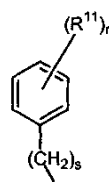
Деякі з проміжних та вихідних речовин являють собою відомі сполуки та є комерційно доступними або можуть бути отримані відповідно до відомих методик або методик, описаних у WO 2004/011436 або WO 2005/070430, які включені в даний опис шляхом посилання.

Проміжні сполуки формули (II), в яких X являє собою прямий зв'язок, де такі проміжні сполуки представлені формулою (II-a), можуть бути отримані взаємодією проміжної сполуки формули (V), де W_1 є таким, як визначено вище, із проміжною сполукою формули (IV) у присутності підходящого агента сполучення, такого як $n-BuLi$, втор- $BuLi$, та в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран, та підходящої основи, такої як, наприклад, 2,2,6,6-тетраметилпіперидин, $NH(CH_2CH_2CH_3)_2$, N,N -діізопропіламін або триметилетилендіамін.

в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран, та підходящої основи, такої як, наприклад, 2,2,6,6-тетраметилпіперидин, $NH(CH_2CH_2CH_3)_2$, N,N -діізопропіламін або триметилетилендіамін.

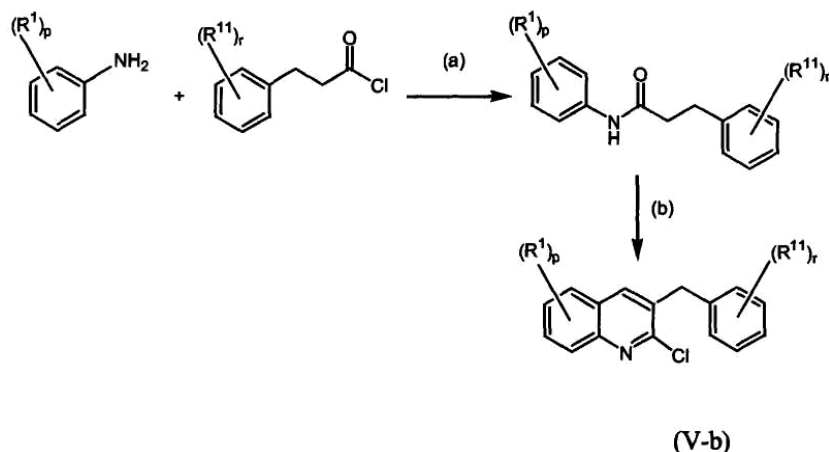
представлені формулою (V-a), із проміжною сполукою формули (IV), у присутності підходящого агента сполучення, такого як $n-BuLi$, втор- $BuLi$, та в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран.

Проміжні сполуки формули (V) є сполуками, що або є комерційно доступними, або можуть бути отримані із застосуванням звичайних реакцій, широко відомих у даній галузі техніки. Наприклад, проміжні сполуки формули (V), де R являє собою водень, R являє собою радикал формули



, де s означає ціле число, рівне 1, та W₁ являє собою хлор, де зазначені проміжні сполуки представлені формулою (V-b), можуть бути отримані відповідно до наступної схеми реакції (1):

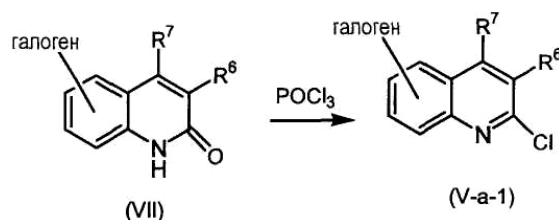
Схема 1



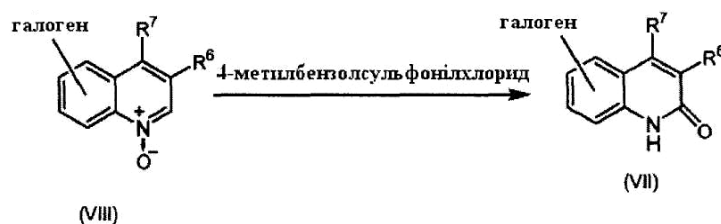
де всі перемінні є такими, як визначено для формули (Ia). Схема реакції (I) включає стадію (a), на якій підходящим чином заміщений анілін піддають взаємодії з підходящим ацилхлоридом, таким як 3-фенілпропіонілхлорид, 3-фторбензолпропіонілхлорид або п-хлорбензолпропіонілхлорид, у присутності підходящої основи, такої як триетиламін, та підходящого реакційно-інертного розчинника, такого як метиленхлорид або етилендихлорид. Реакція може бути проведена при температурі від кімнатної до температури кипіння зі зворотним холодильником. На наступній стадії (b) адукт, отриманий на стадії (a), піддають взаємодії з фосфорилхлоридом (POCl_3) у присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, N,N-диметилформамід (формулювання Вільсмайєра-Хаака з наступною циклізацією). Реакція може бути проведена при температурі від кімнатної температури до температури кипіння зі зворотним холодильником. Очевидно, що в представлених вище та нижче реакціях продукти реакцій можуть бути виділені з реакційного середовища та, при необхідності, далі очищені із застосуванням методів, широко відомих у даній галузі техніки, таких як екстракція, кристалізація та хроматографія. Також очевидно, що продукти реакції, що існують у більш, ніж одній енантімерній

формі, можуть бути виділені з їх суміші із застосуванням відомих методів, зокрема, за допомогою препаративної хроматографії, такої як препаративна ВЕРХ. Звичайно сполуки формули (Ia) та (Ib) можуть бути розділені на їх ізомерні форми.

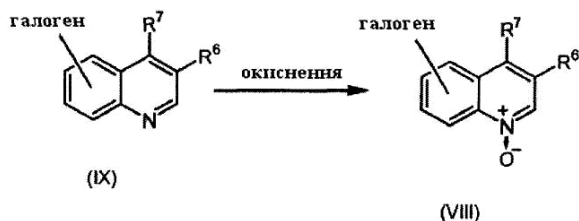
Проміжні сполуки формули (V-a), де W₁ являє собою хлор, де зазначені проміжні сполуки представлені формулою (V-a-1), можуть бути отримані взаємодією проміжної сполуки формули (VII) з POCl_3 .



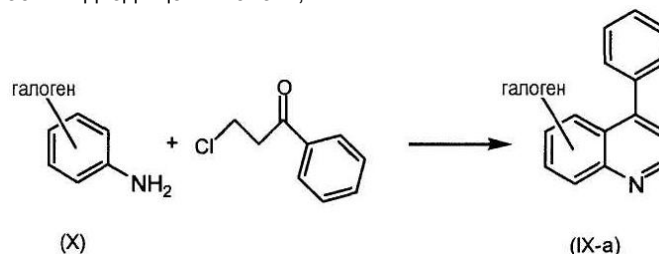
Проміжні сполуки формули (VII) можуть бути отримані взаємодією проміжної сполуки формули (VIII) з 4-метилбензолсульфонілхлоридом у присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, метиленхлорид, та підходящої основи, такої як, наприклад, карбонат дикалію.



Проміжні сполуки формули (VIII) можуть бути отримані взаємодією проміжної сполуки формули (IX) з підходящим окисником, таким як, наприклад,

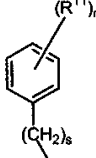


Проміжні сполуки формули (IX), де R^6 являє собою водень, та R^7 являє собою феніл, де зазначені проміжні сполуки представлені формулою (IX-a), можуть бути отримані взаємодією проміжної сполуки формули (X) з 3-хлор-1-феніл-1-пропаном у присутності підходящої кислоти,

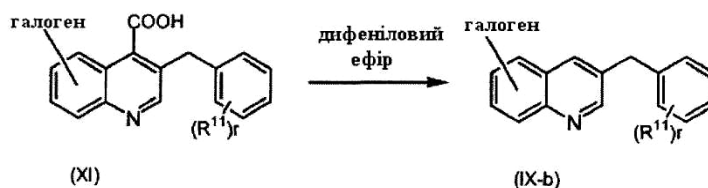


такої як, наприклад, хлористоводнева кислота, гексагідрат хлориду заліза, хлорид цинку, та підходящого розчинника, такого як, наприклад, діетиловий ефір та підходящий спирт, наприклад, етанол.

Проміжні сполуки формули (IX), де R^7 являє собою водень та R^6 являє собою радикал форму-

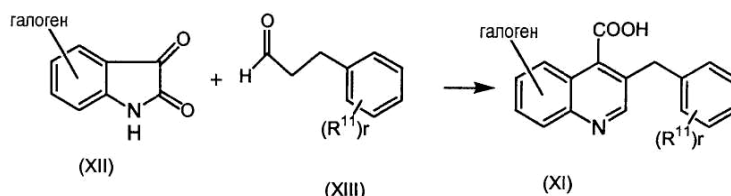
ли , де s означає ціле число, рівне 1, де зазначені проміжні сполуки представлені форму-

лою (IX-b), можуть бути отримані взаємодією проміжної сполуки формули (XI) у присутності дифенілового ефіру.



Проміжні сполуки формули (XI) можуть бути отримані взаємодією проміжної сполуки формули (XII) із проміжною сполукою формули (XIII) у при-

сутності підходящої основи, такої як, наприклад, гідроксид натрію.



Проміжні сполуки формули (IV) є сполуками, що або є комерційно доступними, або можуть бути отримані із застосуванням звичайних реакцій, широко відомих у даній галузі техніки. Наприклад,

проміжні сполуки формули (IV), де q дорівнює 1, де зазначені проміжні сполуки представлені формулою (IV-a), можуть бути отримані відповідно до наступної схеми реакції (2):

Схема 2

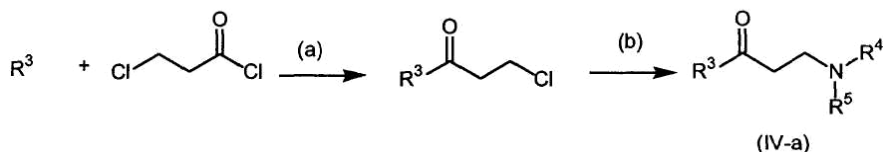
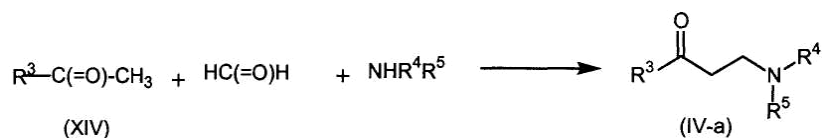


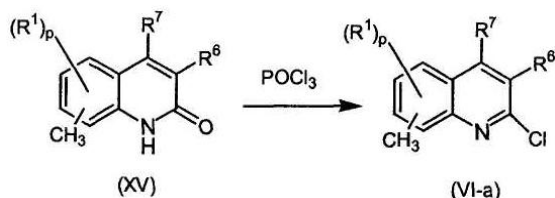
Схема реакції (2) включає стадію (а), на якій підходящий R^3 піддають взаємодії, із застосуванням реакції Фріделя-Крафтса, з підходящим ацилхлоридом, таким як 3-хлорпропіонілхлорид або 4-хлорбутирилхлорид, у присутності підходящої кислоти Льюїса, такої як $AlCl_3$, $FeCl_3$, $SnCl_4$, $TiCl_4$ або $ZnCl_2$ та підходящого реакційно-інертного розчинника, такого як метиленхлорид або етилендихлорид. Реакцію можна проводити при температурі від кімнатної до температури кипіння зі зворотним холодильником. На наступній стадії (b) аміногрупу (наприклад, $-NR^4R^5$) уводять шляхом взаємодії

проміжної сполуки, отриманої на стадії (а), з підходящим аміном HNR^4R^5 .

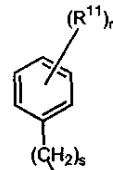
Проміжні сполуки формули (IV-a) також можуть бути отримані взаємодією проміжної сполуки формули (XIV) з $HC(=O)H$ та підходящою аміногрупою HNR^4R^5 , такою як, наприклад, $NH(CH_3)_2 \cdot HCl$ у присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, метанол, етанол та подібні, та підходящої кислоти, такої як, наприклад, хлористоводнева кислота.



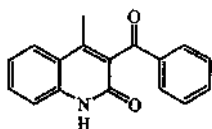
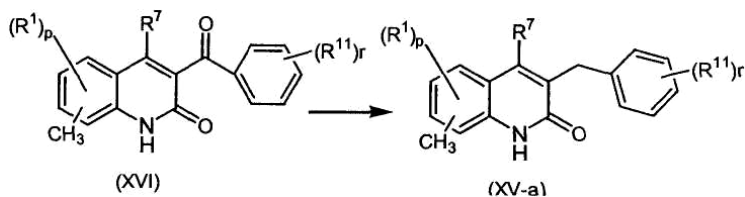
Проміжні сполуки формули (VI), де W_1 являє собою хлор, де зазначені проміжні сполуки представлені формулою (VI-a), можуть бути отримані взаємодією проміжної сполуки формули (XV) з $POCl_3$ у присутності хлориду бензилтриетиламонію (агент фазового переносу) та підходящого розчинника, такого як, наприклад, ацетонітрил.



Проміжні сполуки формули (XV), де R^6 являє

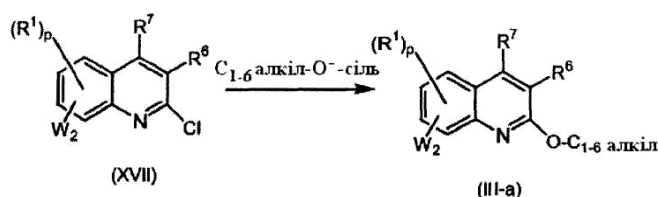


собою радикал формули $(CH_2)_s$, де s означає ціле число, рівне 1, де зазначені проміжні сполуки представлені формулою (XV-a), можуть бути отримані взаємодією проміжної сполуки формули (XVI) з NH_2-NH_2 у присутності підходящої основи, такої як, наприклад, гідроксид калію, та підходящого розчинника, такого як, наприклад, 1,2-етандіол.

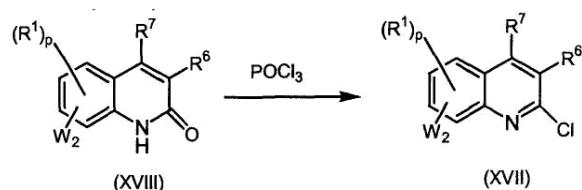


Сполука (XVI) , що є проміжною сполукою формули (XVI), може бути отримана взаємодією 1-(2-амінофеніл)етанону та етилового ефіру β -оксобензолпропанової кислоти.

Проміжні сполуки формули (III), де R^2 являє собою C_{1-6} алкілокси, де зазначені проміжні сполуки представлені формулою (III-a), можуть бути отримані взаємодією проміжної сполуки формули (XVII) з підходящою C_{1-6} алкілО-сіллю в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, що відповідає C_{1-6} алкіл ОН.

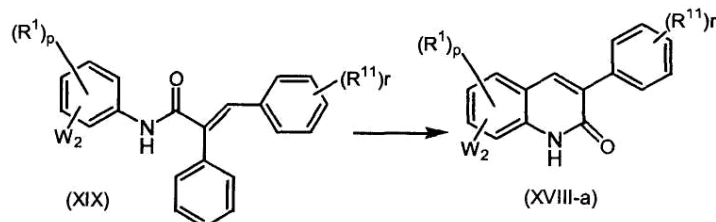


Проміжні сполуки формули (XVII) можуть бути отримані взаємодією проміжної сполуки формули (XVIII) з POCl_3 .

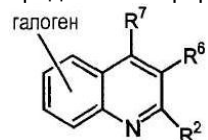


ли $(\text{R}^{11})_r$, це означає ціле число, рівне 0, де зазначені проміжні сполуки представлені формулою (XVIII-a), можуть бути отримані циклізацією проміжної сполуки формули (XIX) у присутності AlCl_3 та підходящого розчинника, такого як, наприклад, хлорбензол.

Проміжні сполуки формули (XVIII) де R^7 являє собою водень та R^6 являє собою радикал форму-



У проміжних сполуках формули (III) замісник R^1 може бути галогеном, та потім цей галогеновий замісник може займати місце в групі, що відходить, W_2 . Зазначені проміжні сполуки формули (III) представлені формулою



Проміжні сполуки формули (XX), де R^2 являє собою C_{1-6} алкілокси, де зазначені проміжні сполуки представлені формулою (XX-a), можуть бути отримані взаємодією проміжної сполуки формули (VI-a) з C_{1-6} алкілоксиNa, у присутності підходящого спирту, такого як C_{1-6} алкіл OH.

Представлені нижче приклади ілюструють даний винахід, не обмежуючи його.

Експериментальна частина

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

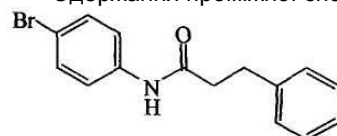
Синтез сполук відповідно до даного винаходу описаний у WO2005/070430, що включений в даний опис шляхом посилання.

У даному описі термін "Т.ПЛ." означає температуру плавлення, "DIPE" означає діізопропіловий ефір, "DMF" означає N,N-диметилформамід, "THF" означає тетрагідрофуран, "EtOAc" означає етилацетат, "DCM" означає дихлорметан.

А. Одержання проміжних сполук

Приклад А1

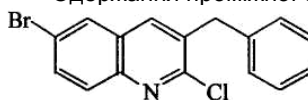
Одержання проміжної сполуки 1



Хлорид бензоилпропанолу (0,488 моль) по краплях додають при кімнатній температурі до розчину 4-бромбензоламіну (0,407 моль) у Et_3N (70 мл) та DCM (700 мл), та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш виливають у воду та концентрований NH_4OH та екстрагують DCM. Органічний шар сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок кристалізують з діетилового ефіру. Залишок (119,67 г) поміщають у DCM та промивають 1 N HCl. Органічний шар сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють з одержанням 107,67 г проміжної сполуки 1 (87 %).

Приклад А2

Одержання проміжної сполуки 2

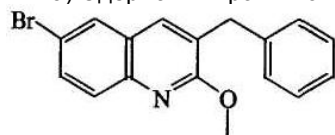


Трихлорид фосфору (1,225 моль) по краплях додають при температурі 10°C до DMF (0,525

моль). Потім проміжну сполуку 1 (0,175 моль) додають при кімнатній температурі. Суміш перемішують протягом ночі при температурі 80 °С, виливають на лід та екстрагують DCM. Органічний шар сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Продукт застосовують без подальшого очищення, одержуючи 77,62 г проміжної сполуки 2 (67 %).

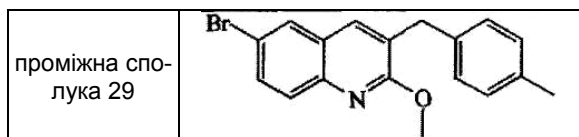
Приклад А3

а) Одержання проміжної сполуки 3

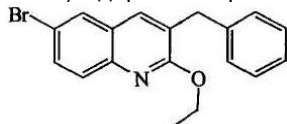


Суміш проміжної сполуки 2 (0,233 моль) у 30 % MeONa у розчині MeOH (222,32 мл) та MeOH (776 мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом ночі, потім виливають на лід та екстрагують DCM. Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: DCM/циклогексан 20/80 та потім 100/0; 20-45 мкм). Чисті фракції збирають, та розчинник випарюють з одержанням 25 г проміжної сполуки 3 (33 %).

Наступну сполуку одержують за допомогою описаного вище способу.



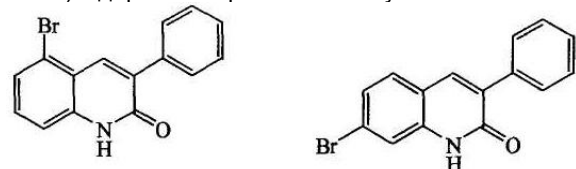
б) Одержання проміжної сполуки 4



Суміш проміжної сполуки 2 (0,045 моль) у 21 % EtONa у розчині EtOH (50 мл) та EtOH (150 мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 12 годин. Суміш виливають на лід та екстрагують DCM. Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють з одержанням 15,2 г проміжної сполуки 4 (98 %).

Приклад А4

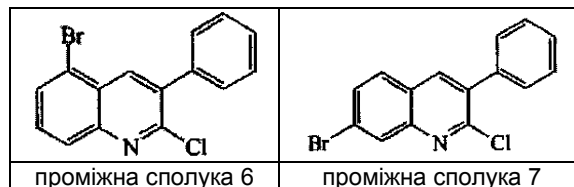
а) Одержання проміжної сполуки 5



Хлорид алюмінію (1,31 моль) додають при кімнатній температурі до суміші N-(3-бромфеніл)- α -(фенілметил)бензоацетаміду (0,1311 моль) у хлорбензолі (500 мл). Суміш перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 3 годин, потім охолоджують до кімнатної температури, виливають у крижану воду та фільтрують. Фільтрат промивають H_2O , потім циклогексаном та

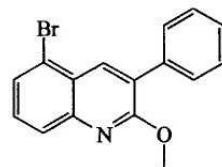
сушать з одержанням 35,5 г проміжної сполуки 5 (95 %).

б) Одержання проміжної сполуки 6 та проміжної сполуки 7



Суміш проміжної сполуки 5 (0,2815 моль) у фосфорному трихлориді (320 мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 години, потім охолоджують до кімнатної температури, та розчинник випарюють насуху. Залишок поміщають у H_2O . Суміш екстрагують DCM. Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють насуху. Залишок (58,2 г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: толуол/циклогексан 80/20; 15-35 мкм). Дві фракції збирають, та розчинник випарюють з одержанням 21 г проміжної сполуки 6 та 34,5 г проміжної сполуки 7.

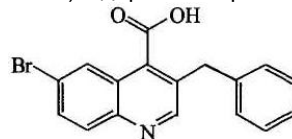
с) Одержання проміжної сполуки 8



Суміш проміжної сполуки 6 (0,0659 моль) та 30 % MeONa у розчині MeOH (0,329 моль) у MeOH (300 мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 2 днів, потім охолоджують до кімнатної температури, виливають у крижану воду та фільтрують. Фільтрат промивають H_2O та сушать з одержанням 19 г проміжної сполуки 8 (92 %).

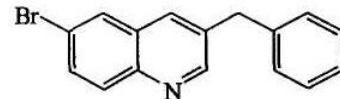
Приклад А5

а) Одержання проміжної сполуки 9



Суміш 5-бром-1H-індол-2,3-діону (0,28 моль) у 3N NaOH (650 мл) перемішують та нагрівають при температурі 80 °С протягом 30 хвилин, потім охолоджують до кімнатної температури. Додають бензолпропаналь (0,28 моль), та суміш перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш охолоджують до кімнатної температури та підкисляють до pH 5 додаванням HOAc . Осад відфільтровують, промивають H_2O та сушать (вакуум) з одержанням 50 г проміжної сполуки 9 (52 %).

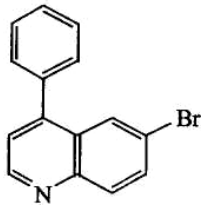
б) Одержання проміжної сполуки 10



Суміш проміжної сполуки 9 (0,035 моль) у 1,1'-оксибісбензолі (100 мл) перемішують та нагрівають при температурі 300 °С протягом 8 годин, потім охолоджують до кімнатної температури. Цю обробку проводять чотири рази. Чотири суміші поєднують та потім очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: DCM/MeOH 100/0, потім 99/1). Чисті фракції збирають, та розчинник випарюють з одержанням 25,6 г проміжної сполуки 10 (61 %).

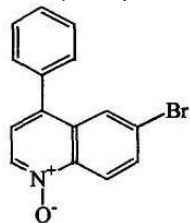
Приклад А6

а) Одержання проміжної сполуки 11



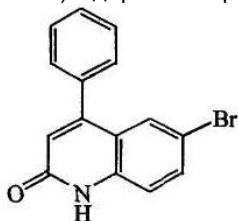
HCl/діетиловий ефір (30 мл) додають до розчину 4-бромбензоламіну (0,139 моль) у EtOH (250 мл) та суміш перемішують протягом 30 хвилин. Потім додають гексагідрат хлориду заліза (0,237 моль) та хлорид цинку (0,014 моль) та суміш перемішують при температурі 80 °С протягом 30 хвилин. Додають 3-хлор-1-феніл-1-пропанон (0,146 моль) та суміш перемішують при температурі 80 °С протягом однієї ночі. Суміш виливають у воду та екстрагують EtOAc. Органічний шар промивають водою, потім 10 % розчином K_2CO_3 , сушать ($MgSO_4$), відфільтровують та випарюють. Залишок (25 г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: DCM/MeOH 100/0, потім 97/3) (35-70 мкм). Чисті фракції збирають та випарюють з одержанням 17,5 г проміжної сполуки 11 (44 %).

б) Одержання проміжної сполуки 12



3-Хлорбензолкарбонадкислоту (0,12 моль) порціями додають при кімнатній температурі до розчину проміжної сполуки 11 (0,0598 моль) у DCM (200 мл) та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом однієї ночі. Додають 10 % розчин K_2CO_3 , органічний шар декантують, сушать ($MgSO_4$), відфільтровують та випарюють до одержання об'єму 150 мл проміжної сполуки 12.

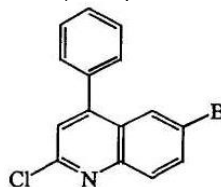
с) Одержання проміжної сполуки 13



4-Метилбензолсульфонілхлорид (0,075 моль) порціями додають при кімнатній температурі до

розчину проміжної сполуки 12 (0,0598 моль) у 10 % розчині K_2CO_3 (150 мл) та DCM (150 мл), та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом однієї ночі. Додають діетиловий ефір та фільтрують. Осад промивають діетиловим ефіром та випарюють насухо з одержанням 14 г проміжної сполуки 13 (78 %).

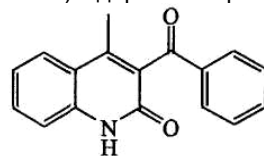
д) Одержання проміжної сполуки 14



Суміш проміжної сполуки 13 (0,047 моль) у фосфорному трихлориді (150 мл) перемішують та кип'ять зворотним холодильником протягом 48 годин. Суміш випарюють, залишок поміщають у NH_4OH та екстрагують DCM. Органічний шар сушать ($MgSO_4$), відфільтровують та випарюють з одержанням 13 г проміжної сполуки 14 (87 %).

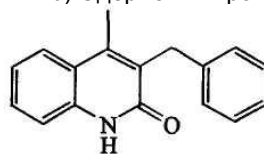
Приклад А7

а) Одержання проміжної сполуки 15



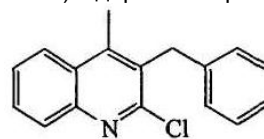
Суміш 1-(2-амінофеніл)етанону (0,37 моль) та етилового ефіру (3-оксобензолпропанової кислоти (1,48 моль) перемішують при температурі 180 °С протягом ночі. Суміш охолоджують до кімнатної температури. Осад фільтрують, промивають діетиловим ефіром та сушать. Залишок кристалізують з DIPE. Осад відфільтровують та сушать з одержанням 56,6 г проміжної сполуки 15 (58 %).

б) Одержання проміжної сполуки 16



Суміш проміжної сполуки 15 (0,076 моль) та гідразину (0,76 моль) у 1,2-етандіолі (240 мл) перемішують при температурі 100 °С протягом 1 години. Додають KOH (0,266 моль). Суміш перемішують при температурі 180 °С протягом ночі. Додають H_2O . Суміш підкисляють та екстрагують DCM. Органічний шар відокремлюють, сушать ($MgSO_4$), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок (12,05 г) кристалізують з DIPE. Осад відфільтровують та сушать з одержанням 4,74 г проміжної сполуки 16.

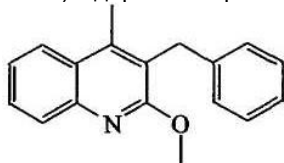
с) Одержання проміжної сполуки 17



Фосфорний трихлорид (0,057 моль) повільно додають при температурі 80 °С до суміші проміжної сполуки 16 (0,019 моль) та хлориду бензилтриетиламонію (0,0532 моль) в ацетонітрилі (50 мл).

Суміш перемішують протягом ночі. Розчинник випарюють. Суміш виливають на лід та 10 % розчин Na_2CO_3 та екстрагують DCM. Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють з одержанням 4,08 г проміжної сполуки 17.

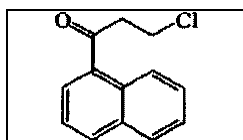
d) Одержання проміжної сполуки 17a



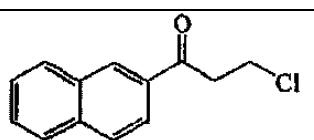
Суміш проміжної сполуки 17 (0,0153 моль) та метоксиду натрію (30 % мас. розчин у MeOH, 7 мл) у MeOH (35 мл) перемішують при температурі 80 °C протягом 24 годин. Додають воду. Суміш екстрагують EtOAc. Органічний шар відокремлюють, сушать над сульфатом магнію, фільтрують та розчинник випарюють насухо. Залишок кристалізують з діізопропілового ефіру. Осад відфільтровують та сушать. Вихід: 2,77 г проміжної сполуки 17a (69 %).

Приклад A8

a) Одержання проміжної сполуки 18 та проміжної сполуки 19



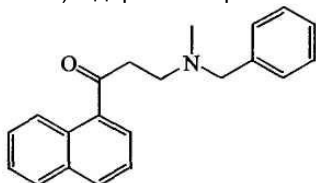
проміжна сполука 18



проміжна сполука 19

Суміш хлориду алюмінію (0,257 моль) та хлориду 3-хлорпропанолу (0,234 моль) у 1,2-дихлоретані (100 мл) перемішують при температурі 0 °C. Додають розчин нафталіну (0,234 моль) у 1,2-дихлоретані (100 мл). Суміш перемішують при температурі 0 °C протягом 1 години та виливають у крижану воду. Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO_4) фільтрують та розчинник випарюють. Залишок (56 г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/DCM 60/40; 20-45 мкм). Збирають дві фракції та розчинник випарюють з одержанням 2 фракцій, 31 г фракції 1 у вигляді проміжної сполуки 18 (61 %) та 14 г фракції 2. Фракцію 2 поміщають у DIPE, потім отриманий осад фільтрують та сушать з одержанням 8,2 г проміжної сполуки 19.

b) Одержання проміжної сполуки 20

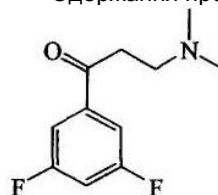


Суміш проміжної сполуки 18 (0,0137 моль), N-метилбензолметанаміну (0,015 моль) та K_2CO_3 (2 г) в ацетонітрилі (100 мл) перемішують при температурі 80 °C протягом 2 годин. Додають H_2O . Суміш екстрагують DCM. Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник

випарюють з одержанням 4,2 г проміжної сполуки 20 (100 %).

Приклад A9

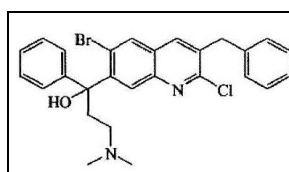
Одержання проміжної сполуки 21



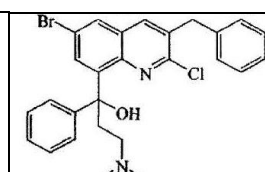
Суміш 1-(3,5-дифторфеніл)етанону (0,013 моль), формальдегіду (0,05 моль) та гідрохлориду N-метилметанаміну (0,052 моль) у концентрованій HCl (0,1 мл) у EtOH (20 мл) перемішують при температурі 80 °C протягом 20 годин, потім охолоджують до кімнатної температури. Розчинник випарюють насухо. Залишок поміщають у 3 N HCl. Суміш промивають діетиловим ефіром, підлучують K_2CO_3 та екстрагують діетиловим ефіром. Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють з одержанням 2 г проміжної сполуки 21.

Приклад A10

a) Одержання проміжної сполуки 22 та проміжної сполуки 23



проміжна сполука 22



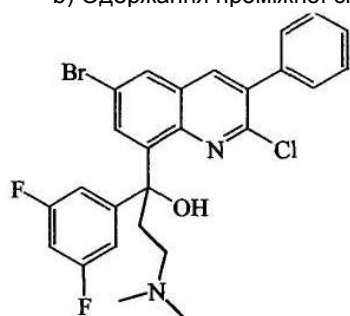
проміжна сполука 23

1,6 M Бутиллітій (0,12 моль) по краплях додають при температурі -10 °C в потоці N_2 до розчину 2,2,6,6-тетраметилпiperидину (0,12 моль) у THF (200 мл). Суміш перемішують при температурі -10 °C протягом 20 хвилин та потім охолоджують до температури -70 °C. Додають суміш проміжної сполуки 2 (0,1 моль) у THF (100 мл). Суміш перемішують при температурі -70 °C протягом 45 хвилин. Додають розчин 3-(диметиламіно)-1-феніл-1-пропанону (0,1 моль) у THF (100 мл). Суміш перемішують при температурі -70 °C протягом 1 години, нагрівають до температури -50 °C та гідролізують. Додають H_2O (100 мл) при температурі -50 °C. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин та екстрагують EtOAc. Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок поміщають у EtOAc. Осад фільтрують, промивають EtOAc та діетиловим ефіром та сушать у вакуумі з одержанням 4 г проміжної сполуки 23 (8 %). Матковий шар випарюють. Залишок (26 г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: DCM/MeOH/ NH_4OH 97/3/0,1; 15-40 мкм). Бажані фракції збирають та розчинник випарюють. Залишок кристалізують з діетилового ефіру. Осад відфільтровують та сушать з одержанням 1 г проміжної сполуки 22.

Наступні проміжні сполуки одержують за допомогою описаного вище способу.

проміжна сполука 30	
проміжна сполука 31	

b) Одержання проміжної сполуки 24



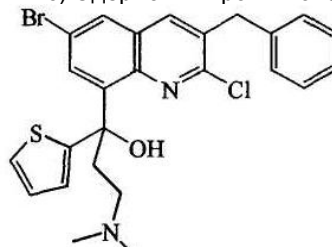
1,6 М Бутиллітій (0,0094 моль) по краплях додають при температурі -20°C до суміші 2,2,6,6-тетраметилпіперидину (0,0094 моль) у THF (20 мл) у потоці N_2 . Суміш перемішують при температурі -20°C протягом 20 хвилин, потім охолоджують до температури -70°C . Додають розчин 6-бром-2-хлор-3-фенілхіноліну (0,0062 моль) у THF (40 мл). Суміш перемішують при температурі -70°C протягом 1 години. Додають розчин проміжної сполуки 21 (0,0094 моль) у THF (25 мл). Суміш перемішують при температурі від -70°C до кімнатної температури протягом 18 годин. Додають H_2O та EtOAc. Органічний шар промивають насиченим розчином NaCl, сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок (4,3 г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: DCM/MeOH/ NH_4OH 97/3/0,1; 10 мкм). Чисті фракції збирають, та розчинник випарюють з одержанням 0,77 г проміжної сполуки 24 (23 %).

Наступні проміжні сполуки одержують за допомогою описаного вище способу.

проміжна сполука 32	
------------------------	--

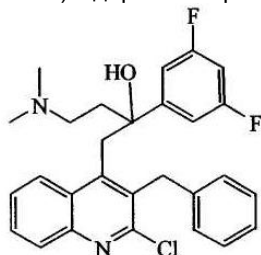
проміжна сполука 33	
проміжна сполука 34	

c) Одержання проміжної сполуки 28



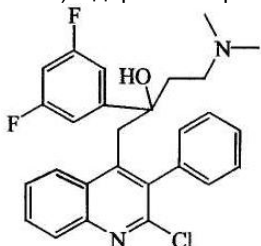
1,6 М Бутиллітій (0,029 моль) додають при температурі -10°C до розчину N-пропіл-1-пропанаміну (0,029 моль) у THF (50 мл) у потоці N_2 . Суміш перемішують протягом 20 хвилин, потім охолоджують до температури -70°C . Додають розчин проміжної сполуки 2 (0,024 моль) у THF (30 мл). Суміш перемішують при температурі -70°C протягом 1 години. Додають розчин 3-(диметиламіно)-1-(2-тієніл)-1-пропанону (0,029 моль) у THF (20 мл). Суміш перемішують при температурі -70°C протягом 1 години, потім нагрівають до температури -20°C та екстрагують EtOAc. Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: DCM/MeOH/ NH_4OH 96/4/0,1; 20-45 мкм). Чисті фракції збирають, та розчинник випарюють. Залишок (4,65 г) кристалізують з DIPE. Осад відфільтровують та сушать з одержанням 2,7 г проміжної сполуки 28 (Т.ПЛ.: 168°C). Матковий шар випарюють з одержанням ще 1,7 г проміжної сполуки 28.

d) Одержання проміжної сполуки 25



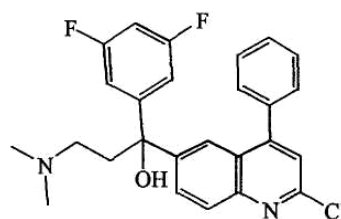
1,6 М Бутиллітій (0,0112 моль) по краплях додають при температурі -20°C до розчину N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (0,0112 моль) у THF (20 мл) у потоці N_2 . Суміш перемішують при температурі -20°C протягом 30 хвилин, потім охолоджують до температури -70°C . Додають розчин проміжної сполуки 17 (0,0094 моль) у THF (20 мл). Суміш перемішують протягом 45 хвилин. Додають розчин проміжної сполуки 21 (0,0112 моль) у THF (10 мл). Суміш перемішують при температурі -70°C протягом 2 годин, виливають у H_2O при температурі -30°C та екстрагують EtOAc. Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок (4 г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: DCM/MeOH 98/2; 15-40 мкм). Чисті фракції збирають, та розчинник випарюють. Залишок (3 г) кристалізують з DIPE. Осад відфільтровують та сушать з одержанням 1,94 г проміжної сполуки 25 (43 %) (Т.ПЛ.: 140°C).

е) Одержання проміжної сполуки 26



1,6 М Бутиллітій (0,013 моль) по краплях додають при температурі -30°C до суміші N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (0,013 моль) у THF (20 мл) у потоці N_2 . Суміш перемішують при температурі -20°C протягом 30 хвилин, потім охолоджують до температури -70°C . Додають розчин 2-хлор-4-метил-3-фенілхіноліну (0,011 моль) у THF (20 мл). Суміш перемішують протягом 45 хвилин. Додають розчин проміжної сполуки 21 (0,013 моль) у THF (10 мл). Суміш перемішують при температурі -70°C протягом 2 годин, виливають у H_2O та екстрагують EtOAc. Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок (5 г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: DCM/MeOH 98/2; 15-40 мкм). Чисті фракції збирають, та розчинник випарюють з одержанням 4 г проміжної сполуки 26 (78 %).

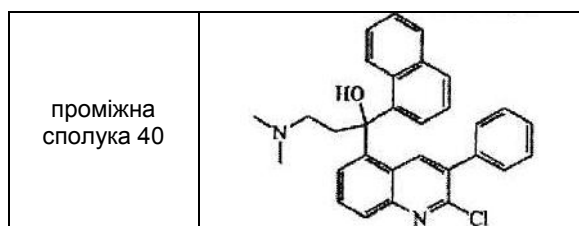
f) Одержання проміжної сполуки 27



1,6 М Бутиллітій у гексані (0,0075 моль) по краплях додають при температурі -70°C до суміші проміжної сполуки 14 (0,0062 моль) у THF (20 мл) у потоці N_2 . Суміш перемішують при температурі -70°C протягом 1 години. Додають розчин проміжної сполуки 21 (0,0075 моль) у THF (10 мл) при температурі -70°C . Суміш перемішують при температурі від -70°C до кімнатної температури, потім перемішують протягом 18 годин. Додають H_2O . Суміш екстрагують EtOAc. Органічний шар промивають насиченим розчином NaCl, сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок (3 г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: DCM/MeOH/ NH_4OH 97/3/0,1; 15-40 мкм). Чисті фракції збирають, та розчинник випарюють з одержанням 1,1 г проміжної сполуки 27 (39 %).

Наступні проміжні сполуки одержують за допомогою описаного вище способу.

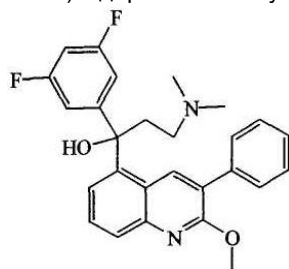
проміжна сполука 35	
проміжна сполука 36	
проміжна сполука 37	
проміжна сполука 38	
проміжна сполука 39	



В. Одержання кінцевих сполук

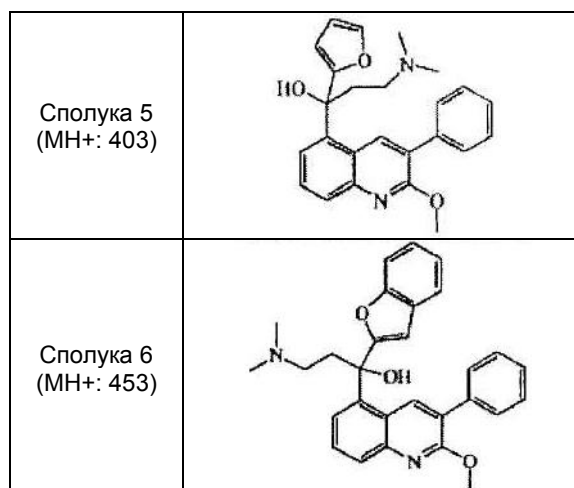
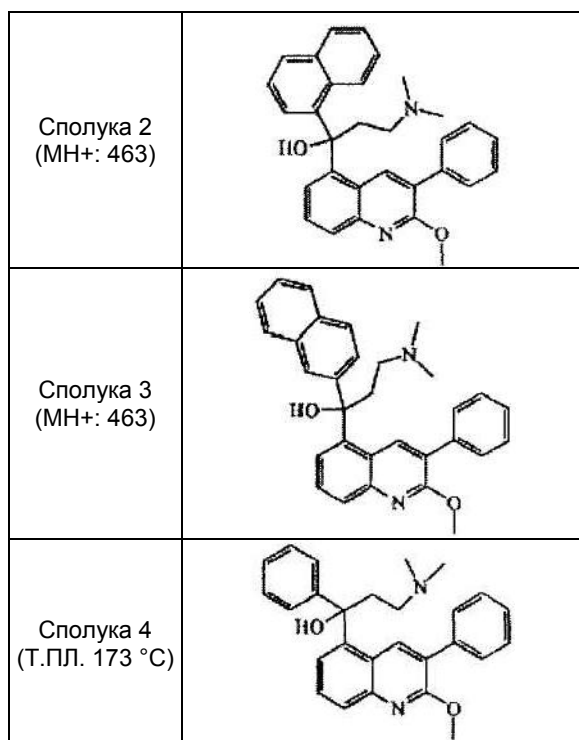
Приклад В1

а) Одержання сполуки 1

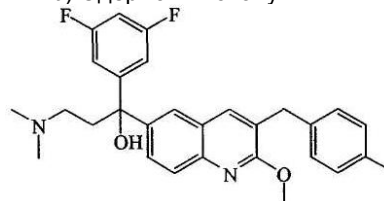


1,6 М Бутиллітій (0,0019 моль) по краплях додають при температурі -70°C до суміші проміжної сполуки 8 (0,0016 моль) у THF (5 мл) у потоці N_2 . Суміш перемішують при температурі -70°C протягом 1 години. Додають розчин проміжної сполуки 21 (0,0019 моль) у THF (2 мл). Додають H_2O . Суміш екстрагують DCM. Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: DCM/MeOH/ NH_4OH 98/2/0,1; 10 мкм). Чисті фракції збирають, та розчинник випарюють з одержанням 0,2 г сполуки 1 (28 %, MH^+ : 449).

Наступні кінцеві сполуки одержують за допомогою описаного вище способу.



б) Одержання сполуки 7



Бутиллітій (0,0035 моль) по краплях додають при температурі -20°C до розчину N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (0,0034 моль) у THF (10 мл) у потоці N_2 . Суміш перемішують при температурі -20°C протягом 20 хвилин, потім охолоджують до температури -70°C . Додають розчин проміжної сполуки (0,0029 моль) у THF (10 мл). Суміш перемішують при температурі -70°C протягом 2 годин. Додають розчин проміжної сполуки 21 (0,0032 моль) у THF (10 мл) при температурі -70°C . Суміш перемішують при температурі -70°C протягом 3 годин, виливають у крижану воду та екстрагують DCM. Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок (1,4 г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: DCM/MeOH/ NH_4OH 99/1/0,1; 15-40 мкм). Бажані фракції збирають, та розчинник випарюють. Залишок (0,968 г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: DCM/MeOH/ NH_4OH 98/2/0,1; 15-40 мкм). Чисті фракції збирають, та розчинник випарюють. Залишок сушать з одержанням 0,151 г сполуки 7 (11 %, масло, структура підтверджена ЯМР).

Приклад В2

а) Одержання сполуки 8



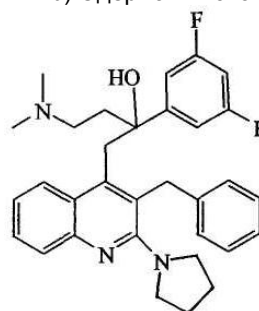
30 %-ий розчин MeONa (2 мл) додають при кімнатній температурі до суміші проміжної сполуки 23 (0,002 моль) у MeOH (2 мл). Суміш перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом ночі, виливають на лід та екстрагують DCM. Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок (0,62 г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: DCM/MeOH/ NH_4OH 95/5/0,1; 15-40 мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Отриманий залишок (0,39 г) кристалізують з DIPE. Осад відфільтровують та сушать з одержанням 0,15 г сполуки 8 (Т.Пл: 66 °C).

Наступні кінцеві сполуки одержують за допомогою описаного вище способу.

Сполука 9 (Т.Пл. 170 °C)	
Сполука 10 (Т.Пл. 138 °C)	
Сполука 11 (Т.Пл. 215 °C) у вигляді солі етандіонової кислоти (1:1)	
Сполука 12 (Т.Пл. 160 °C) (одержують як етандіонову кислоту)	
Сполука 13 (Т.Пл. 60 °C)	

Сполука 14 (Т.Пл. 144 °C)	
Сполука 15 (МН+: 403)	
Сполука 16 (Т.Пл. 132 °C) у вигляді солі етандіонової кислоти (1:1)	

б) Одержання сполуки 17



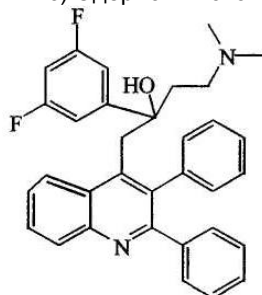
Суміш проміжної сполуки 25 (0,0004 моль) та піролідину (0,0021 моль) перемішують при температурі 90 °C протягом ночі, потім виливають у H_2O та екстрагують DCM. Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок (0,18 г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: DCM/MeOH/ NH_4OH 98/2/0,1; 10 мкм). Бажану фракцію збирають та розчинник випарюють з одержанням 0,043 г сполуки 17 (20 %, МН+: 516).

Наступні кінцеві сполуки одержують за допомогою описаного вище способу.

Сполука 18 (МН+: 532)	
--------------------------	--

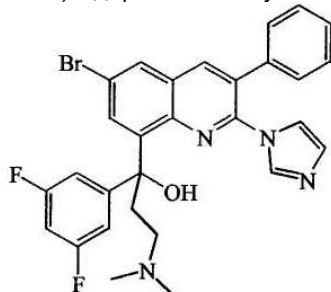
Сполука 19 (Т.Пл. 195 °C)	
Сполука 20 (МН+: 579)	

с) Одержання сполуки 21



Суміш проміжної сполуки 26 (0,0006 моль), фенолборонової кислоти (0,0019 моль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,00006 моль) та Na_2CO_3 (0,0032 моль) у диметилловому ефірі (10 мл) перемішують при температурі 90 °C протягом ночі, виливають у H_2O та екстрагують CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок (0,48 г) очищують за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 10 мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 0,054 г сполуки 21 (16 %, Т.Пл.: 173 °C).

d) Одержання сполуки 22



Суміш проміжної сполуки 24 (0,0003 моль), імідазолу (0,0018 моль) та K_2CO_3 (0,0011 моль) в ацетонітрилі (10 мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 48 годин, потім охолоджують до кімнатної температури. Додають H_2O . Суміш екстрагують EtOAc . Органічний шар промивають насиченим водним розчином NaCl , сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник

випарюють. Залишок (0,23 г) очищують за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 0,09 г сполуки 22 (42 %) (температура плавлення: 136 °C).

Наступні кінцеві сполуки одержують за допомогою описаного вище способу.

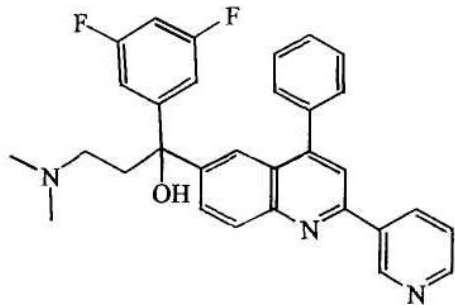
Сполука 23 (МН+: 743)	
Сполука 24 (Т.Пл. 200 °C)	
Сполука 25 (МН+: 699)	
Сполука 26 (МН+: 725)	

Сполука 27 (МН+: 624)	
Сполука 28 (МН+: 656)	
Сполука 29 (МН+: 610)	
Сполука 30 (МН+: 594)	
Сполука 31 (МН+: 703)	
Сполука 32 (МН+: 649)	

Сполука 33 (Т.ПЛ. 167 °C)	
Сполука 34 (МН+: 568)	
Сполука 35 (МН+: 544)	
Сполука 36 (МН+: 693)	
Сполука 37 (МН+: 573)	
Сполука 38 (МН+: 698)	

Сполука 39 (МН+: 518)	
Сполука 40 (МН+: 775)	
Сполука 41 (Т.ПЛ. 217 °С)	

е) Одержання сполуки 42

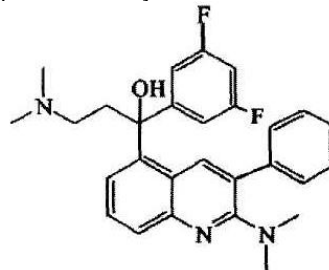


Суміш проміжної сполуки 27 (0,0005 моль), 3-(1,3,2-діоксаборинан-2-іл)піридину (0,0008 моль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0,0005 моль) та 2 М розчину K_2CO_3 (0,0027 моль) у диметилловому ефірі (7 мл) та MeOH (3 мл) перемішують при температурі 100 °С протягом 18 годин у потоці N_2 , потім охолоджують до кімнатної температури. Додають H_2O . Суміш екстрагують EtOAc. Органічний шар промивають насиченим водним розчином NaCl, сушать ($MgSO_4$), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок (0,34 г) поміщають у 2-пропанон (6 мл). Додають щавлеву кислоту. Суміш перемішують. Осад відфільтровують та сушать при температурі 60 °С в вакуумі з одержанням 0,29 г сполуки 42 у вигляді солі етандіонової кислоти (1:2) (80 %, Т.ПЛ.: 151 °С).

Наступні кінцеві сполуки одержують за допомогою описаного вище способу.

Сполука 43 (МН+: 460)	
Сполука 44 (МН+: 450)	

ф) Одержання сполуки 45



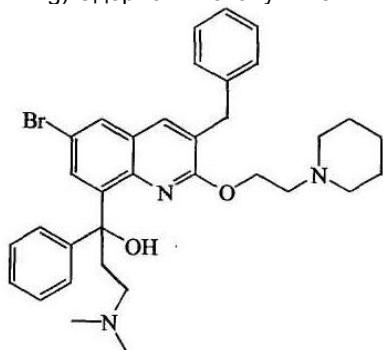
етандіонова кислота (1:2,5)

Суміш проміжної сполуки 37 (0,0007 моль) у N-метилметанаміні (10 мл) та ацетонітрилі (10 мл) перемішують при температурі 90 °С протягом 12 годин, виливають у суміш H_2O/K_2CO_3 та екстрагують DCM. Органічний шар відокремлюють, сушать ($MgSO_4$), фільтрують та розчинник випарюють. Отриману фракцію (0,25 г) перемішують при температурі 90 °С протягом 72 годин та очищають за допомогою колоночної хроматографії на кромасилі (елюент: DCM/MeOH 99/1;10 мкм). Фракцію бажаного продукту збирають та розчинник випарюють. Залишок (0,08 г) розчиняють у суміші щавлева кислота/2-пропанол та перетворюють на сіль етандіонової кислоти (1:2,5). Осад відфільтровують та сушать з одержанням 0,07 г сполуки 45 (14 %, Т.ПЛ.: 136 °С).

Наступні кінцеві сполуки одержують за допомогою описаного вище способу.

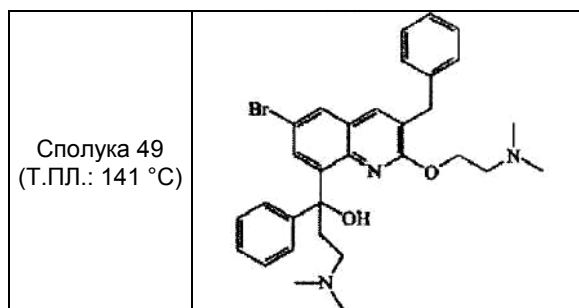
Сполука 46 (МН+: 524)	
Сполука 47 (МН+: 426)	

g) Одержання сполуки 48

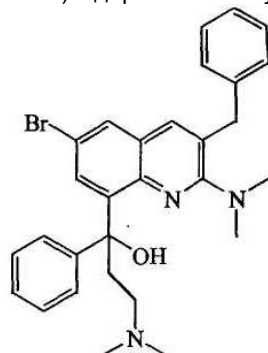


Суміш KOH (0,0011 моль) у 1-піперидинетанолі (2 мл) перемішують при температурі 80 °С до зникнення KOH. Додають проміжну сполуку 23 (0,0009 моль). Суміш перемішують при температурі 80 °С протягом ночі, виливають на лід та екстрагують DCM. Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок (2,49 г) кристалізують з DIPE. Осад відфільтровують та сушать з одержанням 0,308 г сполуки 48 (Т.ПЛ.: 131 °С).

Наступну кінцеву сполуку одержують за допомогою описаного вище способу.



h) Одержання сполуки 50



Суміш проміжної сполуки 23 (0,000137 моль), N-метилметанаміну (0,000412 моль, 3 екв.) та K_2CO_3 (3 екв.) в ацетонітрилі (2 мл) перемішують при температурі 80 °С протягом 12 годин, виливають у H_2O та екстрагують DCM. Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Отриману фракцію очищують за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі, потім фракцію бажаного продукту збирають та розчинник випарюють з одержанням 0,07 г сполуки 50 (54,79 %, МН+: 518).

Наступні кінцеві сполуки одержують за допомогою описаного вище способу.

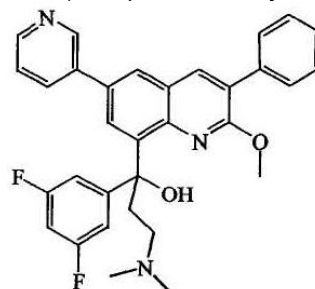
Сполука 51 (МН+: 649)	
Сполука 52 (МН+: 544)	
Сполука 53 (МН+: 556)	
Сполука 54 (МН+: 677)	
Сполука 55 (МН+: 608)	

Сполука 56 (МН+: 648)	
Сполука 57 (МН+: 636)	
Сполука 58 (МН+: 617)	
Сполука 59 (МН+: 684)	
Сполука 60 (МН+: 562)	

Сполука 61 (МН+: 572)	
Сполука 62 (МН+: 615)	
Сполука 63 (МН+: 601)	

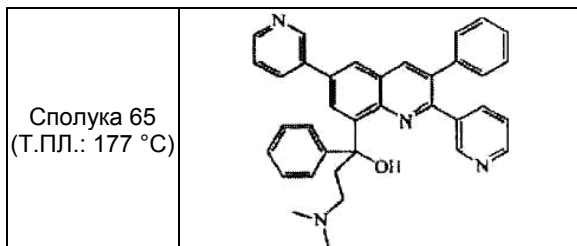
Приклад ВЗ

а) Одержання сполуки 64

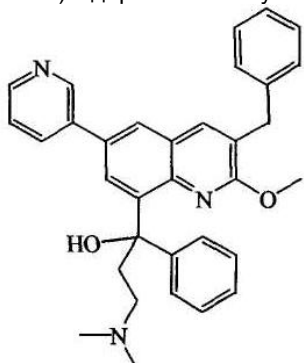


Суміш сполуки 9 (0,0003 моль), 3-(1,3,2-діоксаборинан-2-іл)піридину (0,0006 моль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0,00003 моль) та 2 М розчину K_2CO_3 (0,0015 моль) у диметилловому ефірі (6 мл) та MeOH (2 мл) перемішують при температурі 100 °С протягом 18 годин у потоці N_2 , потім охолоджують до кімнатної температури. Додають H_2O . Суміш екстрагують EtOAc. Органічний шар промивають насиченим розчином NaCl, сушать ($MgSO_4$), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок (0,14 г) поміщають у 2-пропанол (2 мл). Додають щавлеву кислоту (2 еквіваленти). Суміш перемішують протягом 10 хвилин. Осад фільтрують, промивають 2-пропанолом та сушать при температурі 70 °С в вакуумі з одержанням 0,077 г сполуки 64 у вигляді солі етандіонової кислоти (1:1,5) (38 %, Т.ПЛ.: 156 °С).

Наступну кінцеву сполуку одержують за допомогою описаного вище способу.

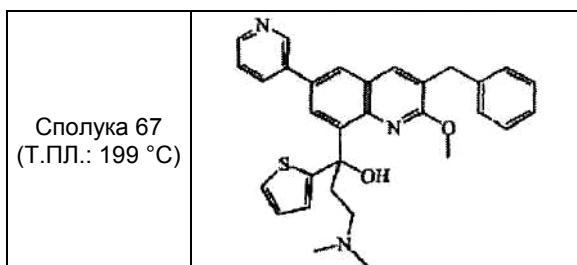


b) Одержання сполуки 66

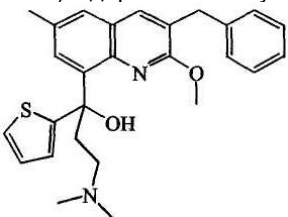


Суміш сполуки 8 (0,0003 моль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0,00003 моль), 2 М розчину Na_2CO_3 (0,0019 моль) та 3-(1,3,2-діоксaborинан-2-іл)піридину (0,0011 моль) у диметилловому ефірі (6 мл) перемішують при температурі 100 °C протягом ночі, потім виливають у H_2O та екстрагують DCM. Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок очищають за допомогою колоночної хроматографії на кромасилі (елюент: толуол/2-пропанол/ NH_4OH 80/20/1; 10 мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Залишок (0,1 г, 51 %) кристалізують із суміші DIPE/ацетонітрил. Осад відфільтровують та сушать з одержанням 0,057 г сполуки 66 (Т.ПЛ.: 180 °C).

Наступну кінцеву сполуку одержують за допомогою описаного вище способу.



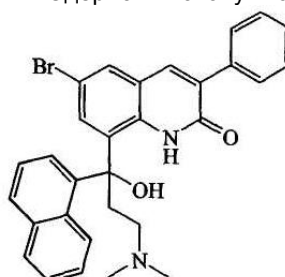
c) Одержання сполуки 68



Суміш сполуки 10 (0,0007 моль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0,00007 моль) та тетраметилстанану (0,016 моль) у толуолі (6 мл) перемішують та кип'яють зі зворотним холодильником протягом ночі. Додають H_2O . Суміш екстрагують DCM. Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: DCM/MeOH/ NH_4OH 95/5/0,3; 20 мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють з одержанням 0,038 г сполуки 68 (11 %, МН+: 447).

Приклад В4

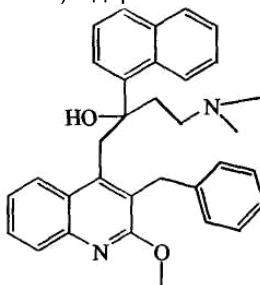
Одержання сполуки 69



Суміш проміжної сполуки 32 (0,0016 моль) у 6N HCl (5 мл) та THF (10 мл) перемішують при температурі 80 °C протягом 48 годин, потім охолоджують до кімнатної температури, виливають у 10 % розчин K_2CO_3 та екстрагують EtOAc. Органічний шар промивають насиченим розчином NaCl, сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок кристалізують із суміші діетиловий ефір/2-пропанон. Осад відфільтровують та сушать. Частину цієї фракції (0,3 г з 0,6 г (44 %)) поміщають у гарячий 2-пропанон. Осад відфільтровують та сушать з одержанням 0,2 г сполуки 69 (15 %, Т.ПЛ.: 190 °C).

Приклад В4

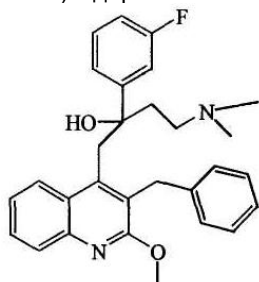
a) Одержання сполуки 70



н-Бутиллітій (0,0022 моль) повільно додають при температурі -20 °C до суміші діізопропіламіну (0,0022 моль) у THF (10 мл) в атмосфері N_2 . Суміш перемішують протягом 20 хвилин та потім охолоджують до температури -70 °C. Додають розчин проміжної сполуки 17a (0,0019 моль) у THF (10 мл). Суміш перемішують протягом 1 години. Додають розчин 3-(диметиламіно)-1-(1-нафталеніл)-1-пропанону (0,0028 моль) у THF (10 мл) при температурі -70 °C. Суміш перемішують протягом 1 години. Додають H_2O . Суміш екстрагують EtOAc. Органічний шар відокремлюють, сушать над сульфатом магнію, фільтрують та розчинник випарюють. Залишок (1,13г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент:

$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{iPrOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0,2; 15-40 мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 0,04 г сполуки 70 (4 %; MH^+ : 491).

b) Одержання сполуки 71



Сполуку одержують за методикою B5a).

Залишок (1 г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0,1; 15-40 мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Залишок (0,32 г, 37 %) кристалізують з діізопропілового ефіру. Осад відфільтровують та сушать. Вихід: 0,133 г сполуки 71 (15 %, температура плавлення: 123 °C).

C. Аналітичні методи

Масу сполук реєстрували із застосуванням РХ/МС (рідинної хроматографії-мас-спектрометрії). Застосовували три методи, описані нижче. Дані приведені в таблиці 1 нижче.

РХ/МС - метод 1

РХ/МС аналіз проводять (іонізація електро-розпиленням з реєстрацією позитивних іонів, режим сканування від 100 до 900 а.о.м.) на колонці Kromasil C18 (Interchim, Montluçon, FR; 5 мкм, 4,6×150 мм) зі швидкістю потоку 1 мл/хв. Дві рухливі фази (рухлива фаза А: 30 % 6,5 мМ ацетату амонію + 40 % ацетонітрилу + 30 % мурашиної кислоти (2 мл/л); рухлива фаза В: 100 % ацетонітрилу) застосовують для одержання градієнтних умов від 100 % А за 1 хвилину до 100 % В за 4 хвилини, 100 % В за 5 хвилин до 100 % А за 3 хвилини, та повторного зрівноважування 100 % А протягом 2 хвилин.

РХ/МС - метод 2

РХ/МС аналіз проводять (іонізація електро-розпиленням з реєстрацією позитивних та негативних іонів (імпульсний режим), режим сканування від 100 до 1000 а.о.м.) на колонці Kromasil C18 (Interchim, Montluçon, FR; 3,5 мкм, 4,6×100 мм) зі швидкістю потоку 0,8 мл/хв. Дві рухливі фази (рухлива фаза А: 35 % 6,5 мМ ацетату амонію + 30 % ацетонітрилу + 35 % мурашиної кислоти (2 мл/л); рухлива фаза В: 100 % ацетонітрилу) застосовують для одержання градієнтних умов від 100 % А за 1 хвилину до 100 % В за 4 хвилини, 100 % В зі швидкістю потоку 1,2 мл/хв за 4 хвилини до 100 % А при 0,8 мл/хв за 3 хвилини, та повторного зрівноважування 100 % А протягом 1,5 хвилин.

РХ/МС - метод 3

РХ/МС аналіз проводять (іонізація електро-розпиленням з реєстрацією позитивних іонів, режим сканування від 100 до 900 а.о.м.) на колонці Xterra MS C18 (Waters, Milford, MA; 5 мкм, 4,6×150 мм) зі швидкістю потоку 1 мл/хв. Дві рухливі фази (рухлива фаза А: 85 % 6,5 мМ ацетату амонію + 15 % ацетонітрилу; рухлива фаза В: 20 % 6,5 мМ

ацетату амонію + 80 % ацетонітрилу) застосовують для одержання градієнтних умов від 100 % А за 3 хвилини до 100 % В за 5 хвилин, 100 % В зі швидкістю потоку 1,2 мл/хв за 6 хвилин до 100 % А при 0,8 мл/хв за 3 хвилини, та повторного зрівноважування 100 % А протягом 3 хвилин.

Таблиця 1

Використані аналітичні методи

Спол. №	Метод РХ/ГХ/МС
1	1
68	2
2	1
3	1
5	1
6	1
15	1
17	3
18	1
20	1
23	2
25	2
26	2
27	2
28	2
29	2
30	2
31	2
32	1
34	2
35	1
36	1
37	1
38	2
39	1
40	2
43	3
44	3
46	1
47	3
50	1
51	1
52	1
53	1
54	1
55	1
56	1
57	1
58	1
59	1
60	1
61	1
62	1
63	1
70	1

Фармакологічні приклади

Одержання бактеріальних суспензій для проведення тестування на чутливість

Бактерії, що застосовують в даному дослідженні, вирощують протягом ночі в колбах, що

містять 100 мл бульйону Мюлера-Хінтона (Becton Dickinson -№ кат.275730) у стерильній деіонізованій воді, при струшуванні, при температурі 37 °С. Вихідні розчини (0,5 мл/пробірка) зберігають при температурі -70 °С до застосування. Титрування бактерій проводять у титрувальних мікропланшетах та визначають колонієутворюючі одиниці (CFU). Для тестування на чутливість застосовують кількість інокуляту приблизно 100CFU.

Тестування на антибактеріальну чутливість: визначення IC₉₀

Аналіз титрувальних мікропланшетів

Плоскодонні стерильні 96-лункові пластикові титрувальні мікропланшети наповнюють 180 мкл стерильної деіонізованої води з додаванням 0,25 % АБС. Далі вихідні розчини (7,8 × кінцева тестова концентрація) сполук додають в об'ємі 45 мкл у колонку 2. Проводять серійні п'ятикратні розведення (45 мкл у 180 мкл) безпосередньо в титрувальних мікропланшетах від колонки 2 до колонки 11. Необроблені контрольні зразки з (колонка 1) та без (колонка 12) інокуляту додають у кожен титрувальний мікропланшет. У залежності від типу бактерій, приблизно від 10 до 60 CFU на лунку бактеріального інокуляту (100 TCID₅₀), в об'ємі 100 мкл 2,8× бульйон Мюлера-Хінтона, додають у ряди з А до Н, за винятком колонки 12. Той же об'єм бульйону без інокуляту додають у колонку 12 у ряди з А до Н. Культури інкубують при температурі 37 °С протягом 24 годин у нормальній атмосфері (інкубатор із зовнішнім клапаном та безперервною вентиляцією). Наприкінці періоду інкубування, через день після посіву, ріст бактерій кількісно аналізують із застосуванням флуориметричного методу. Для цього ресазурин (0,6 мг/мл) додають в об'ємі 20 мкл в усі лунки через 3 години після посіву, та планшети повторно інкубують протягом ночі. Зміна кольору з блакитного на рожевий вказує на ріст бактерій. Дані флуоресценції одержують за допомогою флуориметру з комп'ютерним керуванням (Cytofluor Biosearch) при зсуві з довжиною хвилі 530 нм та емісії з довжиною хвилі 590 нм. Відсоток інгібування росту сполуками розраховують стандартними методами. IC₉₀ (виражені в мкг/мл) визначають як 90 % інгібуючу концентрацію росту бактерій. Результати наведені в таблиці 2.

Метод розведення агару

Значення MIC₉₉ (мінімальна концентрація для одержання 99 %-ого інгібування росту бактерій) можуть бути визначені із застосуванням стандартного методу розведення агару за стандартами NCCLS, де використане середовище містить агар Мюлера-Хінтона. (Clinical laboratory standard institute. 2005. Methods for dilution Antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grows Aerobically: approved standard, sixth edition)

Аналіз за часом загибелі

Бактерицидна або бактеріостатична активність сполук може бути визначена за допомогою аналізу за часом загибелі із застосуванням методу мікро-

розведення бульйону. (Zurenko, G.E. et al. In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. Antimicrob. Agents Chemother. 40, 839-845 (1996)). В аналізі за часом загибелі *Staphylococcus aureus* та стійких до метициліну *S.aureus* (MRSA) вихідний інокулят *S.aureus* та MRSA складає 10⁶ CFU/мл у бульйоні Мюлера-Хінтона. Антибактеріальні сполуки застосовують у концентрації від 0,1 до 10 величини MIC (тобто IC₉₀, визначеної в аналізі титрувальних мікропланшетів). Лунки, що не містять антибактеріального агента, складають контроль росту культури. Планшети, що містять мікроорганізм та тестові сполуки, інкубують при температурі 37 °С. Через 0, 4, 24 та 48 годин інкубування зразки виймають для визначення кількості життєздатних мікроорганізмів серійним розведенням (від 10⁻¹ до 10⁻⁶) у стерильному PBS та висівання (200 мкл) в агар Мюлера-Хінтона. Планшети інкубують при температурі 37 °С протягом 24 годин та визначають кількість колоній. Криві загибелі можуть бути побудовані нанесенням на графік log₁₀ CFU на мілілітр у залежності від часу. Бактерицидну дію звичайно визначають як 3-log₁₀ зниження кількості CFU на мл у порівнянні з необробленим інокулятом. Потенційний ефект переносу лікарських засобів видаляють серійним розведенням та підрахунком колоній при максимальному розведенні, що використовується для посіву. Ефект переносу не виявляється при розведенні 10⁻², що застосовується для посіву. Це дає обмеження визначення 5×10² CFU/мл або <2,7 log CFU/мл.

Визначення клітинних рівнів АТФ

Для аналізу змін загальної клітинної концентрації АТФ (із застосуванням набору ATP bioluminescence Kit, Roche) аналізи проводять шляхом вирощування штаму культури *S.aureus* (ATCC29213) у 100 мл колбах Мюлера-Хінтона та інкубування у вібраційному інкубаторі протягом 24 годин при температурі 37 °С (300 об/хв). Вимірюють OD₄₀₅ нм та розраховують CFU/мл. Розводять культури до 1×10⁶ CFU/мл (кінцева концентрація для вимірювання АТФ: 1×10⁵ CFU/100 мкл на лунку) та додають тестову сполуку в концентраціях від 0,1 до 10 величини MIC (тобто IC₉₀, визначеної в аналізі титрувальних мікропланшетів). Інкубують ці пробірки протягом 0, 30 та 60 хвилин при 300 об/хв та температурі 37 °С. Застосовують 0,6 мл суспензії бактерій із пробірок із герметичними кришками та додають у нові 2 мл пробірки Епендорфа. Додають 0,6 мл реагенту для лізису клітин (набір Roche), струшують на максимальній швидкості та інкубують протягом 5 хвилин при кімнатній температурі. Охолоджують на льоді. Нагрівають люмінометр до 30°C (Luminoskan Ascent LabSystems з інжектором). Наповнюють одну колонку (= 6 лунк) 100 мкл такого ж зразка. Додають 100 мкл реагенту люциферази в кожен лунку із застосуванням системи упорскування. Вимірюють люмінесценцію протягом 1 с.

Таблиця 2

Значення IC₉₀ (мкг/мл), визначені відповідно до аналізу титрувальних мікропланшетів

Спол. №	IC ₉₀ (мкг/мл)														
	STA 29213	SPN 6305	SPY 8668	SMU 33402	EFA 29212	LMO 49594	BSU 43639	ECO 35218	PAE 27853	STA RMETHIC	STA 25923	STA 43300	EFA 14506	ECO 1403	ECO 25922
64	8,3	10,5	2,1	2,1	13,2	13,2	8,3		13,2	11,8	6,6		10,5		
8	10,1	11,3	10,1	10,1		40,2	12,7		12,7	11,3	11,3		11,3		
46	10,5	10,5	10,5	10,5	10,5	10,5	10,5		10,5	9,3	11,7	10,5	10,5		
12	10,8	12,1	10,8	10,8	13,6	13,6	13,6		10,8	12,1	12,1	10,8	10,8		
10	12,9	11,5	10,2	10,2	10,2	10,2			12,9	10,2	11,5	12,9			
24	11,8	14,9	11,8	11,8	14,9	14,9	11,8		14,9	14,9	13,2		11,8		
9	10,5	13,3	10,5	10,5	10,5	10,5			10,5	11,8	11,8	13,3	11,8		
13	12,1	10,8	12,1		12,1	12,1	12,1		12,1	12,1	12,1				
22	14,2	12,6	11,2	11,2	14,2	14,2			14,2	14,2	12,6				
33	14,5	14,5	11,5	11,5	14,5	14,5	11,5		14,5	14,5	14,5		46,0		
20	11,6	14,6	11,6	14,6	14,6	14,6	14,6	11,6	14,6	46,0	13,0			13,0	14,6
65	13,5	13,5	13,5	13,5	13,5	13,5	13,5		13,5	13,5	13,5				
19	14,5	14,5	11,5	11,5	14,5	14,5	14,5		14,5	14,5	12,9	11,5			
59	15,3	17,2	15,3	15,3	17,2	10,9	10,9	15,3	17,2	54,4	54,4	17,2	54,4		
54	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0				17,0						
26	16,3	3,6	2,9	2,9	3,6	3,6	14,5		2,9	18,2	7,3		14,5		
66	40,0	50,4	40,0	40,0	50,4	50,4	50,4		40,0	50,4	50,4				
67	51,0	22,8	51,0		51,0	51,0	51,0		51,0	51,0	51,0				
49	44,7	56,3	22,4	44,7	56,3	56,3	56,3		56,3	56,3	56,3				56,3
48	53,7	60,3	47,9	47,9	60,3	60,3	60,3		47,9	60,3	53,7				
70	12,3	12,3	9,8	9,8	49,1	39,0	12,3		9,8	12,3	12,3				
71	11,5	11,5	9,2	9,2	11,5	9,2	11,5		11,5	11,5	11,5				
21	12,8	12,8	12,8		12,8	12,8	12,8		12,8	12,8	12,8				
6	9,0	11,4	9,0	9,0	11,4	11,4	11,4		9,0	10,1	11,4	9,0			
45	9,2	11,6	9,2	9,2	11,6	11,6	9,2		11,6	46,2	10,3		10,3		
2	9,2	11,6	9,2	9,2	11,6	11,6	9,2		9,2	11,6	11,6	9,2	8,2		
5	10,1	10,1	10,1		10,1	10,1	10,1		10,1	9,0	10,1				
4	10,4	10,4	10,4		10,4	10,4	10,4		10,4	10,4	10,4				
1	11,3	11,3	9,0	9,0	11,3	11,3	11,3		11,3	11,3	11,3		11,3		
3	11,6	5,2	9,2	9,2	11,6	11,6	11,6		9,2	11,6	11,6	9,2			
7	9,5	12,0	12,0		10,7	7,6	37,9		10,7	37,9	7,6				
11	11,3	11,3	9,0		11,3	11,3	11,3		11,3	11,3	11,3				
14	10,4	10,4	10,4		10,4	10,4	10,4		10,4	10,4	10,4				
15	10,1	10,1	10,1		10,1	10,1	10,1		10,1	10,1	10,1				
16	10,4	10,4	10,4		10,4	10,4	10,4		10,4	10,4	10,4				
42	39,4	12,5	12,5		12,5	39,4	12,5		12,5	49,6	9,9				
43	11,5	11,5	11,5		11,5				11,5						
44	11,3	11,3	11,3		11,3	11,3	11,3		11,3	11,3	11,3				
47	10,7	10,7	10,7		10,7	10,7	10,7		10,7	10,7	10,7				
69	13,3	13,3	13,3		13,3	41,9	52,8		13,3	52,8	52,8				

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

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

АТСС означає Американську колекцію тканинних культур.

