



УКРАЇНА

(19) UA (11) 94051 (13) C2

(51) МПК (2011.01)

C07D 215/227 (2006.01)

C07D 215/12 (2006.01)

C07D 215/48 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01)

A61K 31/47

A61P 31/00

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

(54) АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ПОХІДНІ ХІНОЛІНУ

1

2

(21) а200800826

(22) 26.07.2006

(24) 11.04.2011

(86) РСТ/ЕР2006/064656, 26.07.2006

(31) 05106962.3

(32) 28.07.2005

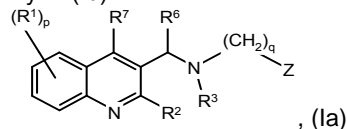
(33) ЕР

(46) 11.04.2011, Бюл.№ 7, 2011 р.

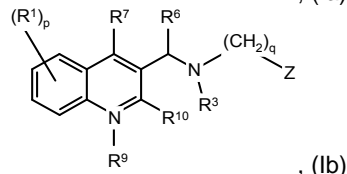
(72) ЖИЛЬМОН ЖЕРОМ ЕМІЛЬ ЖОРЖ, FR, ЛАН-  
КУА ДАВІД ФРЕНСІС АЛЕН, FR, ПАСК'Є ЕЛІЗА-  
БЕТ ТЕРЕЗА ЖАННА, FR, АНДРІЄС КОНРАД  
ЙОЗЕФ ЛОДЕВІЙК МАРСЕЛЬ, BE, КУЛ АНІЛ,  
IN/BE

(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., BE

(56) WO2004011436 A 05.02.2004

(57) 1. Сполука загальної формули (Ia) або фор-  
мули (Ib):

, (Ia)

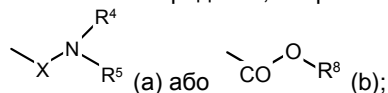


, (Ib)

її фармацевтично прийнятна кислотна-адитивна або основно-адитивна сіль, її четвертинний амін, її стереохімічна ізомерна форма, її таутомерна форма, її N-оксидна форма або її проліки, де:  
р означає ціле число, рівне нулю, 1, 2, 3 або 4;

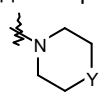
q означає ціле число, рівне 1, 2 або 3;

Z являє собою радикал, вибраний з формул:



R<sup>1</sup> являє собою ціано, атом галогену, алкіл, гало-  
геналкіл, гідрокси, алкілокси, алкілтіо, алкілоксіал-  
кіл, алкілтіоалкіл, арилалкіл, ді(арил)алкіл, арил  
або Net;

R<sup>2</sup> являє собою атом водню, алкілокси, арил, ари-  
локси, гідрокси, меркапто, алкілоксіалкілокси, алкіл-  
тіо, моно- або ді(алкіл)аміно, піролідіно або ра-  
дикал формули:



де

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

R<sup>3</sup> являє собою алкіл, арилалкіл, арил, моно- або  
діалкіламіноалкіл, Het або Het-алкіл;

R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup> кожен незалежно являє собою атом вод-  
ню; алкіл; алкілоксіалкіл; арилалкіл; Het-алкіл; мо-  
но- або діалкіламіноалкіл; Het або арил; або  
R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup> разом з атомом азоту, до якого вони при-  
єднані, утворюють, радикал, вибраний з групи, що  
включає піролідіно, піперидино, піперазино, мор-  
фоліно, 4-тіоморфоліно, 2,3-дигідроізоіндол-1-іл,  
тіазолідин-3-іл, 1,2,3,6-тетрагідропіридил, 1,4-  
діазациклогептил, 1-аза-4-оксациклогептил,  
1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-іл, 2H-піроліл, піролі-  
ніл, піроліл, імідазолідиніл, піразолідиніл, 2-

(13) C2

(11) 94051

(19) UA

імідазолініл, 2-піразолініл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, піридиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл та триазиніл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, при цьому кожен замісник незалежно вибраний з алкілу, галоген алкілу, атома галогену, арилалкілу, гідрокси, алкілокси, аміно, моно- або діалкіламіну, алкілтію, алкілоксиалкілу, алкілтіюалкілу, арилу, піридилу або піримідинілу;

R<sup>6</sup> являє собою арил або Het;

R<sup>7</sup> являє собою атом водню, атом галогену, алкіл, арил або Het;

R<sup>8</sup> являє собою насичений вуглеводневий радикал з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю;

R<sup>9</sup> являє собою атом водню або алкіл;

R<sup>10</sup> являє собою оксо; та

X являє собою -CH<sub>2</sub>- або -CO-;

алкіл являє собою насичений вуглеводневий радикал з прямим або розгалуженим ланцюгом, 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, що приєднаний до насиченого вуглеводневого радикала з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю; де кожен атом вуглецю необов'язково може бути заміщений ціано, гідрокси, алкілокси або оксо;

арил являє собою гомоцикл, вибраний з фенілу, нафтілу, аценафтілу або тетрагідронафтілу, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, при цьому кожен замісник незалежно вибраний з гідрокси, атома галогену, ціано, нітро, аміно, моно- або діалкіламіно, алкілу, галогеналкілу, алкілокси, карбоксилу, алкілоксикарбонілу, амінокарбонілу, морфолінілу або моно- або діалкіламінокарбонілу;

Het являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний з N-феноксипіперидинілу, піперидинілу, піролілу, піразолілу, імідазолілу, фуранілу, тієнілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тіазолілу, ізотіазолілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу або піридазинілу; або біциклічний гетероцикл, вибраний з хінолінілу, хіноксалінілу, індолілу, бензімідазолілу, бензоксазолілу, бензізоксазолілу, бензотіазолілу, бензізотіазолілу, бензофуранілу, бензотієнілу, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксинілу або бензо[1,3]діоксолілу; при цьому кожен моноциклічний та біциклічний гетероцикл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з атома галогену, гідрокси, алкілу або алкілокси;

галоген вибраний з атома фтору, хлору, бромово або йоду; та галогеналкіл являє собою насичений вуглеводневий радикал з прямим або розгалуженим ланцюгом, 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, що приєднаний до насиченого вуглеводневого радикала з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю; де один або декілька атомів вуг-

лецю заміщені одним або декількома атомами галогену.

2. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що r дорівнює 0 або 1; R<sup>1</sup> являє собою атом галогену або алкіл; R<sup>2</sup> являє собою алкілокси або арил; R<sup>3</sup> являє собою арил, арилалкіл або Het-алкіл; q дорівнює 1; R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup> кожен незалежно являє собою алкіл, або ж R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup> разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал 4-тіоморфоліно, піперидино або піперазино, заміщений алкілом або арилалкілом;

R<sup>6</sup> являє собою арил, необов'язково заміщений атомом галогену,

або ж R<sup>6</sup> являє собою бензофураніл; R<sup>7</sup> являє собою атом водню; а R<sup>8</sup> являє собою насичений вуглеводневий радикал з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю.

3. Сполука за будь-яким з пп.1 та 2, яка **відрізняється** тим, що r дорівнює 1; Z являє собою радикал формули (a); R<sup>1</sup> являє собою атом бромово або метил; R<sup>2</sup> являє собою метилокси або феніл; R<sup>3</sup> являє собою феніл, необов'язково заміщений метилоксигрупою, або бензил; q дорівнює 1; R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup> кожний являє собою метил, етил або ізопропіл, або ж R<sup>1</sup> та R<sup>3</sup> разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал 4-тіоморфоліно, радикал піперидино, заміщений метилом у положенні 4, або радикал піперазино, заміщений бензилом у положенні 4; R<sup>6</sup> являє собою феніл або бензофураніл; та R<sup>7</sup> являє собою атом водню.

4. Сполука за п.2, яка **відрізняється** тим, що r дорівнює 0 або 1; R<sup>1</sup> являє собою атом бромово або метил; R<sup>2</sup> являє собою метилокси або феніл; R<sup>3</sup> являє собою феніл, бензил або хінолін-5-ілметил; q дорівнює 1; R<sup>1</sup> та R<sup>5</sup> кожний являє собою метил, або ж R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup> разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал піперазини, заміщений метилом у положенні 4; R<sup>6</sup> являє собою феніл, необов'язково заміщений атомом фтору в положенні 2; R<sup>7</sup> являє собою атом водню; а R<sup>8</sup> являє собою етил.

5. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що сполука вибрана з:

2-{бензил-[(6-метил-2-фенілхінолін-3-іл)фенілметил]аміно}-N-(4-метилпіперазин-1-іл)ацетаміду;

N-[(6-бром-2-метоксихінолін-3-іл)фенілметил]-N',N'-диметил-N-фенілетан-1,2-діаміну;

N-бензил-N-[(6-бром-2-фенілхінолін-3-іл)фенілметил]-N',N'-диметилетан-1,2-діаміну;

2-{бензил-[(6-метил-2-фенілхінолін-3-іл)фенілметил]аміно}-1-(4-метилпіперазин-1-іл)етанону;

2-{[(6-бром-2-метоксихінолін-3-іл)фенілметил]хінолін-5-ілметиламіно}-1-(4-метилпіперазин-1-іл)етанону;

2-{бензил-[(6-бром-2-метоксихінолін-3-іл)фенілметил]аміно}-1-(4-метилпіперазин-1-іл)етанону;

N-бензил-N-[(6-бром-2-метоксихінолін-3-іл)-(2-фторфеніл)метил]-N',N'-диметилетан-1,2-діаміну; ефіру {бензил-[(6-бром-2-метоксихінолін-3-іл)фенілметил]аміно}оцтової кислоти та

2-{бензил-[(6-метил-2-фенілхінолін-3-іл)фенілметил]аміно}-1-піпердин-1-ілетанону;  
їх фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної або основно-адитивної солі, їх четвертинного аміну, їх стереохімічно ізомерної форми, їх таутомерної форми, їх N-оксидної форми або їх проліків.

6. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що сполука вибрана з:

2-{бензил-[(6-метил-2-фенілхінолін-3-іл)фенілметил]аміно}-1-(4-бензилпіперазин-1-іл)етанону;

N-[(6-бром-2-метоксифеніл-3-іл)фенілметил]-N-(2-метоксифеніл)-N',N'-диметилетан-1,2-діаміну;

2-{бензил-[(6-метил-2-фенілхінолін-3-іл)фенілметил]аміно}-N,N-диметилацетаміду;

N-бензил-N-[(6-бром-2-фенілхінолін-3-іл)фенілметил]-N',N'-диметиделан-1,2-діаміну;

2-{бензил-[(6-метил-2-фенілхінолін-3-іл)фенілметил]аміно}-1-(4-метилпіперидин-1-іл)етанону;

2-{бензил-[(6-метил-2-фенілхінолін-3-іл)фенілметил]аміно}-N,N-діетилацетаміду;

2-{бензил-[(6-бром-2-фенілхінолін-3-іл)фенілметил]аміно}-N,N-диметилацетаміду;

2-{бензофуран-2-іл-(2-фенілхінолін-3-іл)метил]бензиламіно}-N-ізопропіл-N-метилацетаміду;

2-{бензил-[(6-метил-2-фенілхінолін-3-іл)фенілметил]аміно}-1-тіоморфолін-4-ілетанону та

2-{бензил-[(6-метил-2-фенілхінолін-3-іл)фенілметил]аміно}-N-ізопропіл-N-метилацетаміду;

їх фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної або основно-адитивної солі, їх четвертинного амі-

ну, їх стереохімічно ізомерної форми, їх таутомерної форми, їх N-оксидної форми або їх проліків.

7. Сполука за будь-яким з пп.1-6 для використання як лікарського засобу.

8. Композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій та, як активний інгредієнт, терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп.1-6.

9. Застосування сполуки за будь-яким з пп.1-6 або композиції за п.8 для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування бактеріальної інфекції.

10. Застосування за п.9, яке **відрізняється** тим, що бактеріальна інфекція є інфекцією зі стафілококами, ентерококами або стрептококами.

11. Застосування за п.9, яке **відрізняється** тим, що бактеріальна інфекція є інфекцією з метицилінрезистентним *Staphylococcus aureus* (MRSA), метицилінрезистентними коагулазанегативними стафілококами (MRCNS), пеніцилінрезистентним *Streptococcus pneumoniae* або мультирезистентним *Enterococcus faecium*.

12. Застосування за п.9, яке **відрізняється** тим, що бактеріальна інфекція є інфекцією з *Staphylococcus aureus* або *Streptococcus pneumoniae*.

13. Застосування за п.12, яке **відрізняється** тим, що бактеріальна інфекція є інфекцією з метицилінрезистентним *Staphylococcus aureus* (MRSA).

14. Застосування сполуки за будь-яким з пп.1-6 або композиції за п.8 для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування бактеріального захворювання, що викликане *Mycobacterium tuberculosis*.

Даний Корисна модель відноситься до нових заміщених похідних хіноліну, що придатні для використання при лікуванні бактеріальних захворювань, у тому числі, проте не обмежуючись, захворювань, що викликані пагогенними мікобактеріями, такими як *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium* та *M. marinum*.

*Mycobacterium tuberculosis* є збудником туберкульозу (ТБ), небезпечної і потенційно смертельної інфекції, що поширена в усьому світі. За оцінкою Всесвітньої організації охорони здоров'я, більше, ніж 8 мільйонів людей заражаються ТБ щорічно, а 2 мільйони людей щорічно вмирають від туберкульозу. Протягом останнього десятиліття випадки ТБ в усьому світі зросли на 20%, при цьому найбільша схильність спостерігається в країнах з найбільш низьким рівнем життя. Якщо зазначена тенденція збережеться, то частота виникнення захворювання протягом наступних двадцяти років збільшиться на 41%. Через п'ятдесять років після розробки ефективної хіміотерапії ТБ залишається основною інфекцією після СНІДу, що приводить до смертності дорослого населення в усьому світі. Епідемічна обстановка ТБ ускладнюється збільшенням кількості штамів, що мають

множинну лікарську стійкість, та смертоносний симбіоз із ВІЛ. Імовірність розвитку активної форми ТБ у людей, що є ВІЛ-позитивними та інфіковані ТБ, у 30 разів вище, ніж у людей, що є ВІЛ-негативними, ТБ відповідальний також за смерть кожного з трьох людей із ВІЛ/СНІД в усьому світі.

Всі існуючі підходи до лікування туберкульозу включають комбінацію безлічі засобів. Наприклад, схема лікування, рекомендована службою суспільної охорони здоров'я США, являє собою комбінацію ізоніазиду, рифампіцину та піразинаміду протягом двох місяців, а потім тільки ізоніазиду та рифампіцину ще протягом чотирьох місяців. ВІЛ-інфікованим пацієнтам зазначені ліки продовжують призначати ще протягом семи місяців. Пацієнтам, інфікованим штамми *M. tuberculosis*, що мають множинну лікарську стійкість, у комбінаційну терапію включають такі засоби, як етамбутол, стрептоміцин, канаміцин, амікацин, капреоміцин, етіонамід, циклосерин, ципрофлоксацин та офлоксацин. Не існує єдиного засобу, який був б ефективним при лікуванні симптомів туберкульозу, а також не існує комбінації засобів, що дозволяє провести лікування за період, менше шести місяців.

Продовжує існувати висока потреба в нових ліках, що поліпшують існуюче лікування за рахунок застосування таких схем прийняття ліків, що сприяли б дотриманню режимів як пацієнтами, так і постачальниками. Переважним засобом для досягнення цієї мети є більш короткі схеми прийняття ліків, а також такі схеми прийняття ліків, що вимагають меншого спостереження. Найбільша користь від лікування досягається протягом перших двох місяців під час інтенсивної або бактерицидної фази, коли чотири лікарські засоби призначають одночасно; бактеріальне навантаження значно знижується, та пацієнти перестають бути заразними. Продовження лікування протягом від 4 до 6 місяців, або стадія стерилізації, потрібна для видалення стійких бацил та мінімізації ризику рецидиву. Особливо корисним був б діючий засіб, що стерилізує, який скорочує лікування до 2 місяців або менше. Потрібні також ліки, що сприяють дотриманню режимів та схем лікування, оскільки вимагають менш інтенсивного спостереження. Очевидно, найбільшу користь принесла б сполука, що зменшує як загальну тривалість лікування, так і частоту введення ліків.

Епідемічну обстановку ТБ ускладнює зростаюча частота виникнення штамів, що мають множинну лікарську стійкість, або MDR-TB. До чотирьох відсотків усіх випадків зв'язують з MDR-TB, що резистентні до найбільш ефективних ліків із зазначених вище стандартних чотирьох засобів, ізоніазиду та рифампіну. За відсутності лікування MDR-TB є смертельними, і а їх неможливо адекватно лікувати за допомогою стандартної терапії, так що лікування вимагає застосування протягом аж до двох років ліків "другого покоління". Зазначені ліки часто є токсичними, дорогими та викликають мінімальний ефект. За відсутності ефективної терапії пацієнти, інфіковані MDR-TB, продовжують поширювати хворобу та продукувати нові інфекції зі штамми MDR-TB. У медицині зберігається значна потреба в нових ліках, що мають новий механізм дії, що мали б активність проти штамів, стійких до дії ліків, зокрема, штамів MDR.

Термін "стійкий до дії ліків", що використовується вище та далі в даному описі, є терміном, добре відомим фахівцям в галузі мікробіології. Стійка до дії ліків мікобактерія є мікобактерією, що більше не чутлива до дії, щонайменше, одних раніше ефективних ліків; мікобактерію, у якої розвилася здатність витримувати антибіотичну атаку, щонайменше, одних раніше ефективних ліків. Штам, резистентний до дії ліків, може передавати здатність витримувати дію ліків своєму потомству. Зазначена резистентність може бути наслідком випадкових генетичних мутацій у клітині бактерії, що змінює її чутливість до дії одних ліків або різних ліків.

MDR tuberculosis є специфічною формою резистентного до дії ліків туберкульозу завдяки бактерії, що, принаймні, резистентна до ізоніазиду та рифампіну (та має або не має стійкості до дії інших ліків), що є в даний час двома найбільш ефективними ліками проти туберкульозу. Таким чином, при використанні вище та далі в контексті

даного опису, термін "стійкий до дії ліків" включає множинну лікарську стійкість.

Іншим фактором боротьби з епідемією ТБ є проблема латентного ТБ. Незважаючи на застосування протягом десятиліть програм боротьби з туберкульозом (ТБ), *M. tuberculosis* інфіковано, хоча і безсистемно, близько 2 мільярдів людей. Близько 10% цих індивідів протягом усього життя піддані ризику розвитку активної форми ТБ. Глобальна епідемія ТБ підживлюється інфекцією ВІЛ-пацієнтів та ростом штамів, що мають множинну лікарську стійкість, ТБ (MDR-TB). Реактивація латентного ТБ є чинником високого ризику розвитку хвороби та відповідальна за 32% смертей у ВІЛ-інфікованих людей. Для боротьби з епідемією ТБ необхідно розробити нові ліки, що здатні убивати дремаючі або латентні бактерії. Прихований ТБ може бути реактивованим та може викликати захворювання під впливом ряду факторів, таких як придушення імунітету організму-хазяїна під дією імуносупресивних засобів, таких як антитіла проти фактора некрозу пухлин  $\alpha$  або інтерферону- $\gamma$ . У випадку ВІЛ-позитивних пацієнтів єдиним доступним профілактичним лікуванням латентного ТБ є схема прийняття рифампіну, піразинамиду протягом двох-трьох місяців. Ефективність зазначеної схеми лікування дотепер неясна, більш того, тривалість лікування є важливим обмеженням в умовах зі стиснутими ресурсами. Таким чином, зберігається крайня потреба в розробці нових ліків, що можуть бути хіміопротифілактичними засобами для індивідів, що є носіями латентних бацил ТБ.

Бацили з туберкульозних горбків потрапляють в організм здорових індивідів шляхом інгаляції; вони знищуються за рахунок фагоцитозу альвеолярними макрофагами в легенях. Це приводить до виникнення діючої імунної відповіді та утворення гранулем, що складаються з макрофагів, інфікованих *M. tuberculosis*, що оточені Т-клітинами. Через 6-8 тижнів імунна відповідь організму-хазяїна викликає смерть інфікованих клітин шляхом некрозу та нагромадження казеозної речовини, що містить деяку кількість позаклітинних бацил, оточених макрофагами, епітеліодними клітинами та шарами лімфоїдної тканини на периферії. У випадку здорових індивідів велика частина мікобактерій знищується в зазначеному оточенні, однак невелика частина бацил усе-таки виживає та, як вважають, існує в нереплікуючому, гіпометаболічному стані та толерантна до знищення під дією ліків проти туберкульозу, таких як ізоніазид. Зазначені бацили можуть зберігатися у фізіологічному оточенні, що змінилося, навіть протягом всього життя індивіда, не виявляючи будь-яких клінічних симптомів захворювання. Проте, у 10% випадків зазначені латентні бацили можуть знову активуватися та викликати захворювання. Однієї з гіпотез розвитку зазначених стійких бактерій є наявність патофізіологічного оточення, викликаного патологічною зміною у людини, а саме, зниженням кисневим потенціалом, обмеженням у надходженні живильних засобів та кислим значенням рН. Вважають, що дані фактори роблять зазначені бактерії фенотипово толерантними до дії більшості антимікобактеріальних ліків.

Крім усунення епідемії ТБ виникає проблема стійкості стосовно антибіотичних засобів першого покоління. Деякі важливі приклади включають резистентні до пеніциліну *Streptococcus pneumoniae*, резистентні до ванкомицину ентерококи, резистентні до метициліну *Staphylococcus aureus*, резистентні до багатьох лікарських засобів сальмонели.

Наслідки стійкості до антибіотиків є важкими. Інфекції, викликані резистентними 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 забувають 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 ефективної 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 потреба в нових сполуках для лікування бактеріальних інфекцій, особливо мікобактеріальних інфекцій, включаючи резистентні до багатьох лікарських препаратів та латентні мікобактеріальні інфекції, а також інших бактеріальних інфекцій, особливо таких, які викликаються стійкими штамми бактерій.

У WO 2004/011436, WO 2005/070924, WO 2005/070430 та WO 2005/075428 описані деякі заміщені похідні хіноліну, що мають активність проти мікобактерій, зокрема, проти *Mycobacterium tuberculosis*. Конкретна сполука із зазначених заміщених похідних хіноліну описана в Science (2005), 307,223-227.

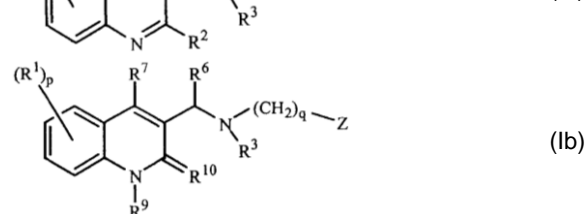
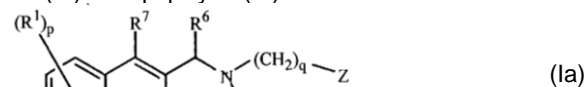
Інші заміщені хіноліни розкриті в патенті США 5965572 для лікування інфекцій, стійких до дії антибіотиків, а в WO 00/34265 - для інгібування росту бактеріальних мікроорганізмів.

Задача, на рішення якої спрямований даний Корисна модель, полягає в забезпеченні нових сполук, зокрема, заміщених похідних хіноліну, що мають здатність інгібувати ріст бактерій, зокрема, мікобактерій, а тому придатних для лікування мі-

кобактеріальних захворювань, зокрема, захворювань, що викликані патогенними мікобактеріями, такими як *Mycobacterium tuberculosis* (включаючи латентне захворювання та включаючи стійкі до дії ліків штами *M. tuberculosis*), *M. bovis*, *M. avium* та *M. marinum*. Сполуки придатні також при лікуванні інших бактеріальних інфекцій, як зазначено нижче.

Сполуки за даним винаходом характеризуються наявністю третинного атома азоту в альфа-положенні в бічному ланцюзі, приєднаному в положенні 3 хінолінового ядра та, таким чином, їх основна структура відрізняється від структури похідних хіноліну, описаних у вищевказаній заявці WO 2004/011436, що містять у зазначеному положенні асиметричний атом вуглецю. Таким чином, сполуки за даним винаходом мають перевагу в тому, що вони здатні утворювати меншу кількість енантіомерів, ніж сполуки, описані в WO 2004/011436.

Даний Корисна модель відноситься до нових заміщених похідних хіноліну відповідно до формули (Ia) або формули (Ib):



їх фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних або основно-адитивних солей, їх четвертинних амінів, їх стереохімічно ізомерних форм, їх таутомерних форм, їх N-оксидних форм або їх проліків, де:

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

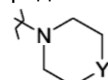
q означає ціле число, рівне 1, 2 або 3;

Z являє собою радикал, вибраний з формул:



R<sup>1</sup> являє собою ціано, атом галогену, алкіл, галогеналкіл, гідрокси, алкілокси, алкілтіо, алкілоксіалкіл, алкілтіоалкіл, арилалкіл, ді(арил)алкіл, арил або Het;

R<sup>2</sup> являє собою атом водню, алкілокси, арил, арилокси, гідрокси, меркапто, алкілоксіалкілокси, алкілтіо, моно- або ді(алкіл)аміно, піролідино або радикал формули



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

R<sup>3</sup> являє собою алкіл, арилалкіл, арил, моно- або діалкіламіноалкіл, Het або Het-алкіл;

R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup> кожен незалежно являє собою атом водню; алкіл; алкілоксіалкіл; арилалкіл; Het-алкіл; моно- або діалкіламіноалкіл; Het; або арил; або

R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup> разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, вибраний з групи, що включає піролідино, піперидино, піперазино, морфоліно, 4-тіоморфоліно, 2,3-дигідроізоіндол-1-іл, тіазолідин-3-іл, 1,2,3,6-тетрагідропіридил, 1,4-діазациклогептил, 1-аза-4-оксациклогептил, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-іл, 2H-піроліл, піролініл, піроліл, імідазолідиніл, піразолідиніл, 2-імідазолініл, 2-піразолініл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, піридиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл та триазиніл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, при цьому кожен замісник незалежно вибраний з алкілу, галогеналкілу, атома галогену, арилалкілу, гідрокси, алкілокси, аміно, моно- або діалкіламіно, алкілтіо, алкілоксіалкілу, алкілтіоалкілу, арилу, піридилу або піримідинілу;

R<sup>6</sup> являє собою арил або Het;

R<sup>7</sup> являє собою атом водню, атом галогену, алкіл, арил або Het;

R<sup>8</sup> являє собою насичений вуглеводневий радикал з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю;

R<sup>9</sup> являє собою атом водню або алкіл;

R<sup>10</sup> являє собою оксо; та

X являє собою -CH<sub>2</sub>- або -CO-;

алкіл являє собою насичений вуглеводневий радикал з прямим або розгалуженим ланцюгом, 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, що приєднаний до насиченого вуглеводневого радикалу з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю; де кожен атом вуглецю необов'язково може бути заміщений ціано, гідрокси, алкілокси або оксо;

арил являє собою гомоцикл, вибраний з фенілу, нафтилу, аценафтилу або тетрагідронафтилу, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, при цьому кожен замісник незалежно вибраний з гідрокси, атома галогену, ціано, нітро, аміно, моно- або діалкіламіно, алкілу, галогеналкілу, алкілокси, карбоксилу, алкілокси карбонілу, амінокарбонілу, морфолінілу або моно- або діалкіламінокарбонілу;

Het являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний з N-феноксипіперидинілу, піперидинілу, піролілу, піразолілу, імідазолілу, фуранілу, тієнілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тіазолілу, ізотіазолілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу або піридазинілу; або біциклічний гетероцикл, вибраний і хінолінілу, хіноксалінілу, індолілу, бензімідазолілу, бензоксазолілу, бензизоксазолілу, бензотіазолілу, бензотіазолілу, бензофуранілу, бензотієнілу, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксинілу або бензо[1,3]діоксолілу; при цьому кожен моноциклічний або біциклічний гетероцикл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, кожний з яких незалежно вибраний з атома галогену, гідрокси, алкілу або алкілокси;

галоген вибраний з атома фтору, хлору, броду або йоду; та

галогеналкіл являє собою насичений вуглеводневий радикал з прямим або розгалуженим ланцюгом, 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, що приєднаний до насиченого вуглеводневого радикалу з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю; де один або декілька атомів вуглецю заміщені одним або декількома атомами галогену.

Якщо не зазначено інше, вищенаведені сполуки формули (Ia) або формули (Ib), їх фармацевтично прийнятні кислотнo-адитивні або основно-адитивні солі, їх четвертинні аміни, їх стереохімічно ізомерні форми, їх таутомерні форми, їх N-оксидні форми або їх проліки далі в контексті даного опису називають сполуками за даним винаходом.

Сполуки формули (Ia) або формули (Ib) є взаємозалежними в тому, що зокрема, сполука формули (Ib), де R<sup>10</sup> являє собою оксо, є таутомерним еквівалентом сполуки формули (Ia), де R<sup>2</sup> являє собою гідрокси (кетон-енольна таутомерія).

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

Арил або Het, перераховані у визначеннях замісників для сполук формули (Ia) або (Ib) (див., наприклад, R<sup>3</sup>), що зазначені вище або надалі, можуть бути приєднані, якщо не зазначене інше, до залишку молекули формули (Ia) або (Ib) через будь-який підходящий кільцевий атом вуглецю або гетероатом. Так, наприклад, у тому випадку, коли Het являє собою імідазоліл, то він може являти собою 1-імідазоліл, 2-імідазоліл, 4-імідазоліл та т.п.

Лінії, що проведеш від замісників у напрямку до кільцевої системи, вказують, що зв'язок може бути приєднаний до будь-якого підходящого атома в кільці.

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

Сполуки формули (Ia) або формули (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-адитивні 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 формули (Ib), а також їх солі. Такі сольвати являють собою, наприклад, гідрати та алкоголяти.

Як використовується вище, термін "четвертинний амін" означає четвертинні солі амонію, які здатні утворювати сполуки формули (Ia) або формули (Ib), взаємодією між основним азотом сполуки формули (Ia) або формули (Ib) з відповідним кватернізуючим агентом, таким як, наприклад, не обов'язково заміщений алкілгалогенід, арилалкілгалогенід, алкілкарбонілгалогенід, Аг-карбонілгалогенід, Нет-алкілгалогенід або Нет-карбонілгалогенід, наприклад, метилйодид або бензилйодид. Нет переважно являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний з фуранілу або тієнілу; або біциклічний гетероцикл, вибраний з бензофуранілу або бензотієнілу; кожен моноциклічний та біциклічний гетероцикл може бути необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, при цьому кожен замісник незалежно вибраний з групи, що включає атом галогену, алкіл та Аг. Кватернізуючий агент переважно являє собою алкілгалогенід. Можуть бути також використані інші реагенти з групами, що легко відходять, такі як алкілфторметансульфонати, алкілметансульфонати та алкіл-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.

Як використовується у даному описі, термін "стереохімічно ізомерні форми" означає всі можливі ізомерні форми, які можуть мати сполуки формули (Ia) або (Ib), їх N-оксиди, адитивні солі або фізіологічно функціональні похідні. 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. Сполуки, що містять подвійні зв'язки, можуть мати або E- (entgegen, напроти), або Z-

(zusammen, разом) стереохімічну конфігурацію відносно зазначеного подвійного зв'язку. Терміни цис, транс, R, S, E та Z добре відомі фахівцю в даній галузі техніки.

Стереохімічно ізомерні форми сполук формули (Ia) або (Ib) очевидно включені в обсяг даного корисної моделі.

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

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

Сполуки формули (Ia) та формули (Ib) можуть бути синтезовані у вигляді рацемічних сумішей енантіомерів, що можуть бути відділені один від одного з використанням відомих у даній галузі техніки способів розділення. Рацемічні сполуки формули (Ia) та формули (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 формули (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 стереоспе-

цифічно. Переважно, якщо бажаним є конкретний стереоізомер, зазначену сполуку синтезують стереоспецифічними способами одержання. У цих способах переважно будуть використовувати енантімерно чисті вихідні речовини.

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

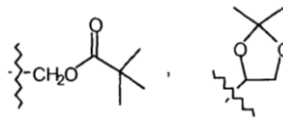
Мається на увазі, що N-оксидні форми сполук за даним винаходом включають такі сполуки формули (Ia) або формули (Ib), в яких один або декілька атомів азоту окиснені до так названого N-оксиду.

Сполуки формули (Ia) або формули (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 (I) з відповідним органічним або неорганічним нероксидом. Відповідні неорганічні пероксиди включають, наприклад, пероксид водню, пероксиди лужних металів або лужноземельних металів, наприклад, пероксид натрію, пероксид калію; відповідні органічні пероксиди можуть включати перкислоти, такі як, наприклад, бензолкарбопероксокислота або галогензаміщена бензолкарбопероксокислота, тобто 3-хлорбензолкарбопероксокислота, надалканові кислоти, наприклад, надоцтова кислота, алкілгидропероксиди, 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.

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

Пролікарські форми фармакологічно активних сполук відповідно до даного корисної моделі звичайно являють собою сполуки формули (Ia) або формули (Ib), їх фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні або основно-адитивні солі, їх стереохімічно ізомерні форми, їх таутомерні форми та їх N-оксидні форми, що містять естерифіковану або амідовану кислотну групу. У такі естерифіковані кислотні групи включені групи формули  $-\text{COOR}^4$ ,

де  $\text{R}^4$  являє собою  $\text{C}_{1-6}$ алкіл, феніл, бензил або одну з наступних груп:



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

Сполуки відповідно до корисної моделі, 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.

Алкіл, переважно, являє собою насичений вуглеводневий радикал з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, вибраний з метилу, етилу, пропілу або бутилу; або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю, вибраний з циклопропілу або циклогексилу, необов'язково заміщеного ціано. Або алкіл являє собою  $\text{C}_{1-6}$ алкіл.  $\text{C}_{1-6}$ алкіл являє собою насичений вуглеводневий радикал з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, такий як, наприклад, метил, етил, пропіл, 2-метилетил, пентил, гексил та т.п. Переважною підгрупою  $\text{C}_{1-6}$ алкілу є  $\text{C}_{1-4}$ алкіл, що являє собою насичений вуглеводневий радикал з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, такий як, наприклад, метил, етил, пропіл, 2-метилетил та т.п.

Арил, переважно, являє собою нафтил або феніл, більш переважно, феніл, кожний з яких необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вибраними з атома галогену, наприклад, атома хлору; алкілу, наприклад, метилу; або алкілокси, наприклад, метилокси.

Het, переважно, являє собою фураніл, піридил, піридиніл, хінолініл або бензофураніл.

Атом галогену, переважно, являє собою атом бром, фтору або хлору.

Галогеналкіл, переважно, являє собою трифторметил.

У загальному випадку переважними є сполуки формули (Ia).

Даний Корисна модель, переважно, відноситься до сполуки формули (Ia) або формули (Ib) або будь-якої її підгрупи, яку зазначено вище як переважний варіант здійснення даного корисної моделі, де  $\text{R}^1$  являє собою атом галогену, арил, алкіл або алкокси; або де  $\text{R}^1$  являє собою атом галогену, ціано, алкіл або Het. Більш переважно,  $\text{R}^1$  являє собою атом галогену. Найбільш переважно,  $\text{R}^1$  являє собою бром.

Даний Корисна модель, переважно, відноситься до сполуки формули (Ia) або формули (Ib) або будь-якої її підгрупи, яку зазначено вище як переважний варіант здійснення даного корисної моделі, де  $r$  дорівнює нулю або 1.

Для сполук формули (Ia), даний Корисна модель, переважно, відноситься до сполуки формули (Ia) або будь-якої її підгрупи, яку зазначено вище як переважний варіант здійснення даного корисної

моделі, де  $R^2$  являє собою алкілокси, арил, арилокси або *het*, зокрема, алкілокси, арил, арилокси або піролідіно. Більш переважно,  $R^2$  являє собою алкілокси або арил. Найбільш переважно,  $R^2$  являє собою метилокси або феніл.

Для сполук формули (Ib), даний Корисна модель, переважно, відноситься до сполуки формули (Ib) або будь-якої її підгрупи, яку зазначено вище як переважний варіант здійснення даного корисної моделі, де  $R^9$  являє собою алкіл, а  $R^{10}$  являє собою оксо.

Даний Корисна модель, переважно, відноситься до сполуки формули (Ia) або формули (Ib) або будь-якої її підгрупи, яку зазначено вище як переважний варіант здійснення даного корисної моделі, де  $R^3$  являє собою алкіл, арилалкіл, арил, моно- або діалкіламіноалкіл або *het*-алкіл, наприклад, фураніл-, піридил- або хінолінілалкіл, більш переважно, *het*-метил, найбільш переважно, фураніл-, піридил- або хінолінілметил.

Даний Корисна модель, переважно, відноситься до сполуки формули (Ia) або формули (Ib) або будь-якої її підгрупи, яку зазначено вище як переважний варіант здійснення даного корисної моделі, де  $q$  дорівнює 1 або 2. Більш переважно,  $q$  дорівнює 1.

Даний Корисна модель, переважно, відноситься до сполуки формули (Ia) або формули (Ib) або будь-якої її підгрупи, яку зазначено вище як переважний варіант здійснення даного корисної моделі, де *het* у визначенні замісника  $R^4$  або  $R^5$  являє собою піридиніл або бензофураніл.

Для сполук формули (Ia) або формули (Ib), в яких  $Z$  являє собою радикал формули (a), даний Корисна модель, переважно, відноситься до сполуки формули (Ia) або формули (Ib) або будь-якої її підгрупи, яку зазначено вище як переважний варіант здійснення даного корисної моделі, де  $R^4$  та  $R^5$ , кожен, незалежно, являє собою атом водню або алкіл, більш переважно, атом водню, метил або етил та, найбільш переважно, метил.

Даний Корисна модель, переважно, відноситься до сполуки формули (Ia) або формули (Ib) або будь-якої її підгрупи, яку зазначено вище як переважний варіант здійснення даного корисної моделі, де  $R^4$  та  $R^5$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, вибраний з піролідіно, піперидіно, піперазіно, морфоліно, 4-тіоморфоліно, 2,3-дигідроізоіндол-1-ілу, тіазолідин-3-ілу, 1,2,3,6-тетрагідропіридилу, 1-аза-4-оксациклопентилу, 1,4-діазаціклопентилу або 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-ілу, необов'язково заміщеного одним або двома замісниками, більш переважно одним замісником, вибраним з алкілу, арилалкілу, арилу, піридилу або піримідинілу.

Для сполук формули (Ia) або формули (Ib), в яких  $Z$  являє собою радикал формули (b), даний Корисна модель, переважно, відноситься до сполуки формули (Ia) або формули (Ib) або будь-якої її підгрупи, яку зазначено вище як переважний варіант здійснення даного корисної моделі, де  $R^8$  являє собою насичений вуглеводневий радикал з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, переважно, метил або етил.

Даний Корисна модель, переважно, відноситься до сполуки формули (Ia) або формули (Ib) або будь-якої її підгрупи, яку зазначено вище як переважний варіант здійснення даного корисної моделі, де  $R^6$  являє собою феніл або *het*, наприклад, бензофураніл або піридиніл, кожний з яких необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з атома галогену або алкілу.

Даний Корисна модель, переважно, відноситься до сполуки формули (Ia) або формули (Ib) або будь-якої її підгрупи, яку зазначено вище як переважний варіант здійснення даного корисної моделі, де  $R^7$  являє собою атом водню або галогену, наприклад, атом хлору.

Даний Корисна модель, переважно, відноситься до сполуки формули (Ia) або формули (Ib) або будь-якої її підгрупи, яку зазначено вище як переважний варіант здійснення даного корисної моделі, де  $R^9$  являє собою алкіл, більш переважно,  $C_1$ -алкіл, зокрема, метил.

Даний Корисна модель, переважно, відноситься до сполуки формули (Ia) або формули (Ib) або будь-якої її підгрупи, яку зазначено вище як переважний варіант здійснення даного корисної моделі, де  $Z$  являє собою радикал формули (a).

Даний Корисна модель, переважно, відноситься до сполуки формули (Ia) або формули (Ib) або будь-якої її підгрупи, яку зазначено вище як переважний варіант здійснення даного корисної моделі, де  $Z$  являє собою радикал формули (b).

Переважну групу сполук утворюють такі сполуки формули (Ia), їх фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні та основно-адитивні солі, їх четвертинні аміни, їх стереохімічні ізомерні форми, їх таутомерні форми, їх N-оксидні форми або їх проліки, в яких  $p$  дорівнює 0 або 1;  $R^2$  являє собою алкілокси, арил, арилокси або *het*;  $R^3$  являє собою алкіл, арилалкіл, арил, моно- або діалкіламіноалкіл або *het*-алкіл;  $q$  дорівнює 1 або 2;  $R^4$  та  $R^5$ , кожен, незалежно, являє собою атом водню; алкіл; алкілоксиалкіл; арилалкіл; *het*-алкіл; моно- або діалкіламіноалкіл; *het*; або арил; або ж  $R^4$  та  $R^5$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, вибраний з піролідіно, піперидіно, піперазіно, морфоліно, 2,3-дигідроізоіндол-1-ілу, тіазолідин-3-ілу, 1,2,3,6-тетрагідропіридилу, 1-аза-4-оксациклопентилу, 1,4-діазаціклопентилу або 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-ілу, необов'язково заміщеного одним або двома замісниками, більш переважно одним замісником, вибраним з алкілу, арилалкілу, арилу, піридилу або піримідинілу;  $R^6$  являє собою феніл або *het*;  $R^7$  являє собою атом водню або галогену;  $R^8$  являє собою насичений вуглеводневий радикал з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю;  $R^9$  являє собою алкіл;  $R^{10}$  являє собою оксо.

Найбільш переважну групу сполук утворюють такі сполуки формули (Ia), їх фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні та основно-адитивні солі, їх четвертинні аміни, їх стереохімічно ізомерні форми, їх таутомерні форми, їх N-оксидні форми або їх проліки, в яких  $p$  дорівнює 0 або 1;  $R^1$  являє собою атом галогену, зокрема, атом бром, або ал-

кіл, зокрема, метил, переважно, у положенні 6; R<sup>2</sup> являє собою алкілокси, зокрема, метилокси, або арил, зокрема, феніл; R<sup>3</sup> являє собою арил, зокрема, феніл, арилалкіл, зокрема, бензил, або Нет-алкіл, зокрема, хінолін-5-ілметил; q дорівнює 1; R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup>, кожен, незалежно, являє собою алкіл, зокрема, метил, етил або ізопропіл, або ж R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup> разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал 4-тіоморфоліно, піперидино або піперазино, заміщений алкілом, зокрема, метилом, у положенні 4, або арилалкілом, зокрема, бензилом; R<sup>6</sup> являє собою арил, зокрема, феніл, необов'язково заміщений атомом галогену, зокрема, атомом фтору, переважно, у положенні 2, або ж R<sup>6</sup> являє собою бензофураніл; R<sup>7</sup> являє собою атом водню; а R<sup>8</sup> являє собою насичений вуглеводневий радикал з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, зокрема, етил.

Іншу найбільш переважну групу сполук, з погляду їх активності проти мікобактерій, утворюють такі сполуки формули (Ia), їх фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні та основно-адитивні солі, їх четвертинні аміни, їх стереохімічно ізомерні форми, їх таутомерні форми, їх N-оксидні форми або їх проліки, в яких p дорівнює 1; Z являє собою радикал формули (a); R<sup>1</sup> являє собою атом бромово або метил, переважно, у положенні 6; R<sup>2</sup> являє собою метилокси або феніл; R<sup>3</sup> являє собою феніл, необов'язково заміщений метилоксигрупою, або бензил; q дорівнює 1; R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup>, кожний, являє собою метил, етил або ізопропіл, або ж R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup> разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал 4-тіоморфоліно, радикал піперидино, заміщений метилом у положенні 4, або радикал піперазино, заміщений бензилом у положенні 4; R<sup>6</sup> являє собою феніл або бензофураніл; та R<sup>7</sup> являє собою атом водню.

Ще одну найбільш переважну групу сполук, з погляду їх активності проти бактерій, відмінних від мікобактерій, утворюють такі сполуки формули (Ia), їх фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні та основно-адитивні солі, їх четвертинні аміни, їх стереохімічно ізомерні форми, їх таутомерні форми, їх N-оксидні форми або їх проліки, в яких p дорівнює 0 або 1; R<sup>1</sup> являє собою атом бромово або метил, переважно, у положенні 6; R<sup>2</sup> являє собою метилокси або феніл; R<sup>3</sup> являє собою феніл, бензил або хінолін-5-ілметил; q дорівнює 1; R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup>, кожний, являє собою метил, або ж R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup> разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал піперазино, заміщений метилом у положенні 4; R<sup>6</sup> являє собою феніл, необов'язково заміщений атомом фтору в положенні 2; R<sup>7</sup> являє собою атом водню; а R<sup>8</sup> являє собою етил.

Найбільш переважно, за активністю відносно бактерій, відмінних від мікобактерій, сполуку вибирають з:

2-{бензил-[(6-метил-2-фенілхінолін-3-іл)фенілметил]аміно}-N-(4-метилпіперазин-1-іл)ацетаміду;

N-[(6-бром-2-метоксихінолін-3-іл)фенілметил]-N',N'-диметил-N-фенілетан-1,2-діаміну;

N-бензил-N-[(6-бром-2-фенілхінолін-3-іл)фенілметил]-N',N'-диметилетан-1,2-діаміну;

2-{бензил-[(6-метил-2-фенілхінолін-3-іл)фенілметил]аміно}-1-(4-метилпіперазин-1-іл)етанону;

2-{[(6-бром-2-метоксихінолін-3-іл)фенілметил]хінолін-5-ілметиламіно}-1-(4-метилпіперазин-1-іл)етанону;

2-{бензил-[(6-бром-2-метоксихінолін-3-іл)фенілметил]аміно}-1-(4-метилпіперазин-1-іл)етанону;

N-бензил-N-[(6-бром-2-метоксихінолін-3-іл)-(2-фторфеніл)метил]-N',N'-диметилетан-1,2-діаміну; етилового ефіру {бензил-[(6-бром-2-метоксихінолін-3-іл)фенілметил]аміно}оцтової кислоти; та

2-{бензил-[(6-метил-2-фенілхінолін-3-іл)фенілметил]аміно}-1-піперидин-1-ілетанону;

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

Найбільш переважно, за активністю відносно мікобактерій, сполуку вибирають з:

2-{бензил-[(6-метил-2-фенілхінолін-3-іл)фенілметил]аміно}-1-(4-бензилпіперазин-1-іл)етанону;

N-[(6-бром-2-метоксихінолін-3-іл)фенілметил]-N-(2-метоксифеніл)-N',N'-диметилетан-1,2-діаміну;

2-{бензил-[(6-метил-2-фенілхінолін-3-іл)фенілметил]аміно}-N,N-диметилацетаміду;

N-бензил-N-[(6-бром-2-фенілхінолін-3-іл)фенілметил]-N',N'-диметилетан-1,2-діаміну;

2-{бензил-[(6-метил-2-фенілхінолін-3-іл)фенілметил]аміно}-1-(4-метилпіперидин-1-іл)етанону;

2-{бензил-[(6-метил-2-фенілхінолін-3-іл)фенілметил]аміно}-N,N-диметилацетаміду;

2-{бензил-[(6-бром-2-фенілхінолін-3-іл)фенілметил]аміно}-N,N-диметилацетаміду;

2-{[бензофуран-2-іл-(2-фенілхінолін-3-іл)метил]бензиламіно}-N-ізопропіл-N-метилацетаміду;

2-{бензил-[(6-метил-2-фенілхінолін-3-іл)фенілметил]аміно}-1-тіоморфолін-4-ілетанону; та

2-{бензил-[(6-метил-2-фенілхінолін-3-іл)фенілметил]аміно}-N-ізопропіл-N-метилацетаміду;

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

#### Фармакологія

Несподівано було виявлено, що сполуки за даним винаходом придатні для лікування бактеріальних захворювань, особливо включаючи мікобактеріальні захворювання, зокрема, захворювання, що викликані такими патогенними мікобактеріями, як *Mycobacterium tuberculosis* (включаючи його латентну та стійку до дії ліків форму), *M. bovis*, *M. avium* та *M. marinum*. Таким чином, даний Корисна модель відноситься також до сполук формули (Ia)

або формули (Ib), як зазначено вище, їх фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних та основно-адитивних солей, їх четвертинних амінів, їх стереохімічно ізомерних форм, їх таутомерних форм, їх N-оксидних форм або їх проліків для застосування як лікарський засіб.

Крім того, даний Корисна модель відноситься також до застосування сполук формули (Ia) або формули (Ib), їх фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних та основно-адитивних солей, їх четвертинних амінів, їх стереохімічно ізомерних форм, їх таутомерних форм, їх N-оксидних форм або їх проліків, а також будь-яких їх фармацевтичних композицій, як зазначено нижче, для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування бактеріального захворювання, включаючи мікобактеріальне захворювання.

Таким чином, відповідно до іншого аспекту, даний Корисна модель забезпечує спосіб лікування пацієнта, що страждає від бактеріального захворювання, або пацієнта, що має ризик їм занепадати, включаючи мікобактеріальне захворювання, що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки або фармацевтичної композиції за даним винаходом.

Крім їх активності відносно мікобактерій, сполуки за даним винаходом активні також проти інших бактерій. У загальному випадку бактеріальні патогени можуть бути класифіковані як грам-позитивні або грам-негативні патогени. Сполуки-антибіотики, активні як проти грам-позитивних, так і грам-негативних патогенів, у загальному випадку розглядають як сполуки, що мають широкий спектр дії. Сполуки заданим винаходом розглядають як активні проти грам-позитивних та/або грам-негативних бактеріальних патогенів. Зокрема, сполуки за даним винаходом активні проти, щонайменше, однієї грам-позитивної бактерії, переважно, активні проти декількох грам-позитивних бактерій, більш переважно, активні проти однієї або декількох грам-позитивних та/або однієї або декількох грам-негативних бактерій.

Сполуки за даним винаходом мають бактерицидну або бактериостатичну активність.

Приклади грам-позитивних та/або грам-негативних аеробних та анаеробних бактерій включають стафілококи, наприклад, *S. aureus*; ентерококи, наприклад, *K. faecalis*; стрептококи, наприклад, *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *S. pyogenes*; бацили, наприклад, *Bacillus subtilis*; лістерії, наприклад, *Listeria monocytogenes*; збудники гемофільної інфекції, наприклад, *H. influenza*; збудники інфекції *Moraxella*, наприклад, *M. catarrhalis*; збудники псевдомонозу, наприклад, *Pseudomonas aeruginosa*; та збудники *Escherichia*, наприклад, *E. coli*. Особливо важливими є грам-позитивні патогени, наприклад, стафілококи, ентерококи та стрептококи, унаслідок розвитку стійких штамів, що однаково важко лікувати та знищувати, наприклад, в умовах лікарні після зараження ними. Прикладами подібних штамів є стійкі до дії метициліну *Staphylococcus aureus* (MRSA), стійкі до дії метициліну коагулаза-негативні стафілококи (MRCNS), стійкі до дії пеніциліну *Streptococcus pneumoniae* та мультирезистентні *Enterococcus faecium*.

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

Сполуки за даним винаходом найбільш активні проти *Staphylococcus aureus*, у тому числі стійких *Staphylococcus aureus*, таких як, наприклад, стійкі до дії метициліну *Staphylococcus aureus* (MRSA), та *Streptococcus pneumoniae*.

Зокрема, сполуки відповідно до даного корисної моделі 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 корисної моделі полягає в інгібуванні F1F0 АТФ синтази, зокрема, інгібуванні F0 комплексу F1F0 АТФ синтази, більш конкретно, інгібуванні підоддиниці F0 комплексу F1F0 АТФ синтази, що приводить до загибелі бактерії через виснаження клітинних рівнів АТФ бактерії.

Бактеріальні інфекції, які можна лікувати за допомогою сполук за даним винаходом, 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, сепсис, 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.

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.

Даний Корисна модель також відноситься до композиції, що містить фармацевтично прийнятний носій та, як активний інгредієнт, терапевтично ефективну кількість сполуки заданим винаходом. Сполуки за даним винаходом можуть бути виготовлені в різних фармацевтичних формах 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 корисної моделі, ефективну кількість конкретної сполуки, 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'єк-

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

В залежності від способу введення 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 прийнятної носія, при цьому всі значення процентного вмісту приведені з розрахунку на загальну масу композицію.

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

Особливо переважним є одержання вищевведених фармацевтичних композицій у вигляді одиничної дозованої форми з метою полегшення введення та рівномірності дозування. Як використовується у даному описі, термін "одинична дозована форма" означає фізично дискретні одиниці, прийнятні як одиничне дозування, при цьому кожна одиниця містить заздалегідь визначену кількість активного інгредієнта, розраховану таким чином, щоб здійснювати потрібну терапевтичну дію в сполученні з потрібним фармацевтичним носієм. Прикладами таких одиничних дозованих форм є таблетки (включаючи таблетки з 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 корисної моделі, безумовно, буде змінюватися в залежності від сполуки, що застосовують, способу введення, бажаного лікування та діагностованого мікобактеріального захворювання. Проте у загальному випадку задовільні результати будуть отримані, коли сполуку за даним винаходом вводять з

денною дозою, що не перевищує 1 грам, зокрема, у діапазоні від 10 до 50 мг/кг маси тіла.

Оскільки встановлено, що сполуки формули (Ia) або формули (Ib) активні проти бактеріальної інфекції, то сполуки за даним винаходом можуть бути об'єднані з іншими антибактеріальними засобами з метою ефективної боротьби з бактеріальними інфекціями.

Таким чином, даний Корисна модель також відноситься до комбінації (a) сполуки за даним винаходом та (b) одного або декількох інших антибактеріальних засобів.

Даний Корисна модель також відноситься до комбінації (a) сполуки за даним винаходом та (b) одного або декількох інших антибактеріальних засобів для використання як лікарський препарат.

Даний Корисна модель також відноситься до застосування комбінації або фармацевтичної композиції, як зазначено вище, для лікування бактеріальної інфекції.

Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій та, як активний інгредієнт, терапевтично ефективну кількість (a) сполуки за даним винаходом та (b) одного або декількох інших антибактеріальних засобів, також включена в даний Корисна модель.

Масове співвідношення (a) сполуки за даним винаходом та (b) іншого(них) антибактеріального(их) засобу(ів), коли їх надають у вигляді комбінації, може бути встановлене фахівцем в даній галузі техніки. Зазначене співвідношення та точна доза та частота введення залежать від використаної конкретної сполуки за даним винаходом та іншого(их) антибактеріального(их) засобу(ів), конкретного стану, що лікують, серйозності стану, що лікують, віку, статі, дієти, часу введення та загального фізичного стану конкретного пацієнта, способу введення, а також іншого лікарського засобу, що індивід може приймати, як добре відомо фахівцю у даній галузі техніки. Крім того, буде очевидним, що ефективна добова кількість може бути знижена або збільшена в залежності від відповідної реакції пацієнта, лікування якого проводять, та/або в залежності від оцінки лікаря, що призначає сполуки за даним винаходом.

Сполуки за даним винаходом та один або декілька інших антибактеріальних засобів можуть бути об'єднані в одному препараті, або ж вони можуть бути виготовлені у вигляді окремих препаратів, так що їх можна вводити одночасно, роздільно або послідовно. Таким чином, даний Корисна модель також відноситься до продукту, що містить (a) сполуку за даним винаходом та (b) один або декілька інших антибактеріальних засобів, як комбінованого препарату для одночасного, роздільного або послідовного застосування при лікуванні бактеріальної інфекції.

Іншими антибактеріальними засобами, що можуть бути об'єднані зі сполуками формули (Ia) або формули (Ib), є відомі в даній галузі антибактеріальні засоби. Іншими антибактеріальними засобами є антибіотики β-лактамової групи, такі як природні пеніциліни, напівсинтетичні пеніциліни, природні цефалоспори, напівсинтетичні цефалоспори, цефаміцини, 1-оксацефеми, клавула-

нові кислоти, пененими, карбапенемами, нокардицини, монобактами; тетрацикліни, агідротетрацикліни, 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; анзаміцини; пептиди, такі як блеоміцини, грамїцидини, поліміксини, бацитрацини, пептидні антибіотики з великими циклами, що містять лактонові зв'язки, актиноміцини, амфоміцин, капреоміцин, дистаміцин, ендурацидини, мікаміцин, неокарцинонстатин, стендоміцин, біоміцин, віргініаміцин; циклогексимід; циклосерин; варіотин; саркоміцин А; новобіоцин; гризеофульвін; хлорамфенікол; мітоміцини; фумагілін; монензипи, піролнітрин; фосфоміцин; фузидієва кислота; D-(p-гідроксифеніл)гліцин, D-фенілгліцин; енеділіни.

Конкретними антибіотиками, що можуть бути об'єднані зі сполуками формули (Ia) або формули (Ib) за даним винаходом, наприклад, є бензилпеніцилін (калію, прокаїну, бензатину), феноксиметилпеніцилін (калію), фенетицилін калію, пропіцилін, карбеніцилін (динатрію, феніл натрію, інданіл натрію), сульбеніцилін, тикарцилін динатрію, метицилін натрію, оксацилін натрію, флоксацилін натрію, диклоксацилін, флуклоксацилін, ампіцилін, мезлоцилін, піперацилін натрію, амоксицилін, циклацилін, гексацилін, сулбактамнатрій, талампицилін гідрохлорид, бакампіцилін гідрохлорид, півмецилінам, цефалексин, цефаклор, цефалогліцин, цефадроксил, цефрадин, цефроксадін, цефалірін натрію, цефалотин натрію, цефацетрил натрію, цефсулодин натрію, цефалоридин, цефатризин, цефоперазон натрію, цефамандол, вевотіам гідрохлорид, цефазолін натрію, цефтизоксим натрію, цефотаксим натрію, цефменоксим гідрохлорид, цефуроксим, цефтриаксон натрію, цефтазидим, цефрокситин, цефметазол, цефогетан, латамоксеф, клавуланова кислота, іміпенем, азтреонам, тетрациклін, хлортетрациклін гідрохлорид, диметилхлортетрациклін, окситетрациклін, метациклін, діоксициклін, ролітетрациклін, міноциклін, даунорубіцин гідрохлорид, доксорубіцин, акларубіцин, канаміцин сульфат, бекаміцин, іобраміцин, гентаміцин сульфат, фибекаміцин, амікацин, мікрономі-

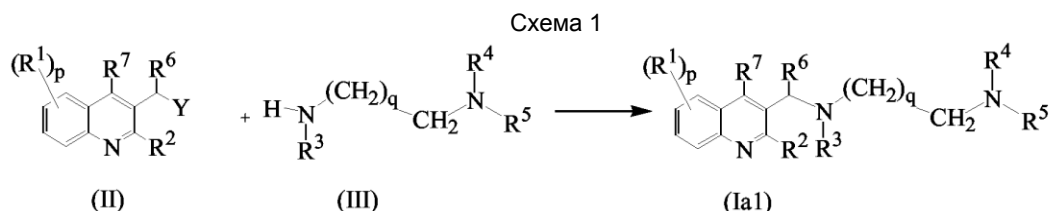
цин, рибостаміцин, неоміцин сульфат, паромоміцин сульфат, стрептоміцин сульфат, дигідрострептоміцин, дестоміцин А, гігроміцин В, апраміцин, сизоміцин, нетилміцин сульфат, спектиноміцин гідрохлорид, астроміцин сульфат, валідаміцин, касугаміцин, поліоксин, бластидин S, еритроміцин, еритроміцин естолат, олеандоміцин фосфат, трацетилеолеандоміцин, кизгазаміцин, джозаміцин, спіраміцин, тилозин, івермектин, мідекаміцин, блеоміцин сульфат, пепломіцин сульфат, грамідин S, полімиксин В, бацитрацин, колістин сульфат, колістинметасульфонат натрію, ентраміцин, мікаміцин, віргініаміцин, капреоміцин сульфат, біоміцин, енвіоміцин, ванкоміцин, актиноміцин D, неокарциностанін, бестатин, пепстатин, монензин, лазалоксид, саліноміцин, амфотерицин В, ністатин, натаміцин, трихоміцин, мітраміцин, лінкоміцин, кліндаміцин, кліндаміцин пальмітат гідрохлорид, флавофосфоліпол, циклосерин, пецилоцин, гризеофульвін, хлорамфенікол, хлорамфенікол пальмітат, мітоміцин С, піролнітрин, фосфоміцин, фузидієва кислота, бікозаміцин, тіаmulін, сикананін.

Іншими мікобактеріальними засобами, що можуть бути об'єднані зі сполуками формули (Ia) або формули (Ib), є, наприклад, рифампіцин (=рифампін); ізоніазид; піразинамід; амікацин; етіонамід; моксифлоксацин, етамбутол; стрептоміцин; пара-аміносаліцилова кислота; цикloserин; капреоміцин; канаміцин; тіоацетазон; РА-824; хінолони/фторхінолони, такі як, наприклад, офлоксацин, цiproфлоксацин, спарфлоксацин; макролід, такі як, наприклад, кларитроміцин, клофазимін, амоксицилін із клавулановою кислотою; рифаміцини; рифабутин; рифапентин.

## Загальні способи одержання

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

Сполуки формули (Ia), де Z являє собою радикал формули (a), в якому X являє собою  $-\text{CH}_2-$ , представлені нижче формулою (Ia1), можуть бути отримані взаємодією сполуки формули (II) зі сполукою формули (III) у відповідності зі схемою реакцій 1, наведеною нижче:

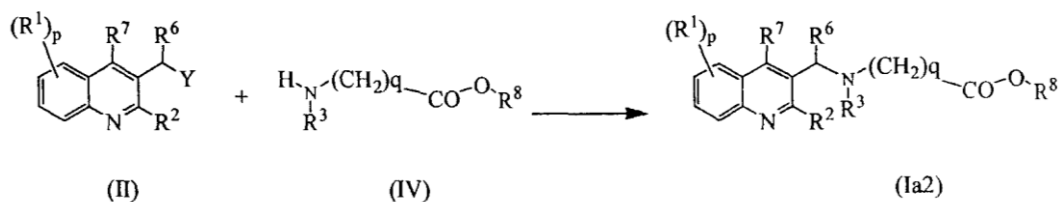


(де Y являє собою групу, що відходить, таку як атом бром, атом хлору, гідроксил, п-толуолсульфонілокси або метансульфонілокси). Якщо Y являє собою атом бром, то реакцію загалом проводять у присутності основи, такої як карбонат калію, карбонат натрію, Et<sub>4</sub>N, у підходящому розчиннику, такому як ацетонітрил, диметилформамід, N-метилпіролідон або диглим. Якщо Y являє собою гідроксил, то реакцію загалом проводять

у присутності  $P(Ph)_3$  та діізопропілазодикарбоксилату (DIAD) або діетилазодикарбоксилату (DEAD) у підходящому розчиннику, такому як тетрагідрофуран.

Сполуки формули (Ia), де Z являє собою радикал формули (b), представлені нижче формулою (Ia2), можуть бути отримані взаємодією сполуки формули (II) зі сполукою формули (IV) у відповідності зі схемою реакції 2, наведеною нижче:

## Схема 2

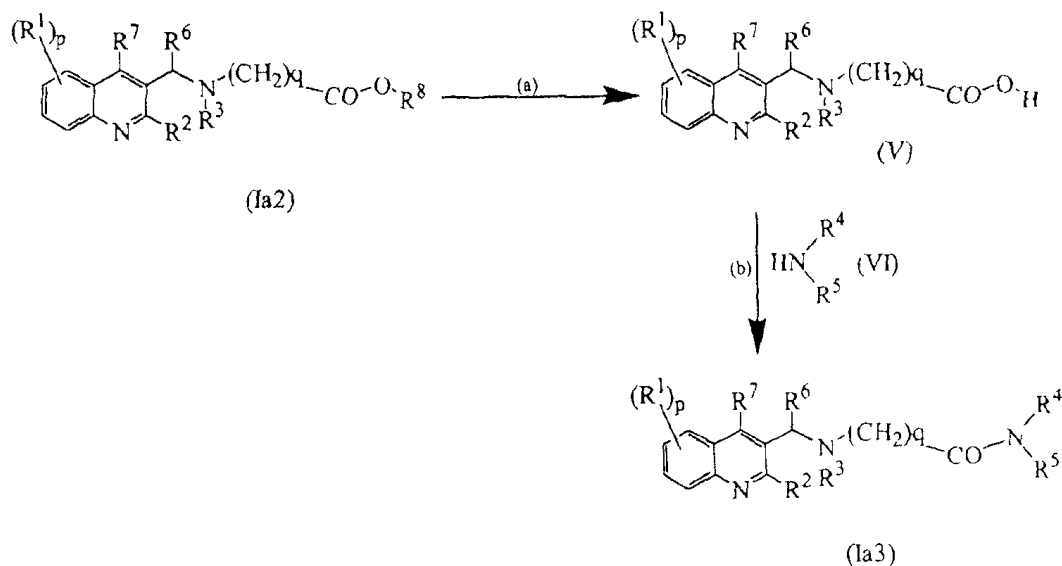


Реакцію можна проводити в умовах, що аналогічні наведеним вище на Схемі 1.

Сполуки формули (Ia2) можна перетворити на проміжні сполуки формули (V), що потім можуть вступати у взаємодію зі сполукою формули (VI) з

утворенням сполук формули (Ia), де Z являє собою радикал формули (a), в якому X являє собою -CO-, представлених нижче формулою (Ia3), як показано далі на схемі реакцій 3:

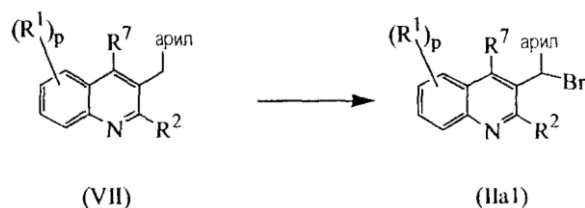
## Схема 3



На стадії (a) сполуки формули (Ia2) можна гідролізувати, наприклад, обробкою водним розчином гідроксиду літію в органічному розчиннику, такому як тетрагідрофуран. На стадії (b) проміжна сполука формули (V) взаємодіє з аміною сполукою формули (VI), наприклад, у присутності N-етил-N'-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (EDCI) та 1-гідроксибензотриазолу (HOBt) у присутності основи, такої як триетиламін, у підходящому розчиннику, такому як дихлорметан та/або тетрагідрофуран.

Проміжна сполука формули (II), де R<sup>6</sup> являє собою арил, а Y являє собою атом бром, представлена нижче формулою (IIa1), може бути отримана бромованням сполуки формули (VII) відповідно до наведеної нижче схеми реакцій 4a:

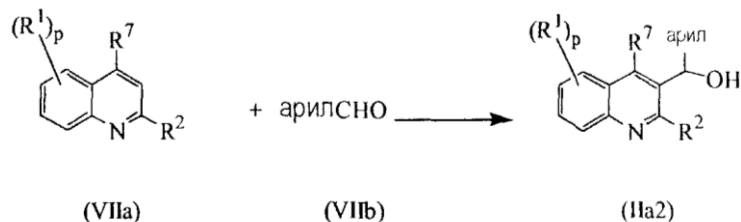
## Схема 4a



Бромовання сполуки формули (VII) можна проводити, наприклад, дією N-бромсукциніміду (NBS) та дібензоїлпероксиду в підходящому розчиннику, такому як тетрахлорид вуглецю. Відповідна сполука формули (II), де Y являє собою атом хлору, може бути отримано аналогічним чином.

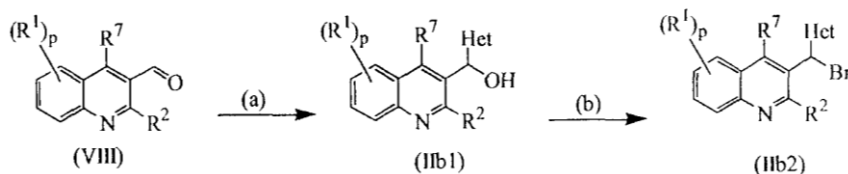
Проміжна сполука формули (II), де R<sup>6</sup> являє собою арил, а Y являє собою гідрокси, представлена нижче формулою (IIa2), може бути отримана реакцією сполуки формули (VIIa) зі сполукою формули (VIIb) відповідно до наведеної нижче схеми реакцій 4b:

## Схема 4b



Проміжна сполука формули (II), де  $R^6$  являє собою Het, а Y являє собою гідрокси або атом бром, представлена нижче формулами (IIb1) та (IIb2), може бути отримана відповідно до наведеної нижче схеми реакцій 5a:

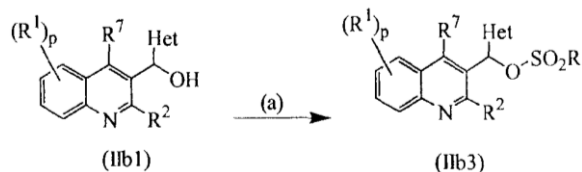
## Схема 5a



На стадії (a) сполука формули (VIII) взаємодіє зі сполукою HetH, наприклад, при використанні н-бутиллітію, у підходящому розчиннику, такому як тетрагідрофуран або  $\text{Et}_2\text{O}$ , у результаті чого вводиться радикал Het. На стадії (b) перетворення гідроксильного радикала на радикал бром можна здійснювати, наприклад, дією на сполуку формули (IIb1) бромуючого агента, такого як трибромід фосфору або водний розчин бромистоводневої кислоти, у підходящому розчиннику, такому як дихлорметан. Відповідна сполука формули (II), де Y являє собою атом хлору, може бути отримана аналогічним чином.

Проміжна сполука формули (II), де  $R^6$  являє собою Het, а Y являє собою толуолсульфонілокси або метансульфонілокси, позначені нижче як  $\text{RSO}_2\text{O}$ , при цьому проміжна сполука представлена нижче формулою (IIb3), може бути отримана відповідно до наведеної нижче схеми реакцій 5b:

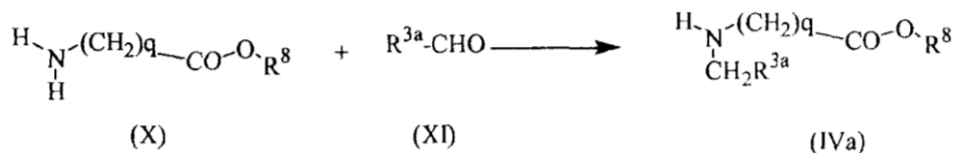
## Схема 5b



Перетворення гідроксильного радикала на радикал ефіру мезилату або тозилату можна здійснити, наприклад, обробкою сполуки (IIb1) метансульфонілхлоридом або п-толуолсульфонілхлоридом, відповідно, у присутності основи, такої як триетиламін, та в підходящому розчиннику, такому як дихлорметан.

Проміжна сполука формули (IV), де  $R^3$  являє собою арилметил або Het-метил, представлена нижче формулою (IVa), де  $R^{3a}$  являє собою арил або Het, може бути отримана взаємодією сполуки формули (X) зі сполукою формули (XI) відповідно до наведеної нижче схеми реакцій 6:

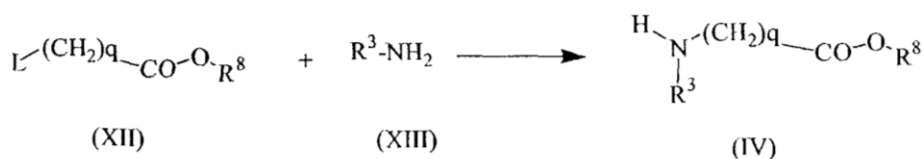
## Схема 6



Реакцію сполуки формули (X) зі сполукою формули (XI) звичайно проводять з використанням ціаноборгідриду натрію в присутності кислоти, такої як оцтова кислота, та в підходящому розчиннику, такому як метанол.

Як альтернатива, проміжна сполука формули (IV) може бути отримана реакцією сполуки формули (XII) зі сполукою формули (XIII) відповідно до наведеної нижче схеми реакцій 7:

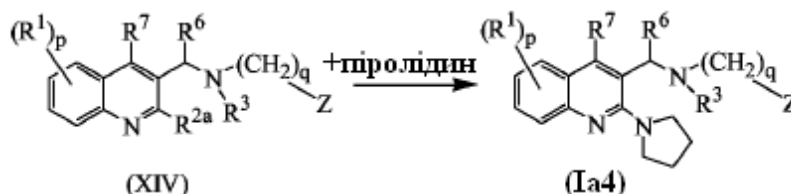
## Схема 7



У сполуці формули (XII) на наведений вище схемі L являє собою підходящу групу, що відходить, таку як атом хлору, а реакцію в загальному випадку проводять у присутності основи, такої як карбонат калію або карбонат натрію, та в присутності підходящого розчинника, такого як ацетонітрил, диметилформамід, N-метилпіролідон або диглім.

Сполуку формули (Ia), де R<sup>2</sup> являє собою піролідино, представлена нижче формулою (Ia4), можна одержати взаємодією сполуки формули (XI), де R<sup>2a</sup> являє собою атом галогену, наприклад, хлору, з піроліденом відповідно до наведеної нижче схеми реакцій 8:

## Схема 8



Вихідну сполуку формули (XI) можна одержати аналогічно тому, як описано для одержання сполук формули (I) та показано на Схемі 1.

Сполуки формули (I), де R<sup>1</sup> являє собою атом галогену, наприклад, бром, можуть бути перетворені на відповідні сполуки формули (I), де R<sup>1</sup> являє собою алкіл, наприклад, метил, обробкою підходящим алкілюючим агентом, таким як CH<sub>3</sub>B(OH)<sub>2</sub> або (CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Sn, у присутності Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> у підходящому розчиннику, такому як толуол або 1,2-диметоксіетан (DME). Аналогічні сполуки формули (I), де R<sup>1</sup> являє собою атом галогену, наприклад, бром, можуть бути перетворені на відповідні сполуки формули (I), де R являє собою піридил, обробкою 3-(1,3,2-діоксаборинан-2-іл)піридином у присутності Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> та основи, такої як карбонат натрію, у підходящому розчиннику, такому як DME.

Сполуки формули (Ib) можуть бути отримані аналогічно тому, як описано вище для відповідних сполук формули (Ia).

Сполуки формули (Ia) або формули (Ib) можуть бути перетворені на відповідні N-оксиди за допомогою стандартного способу, наприклад, за допомогою обробки 3-хлорнадбензойною кислотою в підходящому розчиннику, такому як дихлорметан.

Очевидно, що в приведених вище та надалі реакціях продукти реакції можуть бути виділені з реакційного середовища та, якщо необхідно, можуть бути додатково очищені відповідно до методів, що загалом відомі з рівня техніки, таких як екстракція, кристалізація та хроматографія. Очевидно також, що продукти реакції, що існують у більш, ніж одній енантімерній формі, можуть бути виділені з їх суміші відомими способами, наприклад, препаративною хроматографією, такою як ВЕРХ.

Як правило, сполуки формули (Ia) або формули (Ib) можуть бути розділені на їх ізомерні форми.

Представлені нижче приклади ілюструють даний Корисна модель, не обмежуючи його.

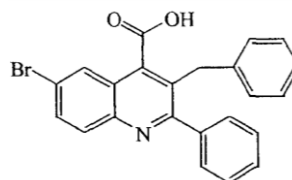
## Експериментальна частина

Далі в контексті даного опису "DME" означає 1,2-диметоксіетан, "NBS" означає N-бромсукцинімід, ДМФА означає N,N-диметилформамід, ТГФ означає тетрагідрофуран, "DIPE" означає діізопропіловий ефір, "BTEAC" означає хлорид бензилтриетиламонію, "EDCI" означає 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід.HCl, "HOBT" означає 1-гідроксибензотриазол, "DIAD" означає діізопропілазодикарбоксилат, а "polymerlab NCO" означає метилізоціанат полістиролу.

## А. Одержання проміжних сполук

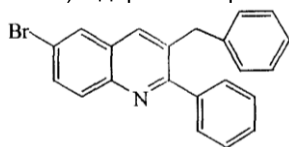
## Приклад А1

## а) Одержання проміжної сполуки 1



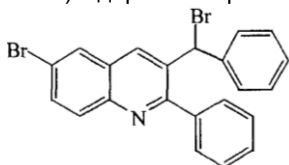
Суміш 5-бром-1H-індол-2,3-діону (0,066моль) у 3N розчині NaOH (150мл) перемішують при 80°C протягом 30хв., а потім охолоджують до кімнатної температури. Додають 1,3-дифеніл-1-пропанон (0,066моль) та суміш нагрівають протягом ночі до температури 80°C, потім охолоджують та підкислюють до значення pH5 оцтовою кислотою. Осад відфільтровують, промивають водою та діізопропіловим ефіром та сушать. Вихід: 15г проміжної сполуки 1 (55%).

## b) Одержання проміжної сполуки 2



Суміш проміжної сполуки 1 (15г) у дифеніловому ефірі (150мл) перемішують протягом ночі при температурі 300°C. Отриману суміш очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан: 100). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 3,0г проміжної сполуки 2 (22%).

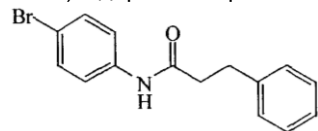
## c) Одержання проміжної сполуки 3



Суміш проміжної сполуки 2 (0,0027моль), 1-бром-2,5-піролідиндіону (0,0027моль) та дибензоїлпероксиду (0,00005моль) у  $\text{CCl}_4$  (10мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 години, а потім виливають у  $\text{H}_2\text{O}$  та екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар відокремлюють, сушать (над  $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Вихід: 1г проміжної сполуки 3 (80%).

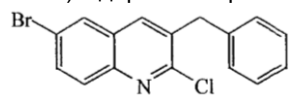
## Приклад A2

## a) Одержання проміжної сполуки 4



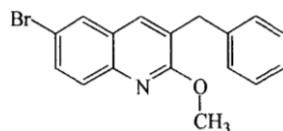
Бензолпропанолхлорид (0,488моль) додають по краплях при кімнатній температурі до розчину 4-бромбензоламіну (0,407моль) у  $\text{Et}_3\text{N}$  (70мл) та  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (700мл) та суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш виливають у воду та концентрований розчин  $\text{NH}_4\text{OH}$  та екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар сушать (над  $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Залишок кристалізують з діетилового ефіру. Залишок (119,67г) розчиняють у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  та промивають 1N розчином  $\text{HCl}$ . Органічний шар сушать (над  $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Вихід: 107,67г проміжної сполуки 4 (87%).

## b) Одержання проміжної сполуки 5



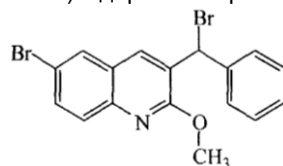
Реакцію проводять двічі.  $\text{POCl}_3$  (1,225моль) додають по краплях при температурі 10°C в ДМФА (0,525моль). Потім при кімнатній температурі додають проміжну сполуку 4 (0,175моль). Суміш перемішують протягом ночі при температурі 80°C, виливають на лід та екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар сушать (над  $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Продукт використовують без подальшого очищення. Вихід: 77,62г проміжної сполуки 5 (67%).

## c) Одержання проміжної сполуки 6



Суміш проміжної сполуки 5 (0,233моль) у 30%-ому розчині  $\text{CH}_3\text{ONa}$  у  $\text{CH}_3\text{OH}$  (222,32мл) та  $\text{CH}_3\text{OH}$  (776мл) перемішують при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом ночі, виливають на лід та екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар відокремлюють, сушать (над  $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Залишок очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /циклогексан 20/80, а потім 100/0; 20-45мкм). Чисті фракції поєднують та розчинник випарюють. Вихід: 25г проміжної сполуки 6 (33%).

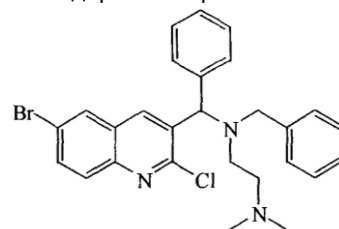
## d) Одержання проміжної сполуки 7



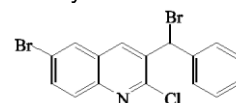
Суміш проміжної сполуки 6 (0,03моль), 1-бром-2,5-піролідиндіону (0,03моль) та дибензоїлпероксиду (0,1г) у  $\text{CCl}_4$  (100мл) перемішують при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 1 години. Додають 10%-ий  $\text{K}_2\text{CO}_3$  та суміш екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар відокремлюють, сушать (над  $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Вихід: 12,2г проміжної сполуки 7 (98%).

## Приклад A3

## Одержання проміжної сполуки 8



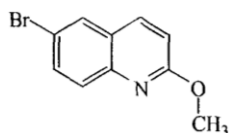
Суміш проміжної сполуки



6-бром-3-(бромфенілметил)-2-хлорхіноліну (одержують аналогічно A2.d) (0,0036моль), N,N-диметил-N'-(фенілметил)-1,2-етандіаміну (0,0036моль) та  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,0036моль) у  $\text{CH}_3\text{CN}$  (20мл) перемішують при температурі 80°C протягом 12 годин. Розчинник випарюють. Суміш екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /H<sub>2</sub>O. Органічний шар відокремлюють, сушать (над  $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Залишок (2,3г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /CH<sub>3</sub>OH 98/2; 70-200мкм). Збирають необхідні фракції та розчинник випарюють. Вихід: 0,4г проміжної сполуки 8.

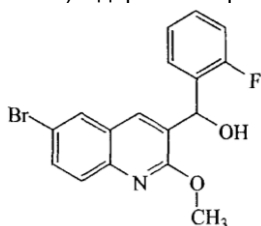
## Приклад A4

## a) Одержання проміжної сполуки 9



Суміш 6-бром-2-хлорхіноліну (0,06моль) у 30%-ому розчині  $\text{CH}_3\text{ONa}$  у  $\text{CH}_3\text{OH}$  (70мл) та  $\text{CH}_3\text{OH}$  (140мл) перемішують при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом ночі, виливають у  $\text{H}_2\text{O}$  та екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар відокремлюють, сушать (над  $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Залишок (12,6г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /циклогексан 40/60; 15-35мкм) збирають необхідні фракції та розчинник випарюють. Вихід: 7,5г проміжної сполуки 9.

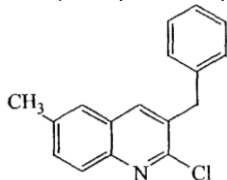
b) Одержання проміжної сполуки 34



1,6М розчин  $\text{hBuLi}$  (0,03моль) у потоці азоту додають по краплях при температурі в інтервалі від  $-20^\circ\text{C}$  до  $-10^\circ\text{C}$  до розчину 2,2,6,6-тетраметилпіперидину (0,03моль) у ТГФ (90мл). Суміш перемішують при  $-20^\circ\text{C}$  протягом 20хв., потім охолоджують до  $-70^\circ\text{C}$ . По краплях додають розчин проміжної сполуки 9 (0,025моль) у ТГФ (39,6мл). Суміш перемішують при  $-70^\circ\text{C}$  протягом 1 години. По краплях додають розчин 2-фторбензальдегіду (0,03моль) у ТГФ (11,1мл). Суміш перемішують при  $-70^\circ\text{C}$  протягом 3 годин та 30хв., а потім залишають нагріватися до кімнатної температури, перемішують протягом ночі при кімнатній температурі, виливають у  $\text{H}_2\text{O}$  та екстрагують  $\text{EtOAc}$ . Органічний шар промивають насиченим розчином  $\text{NaCl}$ , сушать (над  $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Вихід: 9,96г. Цю фракцію очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елювання з градієнтом концентрації: циклогексан/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  від 50/50 до 100/0; 15-40мкм). Збирають дві фракції та розчинник випарюють. Вихід: 2,52г фракції А та 0,75г фракції 2. Третю фракцію одержують, промиваючи колонку  $\text{CH}_3\text{OH}$ . Розчинник випарюють. Вихід: 4,10г проміжної сполуки 34 (45%).

Приклад А5

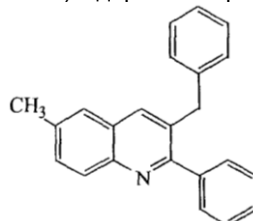
a) Одержання проміжної сполуки 10



При температурі  $5^\circ\text{C}$  повільно додають  $\text{POCl}_3$  (327мл) до ДМФА (120мл). Після завершення додавання додають N-(4-метилфеніл)бензолпропанамід (0,501моль). Суміш перемішують при температурі  $80^\circ\text{C}$  протягом ночі, потім охолоджують до кімнатної температури та

виливають на лід. Додають  $\text{EtOAc}$ . Суміш перемішують протягом 1 години, додаючи лід, а потім екстрагують  $\text{EtOAc}$ . Органічний шар відокремлюють, промивають водою, сушать (над  $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Вихід: 182,2г проміжної сполуки 10.

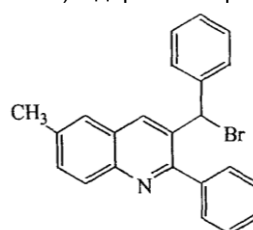
b) Одержання проміжної сполуки 11



Суміш проміжної сполуки 10 (0,0112моль), фенолборонової кислоти (0,034моль),  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (0,0011мл) та 2М розчину  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,056моль) у DME (50мл) перемішують при температурі  $90^\circ\text{C}$ , виливають у  $\text{H}_2\text{O}$  та екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар відокремлюють, сушать (над  $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Залишок (5г) кристалізують з DIPE. Осад відфільтровують та сушать. Вихід: 1г (29%). Цю фракцію очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент:

циклогексан/ $\text{EtOAc}$  90/10, 15-0мкм). Збирають чисті фракції та випарюють. Вихід: 2г проміжної сполуки 11 (58%).

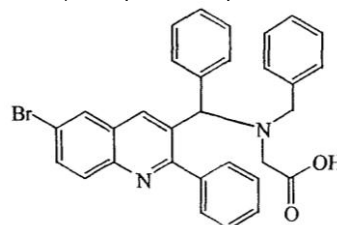
c) Одержання проміжної сполуки 12



Суміш проміжної сполуки 11 (0,0088моль) та NBS (0,0098моль) у 1,2-дихлоретані (50мл) перемішують при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 3 годин, виливають у воду та екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар відокремлюють, сушать (над  $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Вихід: 3,6г проміжної сполуки 12.

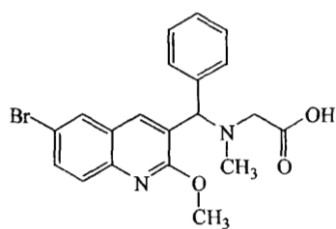
Приклад А6

a) Одержання проміжної сполуки 13



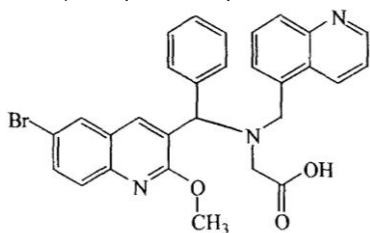
$\text{LiOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  (0,0035моль) додають до суміші кінцевої сполуки 146 (одержують відповідно до В1.а) (0,0018мл) у ТГФ (10мл) та  $\text{H}_2\text{O}$  (10мл). Суміш перемішують протягом ночі при температурі  $60^\circ\text{C}$ . ТГФ випарюють. Додають 3N розчин  $\text{HCl}$ . Осад відфільтровують та сушать. Вихід: 1г проміжної сполуки 13 (100%).

b) Одержання проміжної сполуки 14



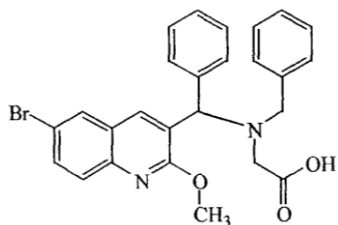
Проміжну сполуку 14 одержують аналогічно способу одержання проміжної сполуки 13, проте як вихідну сполуку використовують кінцеву сполуку 131 (одержують відповідно до B2.a). Вихід: проміжна сполука 14 (86%).

с) Одержання проміжної сполуки 15



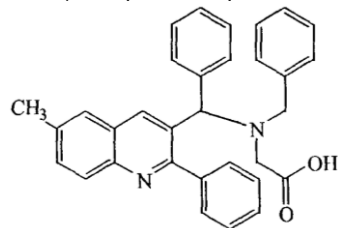
Суміш кінцевої сполуки 145 (одержують відповідно до B2.c) (0,0008моль) та LiOH, H<sub>2</sub>O (0,0026моль) у ТГФ (8мл) та H<sub>2</sub>O (2мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин, а потім перемішують при температурі 60°C протягом 12 годин та виливають у воду. Додають 5N розчин HCl, поки рН не досягне значення 5. Суміш екстрагують CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар відокремлюють, сушать (над MgSO<sub>4</sub>), відфільтровують та розчинник випарюють. Вихід: 0,45г проміжної сполуки 15 (97%).

д) Одержання проміжної сполуки 16



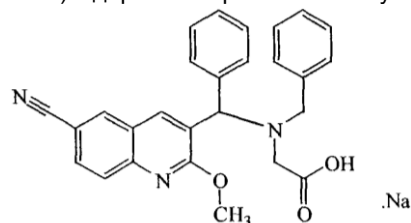
Суміш кінцевої сполуки 137 (одержують відповідно до B2.b) (0,0069моль) та LiOH, H<sub>2</sub>O (0,0143моль) у ТГФ (20мл) та H<sub>2</sub>O (20мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин, а потім перемішують при температурі 60°C протягом 24 годин та виливають у воду. ТГФ випарюють. Залишок розчиняють у суміші H<sub>2</sub>O/3N HCl. Суміш екстрагують CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар відокремлюють, сушать (над MgSO<sub>4</sub>), відфільтровують та розчинник випарюють. Вихід: 3г проміжної сполуки 16 (56%).

е) Одержання проміжної сполуки 17



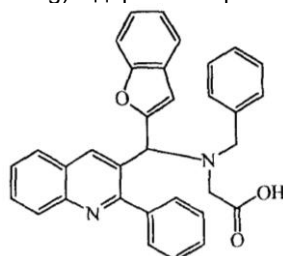
Суміш кінцевої сполуки 150 (одержують відповідно до B1.b) (0,0007моль) та LiOH, H<sub>2</sub>O (0,0023моль) у ТГФ (10мл) та H<sub>2</sub>O (10мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин та виливають у H<sub>2</sub>O. Додають 3N розчин HCl. Суміш екстрагують CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар відокремлюють, сушать (над MgSO<sub>4</sub>), відфільтровують та розчинник випарюють. Вихід: 0,3г проміжної сполуки 17.

ф) Одержання проміжної сполуки 18



Суміш кінцевої сполуки 151 (одержують відповідно до B2.d) (0,0038моль) та LiOH, H<sub>2</sub>O (0,0077моль) у H<sub>2</sub>O (20мл) та ТГФ (20мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 4 днів. Додають H<sub>2</sub>O та EtOAc. Додають 3N розчин NaOH. Органічний шар промивають насиченим розчином NaCl, сушать (над MgSO<sub>4</sub>), відфільтровують та розчинник випарюють. Вихід: 1,6г проміжної сполуки 18 (90%).

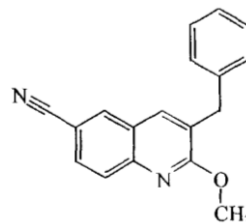
г) Одержання проміжної сполуки 37



Суміш кінцевої сполуки 130 (одержують відповідно до B2.h) (0,0015моль) та LiOH, H<sub>2</sub>O (0,0045моль) у ТГФ (8мл) та H<sub>2</sub>O (8мл) перемішують при температурі 65°C протягом 24 годин, а потім охолоджують до кімнатної температури. Додають 3N розчин HCl. Суміш випарюють насухо. Вихід: 0,85г проміжної сполуки 37 (100%).

Приклад A7

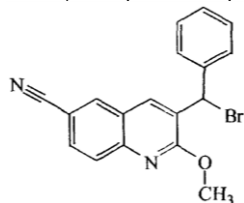
а) Одержання проміжної сполуки 19



Суміш проміжної сполуки 6 (одержують відповідно до A2.c) (0,0076моль) та CuCN (0,028моль) у ДМФА (25мл) перемішують при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 16 годин, потім охолоджують до кімнатної температури та виливають у воду з льодом. Осад відфільтровують, розчиняють у суміші H<sub>2</sub>O/етилендіамін та екстрагують CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар промивають насиченим розчином NaCl, сушать (над MgSO<sub>4</sub>), відфільтровують та розчинник випарюють. Суміш

фільтрують через силікагель (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Фільтрат випарюють насухо. Вихід: 1,1г проміжної сполуки 19 (53%).

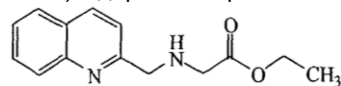
б) Одержання проміжної сполуки 20



Суміш проміжної сполуки 19 (0,0066моль), NBS (0,0066моль) та дибензоїлпероксиду (0,0003моль) у 1,2-дихлорметані (30мл) перемішують при температурі 80°C протягом 3 годин, а потім охолоджують до кімнатної температури. Додають  $\text{H}_2\text{O}$  та  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар промивають  $\text{H}_2\text{O}$ , сушать (над  $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Залишок (3,5г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/ $\text{EtOAc}$  92/8; 15-40мкм). Збирають чисті фракції та розчинник випарюють. Вихід: 1,9г проміжної сполуки 20 (81%).

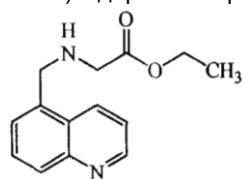
Приклад A8

а) Одержання проміжної сполуки 21



Суміш 2-хінолінкарбоксальдегіду (0,0019моль), гідрохлориду етилового ефіру гліцину (0,002моль) та  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (0,0028моль) у  $\text{CH}_3\text{OH}$  (1мл) та  $\text{CH}_3\text{COOH}$  (20мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин, виливають у  $\text{H}_2\text{O}$  та 10%-ий  $\text{K}_2\text{CO}_3$  та екстрагують сумішшю  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ . Органічний шар відокремлюють, сушать (над  $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Залишок очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  98/2/0,1; 15-40мкм). Збирають дві фракції та розчинник випарюють. Вихід: 1,7г проміжної сполуки 21 (37%).

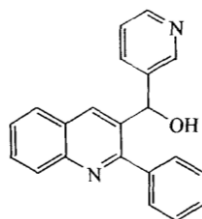
б) Одержання проміжної сполуки 27



Ціаноборгідрид натрію (0,0334моль) додають порціями до суміші 5-хінолінкарбоксальдегіду (0,0223моль), гідрохлориду етилового ефіру гліцину (0,0245моль) в оцтовій кислоті (0,5мл) та метанолі (80мл) при 0°C. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин, а потім виливають у 10%-ий розчин  $\text{K}_2\text{CO}_3$  та екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар сушать над сульфатом магнію, відфільтровують та розчинник випарюють. Залишок очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  97,5/2,5/0,1). Збирають чисті фракції та розчинник випарюють. Вихід: 2,3г проміжної сполуки 27 (43%).

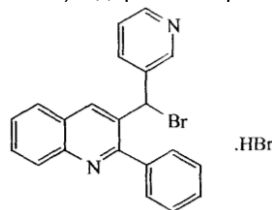
Приклад A9

а) Одержання проміжної сполуки 22



1,6М розчин  $\text{hBuLi}$  у гексані (0,0103моль) в поті азоту додають при температурі -70°C до розчину 3-бромпіридину (0,0103моль) у діетиловому ефірі (20мл). Суміші дають нагрітися до -45°C, а потім знову охолоджують до -70°C. Додають розчин 2-феніл-3-хінолінкарбоксальдегіду (0,0008моль) у ТГФ (20мл). Суміш при перемішуванні протягом 2 годин нагрівають від -70°C до кімнатної температури. Додають  $\text{H}_2\text{O}$ . Суміш екстрагують  $\text{EtOAc}$ . Органічний шар промивають насиченим розчином  $\text{NaCl}$ , сушать (над  $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Залишок розчиняють у діетиловому ефірі. Суміш відфільтровують, промивають діетиловим ефіром та сушать при 50°C у вакуумі. Вихід: 2,1г проміжної сполуки 22 (79%).

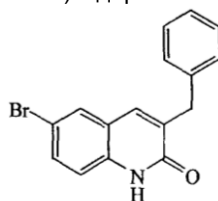
б) Одержання проміжної сполуки 23



Суміш проміжної сполуки 22 (0,0046моль) у  $\text{PBr}_3$  (3мл) та толуолі (45мл) перемішують при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 1 години та 30хв., а потім охолоджують до кімнатної температури. Осад відфільтровують, промивають діетиловим ефіром та сушать при 60°C у вакуумі. Вихід: 2,4г проміжної сполуки 23 (>100%) (температура плавлення: 161°C).

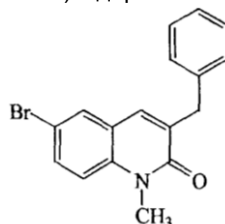
Приклад A10

а) Одержання проміжної сполуки 24



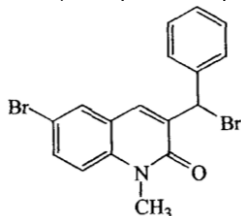
Суміш проміжної сполуки 5 (одержують відповідно до A2.b) (0,009моль) у  $\text{HCl}$  (6N) (50мл) перемішують при кип'ятінні протягом ночі. Осад відфільтровують, промивають  $\text{H}_2\text{O}$ , потім DIPE та сушать. Вихід: 2,8г проміжної сполуки 24.

б) Одержання проміжної сполуки 25



Суміш проміжної сполуки 24 (0,0089моль),  $\text{ICH}_3$  (0,026моль) та BTEAC (0,0044моль) у NaOH (40мл) та ТГФ (30мл) перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш екстрагують EtOAc. Органічний шар відокремлюють, сушать (над  $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Вихід: 1,5г проміжної сполуки 25 (79%).

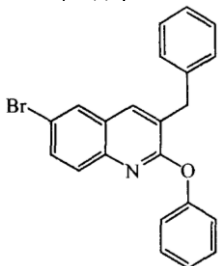
с) Одержання проміжної сполуки 26



Суміш проміжної сполуки 25 (0,0043моль) та NBS (0,0048моль) у 1,2-дихлоретані (25мл) перемішують при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 3 годин та виливають у  $\text{H}_2\text{O}$ . Органічний шар відокремлюють, сушать (над  $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Вихід: 2г проміжної сполуки 26.

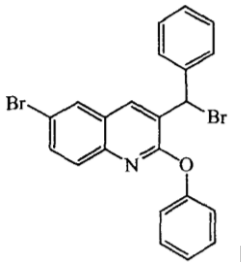
Приклад A11

а) Одержання проміжної сполуки 28



Фенол (0,066моль) додають порціями до суміші 60%-ого NaH (0,069моль) у 1,4-діоксані (200мл) та ДМФА (80мл), а потім додають проміжну сполуку 5 (одержують відповідно до A2.b) (0,033моль), та суспензію нагрівають при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 20 годин. Суміш охолоджують, виливають у 10%-ий розчин  $\text{K}_2\text{CO}_3$  та екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар сушать над сульфатом магнію, відфільтровують та розчинник випарюють. Залишок очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  70/30). Збирають чисті фракції та розчинник випарюють. Вихід: 7,3г проміжної сполуки 28 (57%) (температура плавлення:  $111^\circ\text{C}$ ).

б) Одержання проміжної сполуки 29

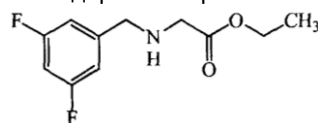


Суміш проміжної сполуки 28 (0,0026моль), NBS (0,0028моль) та дибензоїлпероксиду (0,00005моль) перемішують при температурі  $80^\circ\text{C}$  протягом 3 годин, виливають у  $\text{H}_2\text{O}$  та екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар відокремлюють, сушать (над  $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють.

Вихід: 1,3г проміжної сполуки 29 (100%) (температура плавлення  $110^\circ\text{C}$ ).

Приклад A12

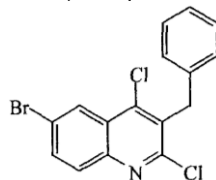
Одержання проміжної сполуки 30



Суміш 3,5-дифторбензиламіну (4,2ммоль), етилхлорацетату (4,2ммоль) та карбонату калію (4,2ммоль) в ацетонітрилі (7мл) перемішують при температурі  $80^\circ\text{C}$  протягом 18 годин. Суміш охолоджують, виливають у  $\text{H}_2\text{O}$  та екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар сушать над сульфатом магнію, відфільтровують та розчинник випарюють. Вихід: 0,58г проміжної сполуки 30 (60%).

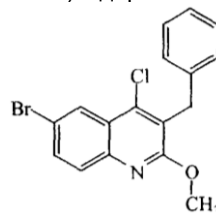
Приклад A13

а) Одержання проміжної сполуки 31



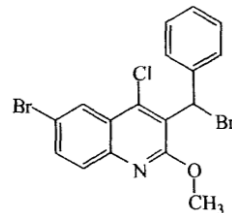
Суміш 4-броманіліну (0,011моль), бензилмалонової кислоти (0,011моль) та оксихлориду фосфору (10мл) нагрівають при температурі  $80^\circ\text{C}$  протягом 5 годин, а потім випарюють насухо. Залишок розчиняють у суміші води та  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , підлужують, екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , сушать над сульфатом магнію, відфільтровують та розчинник випарюють. Вихід: 2,48г проміжної сполуки 31 (62%).

б) Одержання проміжної сполуки 32



Суміш проміжної сполуки 31 (0,011моль) та 30%-ого розчину метоксиду натрію (0,011моль) у MeOH кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 3 годин, а потім охолоджують до кімнатної температури та виливають у воду з льодом. Осад відфільтровують, сушать та очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  70/30). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 1,6г проміжної сполуки 32 (40%).

с) Одержання проміжної сполуки 33

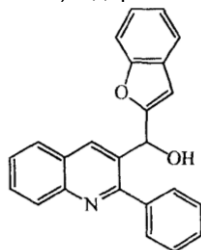


Суміш проміжної сполуки 32 (0,0053моль), NBS (0,0053моль) та дибензоїлпероксиду (0,00002моль) у трифтортолуолі (31мл) перемішують при температурі  $80^\circ\text{C}$  протягом 5 годин та

охолоджують до кімнатної температури. Додають  $\text{H}_2\text{O}$  та  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар промивають водою, сушать (над  $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Залишок (2,68г) кристалізують з діетилового ефіру. Осад відфільтровують та висушують. Вихід: 2,4г проміжної сполуки 33 (85%) (температура плавлення:  $117^\circ\text{C}$ ).

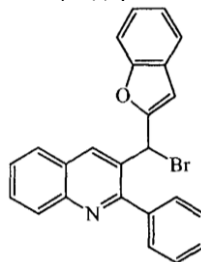
#### Приклад A14

##### а) Одержання проміжної сполуки 35



1,6М розчин  $\text{hBuLi}$  у гексані (0,0257моль) в поті азоту додають при температурі  $-70^\circ\text{C}$  до розчину бензофурану (0,0257моль) у ТГФ (30мл). Суміш перемішують при температурі  $-70^\circ\text{C}$  протягом 3 годин. Додають розчин 2-фенілхінолін-3-карбальдегіду (одержують відповідно до методики, приведеної в заявці на патент США 2004009976 (опублікована 2004), зміст якої включений в даний Корисна модель шляхом посилання) (0,0129моль) у ТГФ (30мл). Суміш перемішують при  $-70^\circ\text{C}$  протягом 3 годин, а потім виливають на лід при  $-20^\circ\text{C}$  та екстрагують  $\text{EtOAc}$ . Органічний шар промивають насиченим водним розчином  $\text{NaCl}$ , сушать (над  $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Залишок кристалізують з діетилового ефіру. Осад відфільтровують. Вихід: 3,75г проміжної сполуки 35 (83%) (температура плавлення:  $184^\circ\text{C}$ ).

##### б) Одержання проміжної сполуки 36

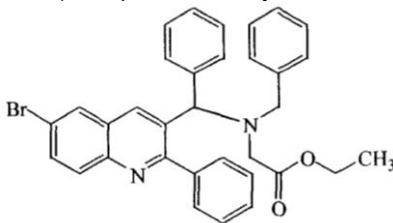


$\text{PBr}_3$  (0,0006моль) додають по краплях при кімнатній температурі до розчину проміжної сполуки 35 (0,0005моль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30хв., а потім випарюють насухо. Вихід: проміжна сполука 36.

#### В. Одержання кінцевих сполук

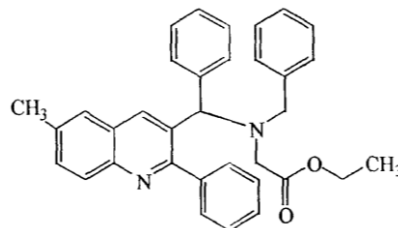
##### Приклад B1

##### а) Одержання сполуки 146



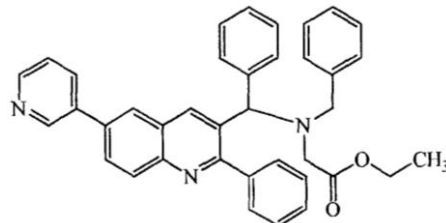
Суміш проміжної сполуки 3 (одержують відповідно до A1.c) (0,0004моль), етилового ефіру N-(фенілметил)гліцину (0,0008моль) та  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,0013моль) у  $\text{CH}_3\text{CN}$  (6мл) перемішують при температурі  $80^\circ\text{C}$  протягом ночі. Додають  $\text{H}_2\text{O}$ . Суміш екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар відокремлюють, сушать (над  $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Залишок (0,3г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на кромасилі (елюент: циклогексан/ $\text{EtOAc}$  90/10; 10мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 0,165г кінцевої сполуки 146 (66%).

##### б) Одержання сполуки 150



Суміш кінцевої сполуки 146 (одержують відповідно до B1.a) (0,0007моль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0,00007моль) та  $(\text{CH}_3)_4\text{Sn}$  (0,0014моль) у толуолі (8мл) перемішують при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 2 годин, виливають у  $\text{H}_2\text{O}$  та екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар відокремлюють, сушать (над  $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Залишок очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/ $\text{EtOAc}$  90/10; 15-40мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 0,109г кінцевої сполуки 150 (31%).

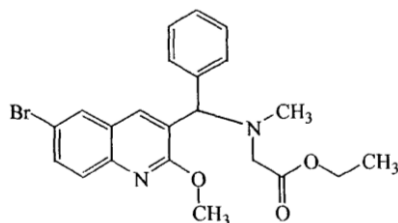
##### с) Одержання сполуки 152



Суміш кінцевої сполуки 146 (одержують відповідно до B1.a) (0,53ммоль),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,053ммоль), циклічного ефіру, утвореного піридинбороною кислотою та 1,3-пропандіолом (0,0016моль), та водною розчином карбонату натрію (2М, 0,0027моль) у диметилгліколі (7мл) перемішують при температурі  $90^\circ\text{C}$  протягом 2 годин, а потім виливають у воду та екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар відокремлюють, сушать (над  $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Залишок очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ : 95/5). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 62мг кінцевої сполуки 152 (21%).

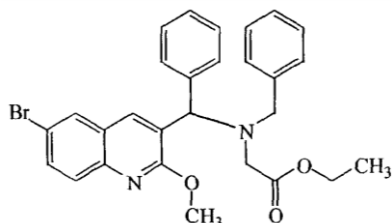
##### Приклад B2

##### а) Одержання сполуки 131



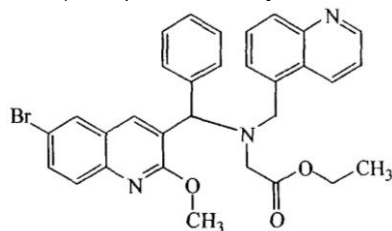
Суміш проміжної сполуки 7 (одержують відповідно до A2.d) (0,24ммоль), гідрохлориду етилового ефіру саркозину (0,24ммоль) та  $K_2CO_3$  (0,24ммоль) у  $CH_3CN$  (5мл) перемішують при температурі  $80^\circ C$  протягом 18 годин. Суміш охолоджують та виливають у воду та екстрагують  $CH_2Cl_2$ . Органічний шар сушать (над  $MgSO_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Залишок кристалізують з діізопропілового ефіру. Осад відфільтровують та сушать. Вихід: кінцева сполука 131 (100%).

b) Одержання сполуки 137



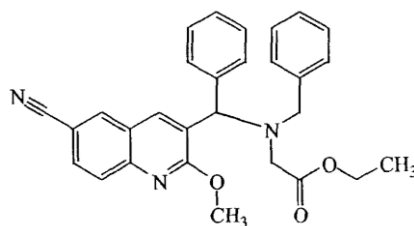
Суміш проміжної сполуки 7 (одержують відповідно до A2.d) (0,004моль), етилового ефіру N-(фенілметил)гліцину (0,0009моль) та  $K_2CO_3$  (0,0014моль) у  $CH_3CN$  (8мл) перемішують при температурі  $80^\circ C$  протягом ночі, виливають у  $H_2O$  та екстрагують  $CH_2Cl_2$ . Органічний шар відокремлюють, сушать (над  $MgSO_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Залишок (0,3г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/ $EtOAc$  90/10; 15-40мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 0,054г кінцевої сполуки 137 (21%).

c) Одержання сполуки 145



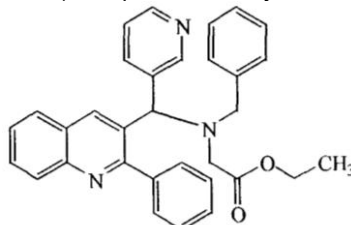
Суміш проміжної сполуки 7 (одержують відповідно до A2.d) (0,0098моль), проміжної сполуки 27 (одержують відповідно до A8.b) (0,0098моль) та  $K_2CO_3$  (0,0108моль) у  $CH_3CN$  (80мл) перемішують при температурі  $80^\circ C$  протягом 12 годин. Розчинник випарюють. Суміш екстрагують  $CH_2Cl_2/H_2O$ . Органічний шар відокремлюють, сушать (над  $MgSO_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Залишок (5,4г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (градієнтне елювання:  $CH_2Cl_2/CH_3OH$  від 98/2 до 99/1; 15-40мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід 0,66г кінцевої сполуки 145 (12%) (температура плавлення:  $96^\circ C$ ).

d) Одержання сполуки 151



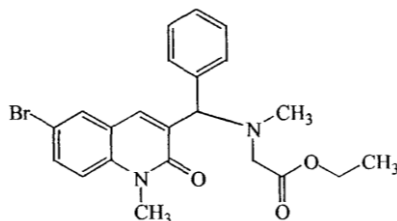
Суміш проміжної сполуки 20 (одержують відповідно до A7.b) (0,0053моль), етилового ефіру N-(фенілметил)гліцину (0,008моль) та  $K_2CO_3$  (0,008моль) у  $CH_3CN$  (20мл) перемішують при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 18 годин, охолоджують до кімнатної температури та виливають у суміш  $H_2O$  та  $EtOAc$ . Органічний шар промивають насиченим розчином  $NaCl$ , сушать (над  $MgSO_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Залишок (3г) кристалізують з діетилового ефіру. Осад відфільтровують та сушать. Вихід: 1,85г кінцевої сполуки 151 (74%) (температура плавлення:  $148^\circ C$ ).

e) Одержання сполуки 129



Розчин проміжної сполуки 23 (одержують відповідно до A9.b) (0,0037моль) в етиловому ефірі N-(фенілметил)гліцину (7мл) перемішують при  $125^\circ C$  протягом 6 годин, потім охолоджують до кімнатної температури, виливають у  $H_2O$  та екстрагують  $EtOAc$ . Органічний шар промивають водою, потім насиченим водним розчином  $NaCl$ , сушать (над  $MgSO_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Вихід: 0,4г. Зазначену фракцію очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/ $EtOAc$  60/40; 15-40мкм). Збирають дві фракції та розчинник випарюють. Вихід: 2,65г фракції 1 та 0,35г фракції 2 (19%). Фракцію 1 розчиняють у суміші  $CH_2Cl_2$ /метилізоціанат полістиролу. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин та фільтрують. Фільтрат випарюють. Вихід: 0,32г кінцевої сполуки 129 (18%).

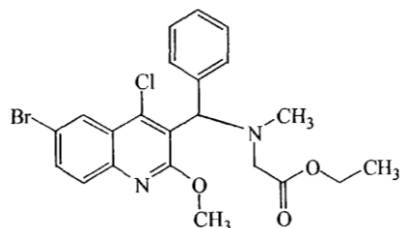
f) Одержання сполуки 153



Суміш проміжної сполуки 26 (одержують відповідно до A10.c) (0,0012моль), гідрохлориду етилового ефіру N-метилгліцину (0,0019моль) та  $K_2CO_3$  (0,0024моль) у  $CH_3CN$  (15мл) перемішують при температурі  $80^\circ C$  протягом 6 годин. Розчинник випарюють насухо. Залишок розчиняють у суміші  $H_2O$  та  $CH_2Cl_2$ . Органічний шар відокремлюють,

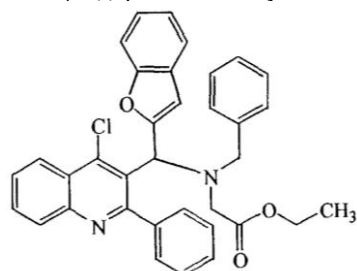
сушать (над  $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Вихід: 0,46г кінцевої сполуки 153.

г) Одержання сполуки 132



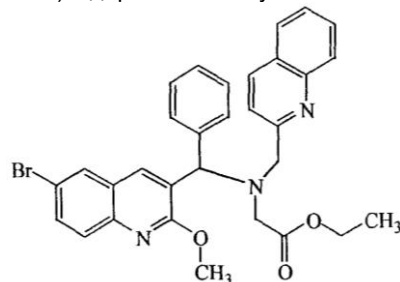
Суміш проміжної сполуки 33 (одержують відповідно до A13.c) (0,0027моль), гідрохлориду етилового ефіру N-метилглїцину (0,0027моль) та  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,004моль) у  $\text{CH}_3\text{CN}$  (12мл) перемішують при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 23 годин. Додають гідрохлорид етилового ефіру N-метилглїцину (1 еквівалент), а потім  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1 еквівалент). Суміш перемішують при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 24 годин, потім охолоджують до кімнатної температури та виливають у суміш  $\text{H}_2\text{O}$  та EtOAc. Органічний шар промивають насиченим розчином NaCl, сушать (над  $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Залишок (1,15г) очищують за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/EtOAc 95/5; 15-40мкм). Збирають необхідні фракції та розчинник випарюють. Вихід: 0,68г кінцевої сполуки 132 (52%).

h) Одержання сполуки 130



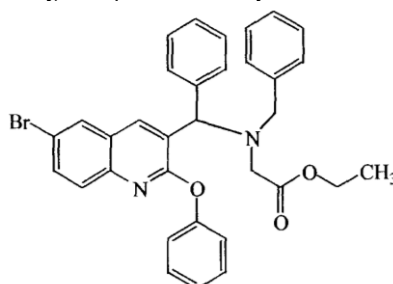
Суміш проміжної сполуки 36 (одержують відповідно до A14.b) (0,0056моль), етилового ефіру N-(фенілметил)глїцину (0,0171моль) та  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,0171моль) у  $\text{CH}_3\text{CN}$  (50мл) перемішують при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 18 годин, потім виливають у  $\text{H}_2\text{O}$  та екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар промивають насиченим розчином NaCl, сушать (над  $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Залишок (5г) очищують за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/EtOAc 90/10). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 0,79г кінцевої сполуки 130 (27%).

i) Одержання сполуки 143



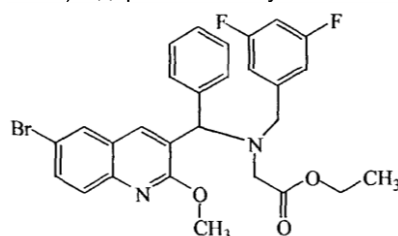
Кінцеву сполуку 143 одержують аналогічно методиці, наведений в B2.c, з проміжної сполуки 21.

j) Одержання сполуки 148



Кінцеву сполуку 148 одержують аналогічно методиці, наведений в B2.c, з проміжної сполуки 29.

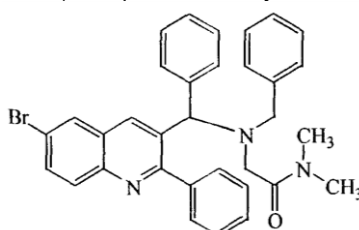
к) Одержання сполуки 141



Кінцеву сполуку 141 одержують аналогічно методиці, наведений в B2.c, з проміжної сполуки 30.

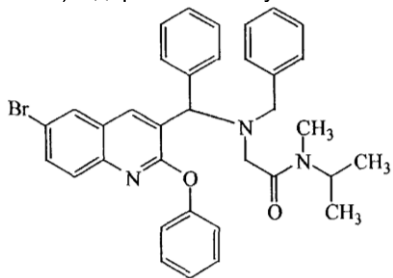
Приклад B3

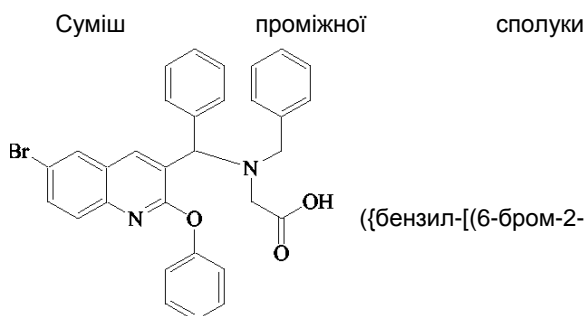
а) Одержання сполуки 53



Суміш проміжної сполуки 13 (одержують відповідно до A6.a) (0,0003моль), диметиламіну (0,0005моль), EDCI (0,0005моль), НОВТ (0,0005моль) та  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,0005моль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /ТГФ (8мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин, виливають у  $\text{H}_2\text{O}$  та екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар відокремлюють, сушать (над  $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Залишок (0,2г) кристалізують з DIPE. Осад відфільтровують та сушать. Вихід: 0,053г кінцевої сполуки 53 (температура плавлення:  $110^\circ\text{C}$ ).

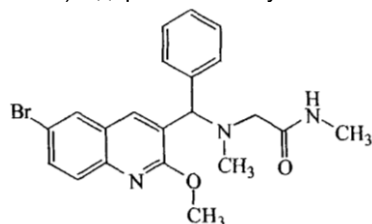
б) Одержання сполуки 30





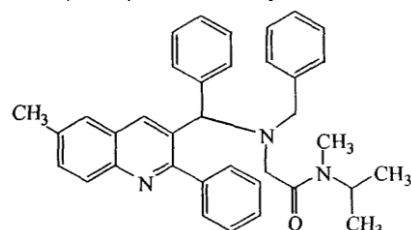
феноксисилолін-3-іл)фенілметил]аміно} оцтової кислоти) (одержують аналогічно методиці, наведеній в А6.с) (0,0002моль), гідрохлориду N-метил-2-пропанаміну (0,0003моль), EDCI (0,0004моль) та НОВТ (0,0004моль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3мл) та ТГФ (3мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин, а потім виливають у  $\text{H}_2\text{O}$  та  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар відокремлюють, сушать (над  $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Залишок (0,25г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на кромасилі (15мм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: кінцева сполука 30 (37%).

с) Одержання сполуки 3



Суміш проміжної сполуки 14 (одержують відповідно до А6.б) (0,0002моль), гідрохлориду метиламіну (0,0002моль), EDCI (0,0003моль) та НОВТ (0,0003моль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2мл), ТГФ (2мл) та триетиламіну (0,1мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин, потім виливають у  $\text{H}_2\text{O}$  та екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар відокремлюють, сушать (над  $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Залишок (0,15г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на кромасилі (елюент: від  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  100 до  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  90/10; 5мм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 0,063г кінцевої сполуки 3 (62%) (температура плавлення:  $190^\circ\text{C}$ ).

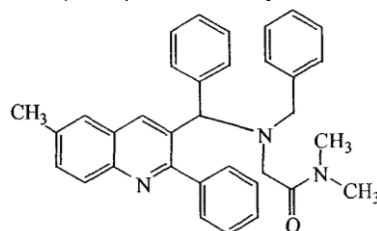
д) Одержання сполуки 41



Суміш проміжної сполуки 17 (одержують відповідно до А6.е) (0,0008моль), N-метил-2-пропанаміну (0,001моль), EDCI (0,0012моль) та НОВТ (0,0012моль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5мл) та ТГФ (5мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин, а потім виливають у  $\text{H}_2\text{O}$  та  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  та перемішують протягом 5хв. Органічний шар відокремлюють, сушать (над  $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Залишок (0,42г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на кромасилі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  99/1; 5мм). Збирають дві фракції та розчинник випарюють. Вихід: 0,14г фракції 1 та 0,064г фракції 2. Фракцію 1 кристалізують із суміші DIPE/діетиловий ефір. Осад відфільтровують та сушать. Вихід: 0,138г кінцевої сполуки 41 (31%) (температура плавлення:  $126^\circ\text{C}$ ).

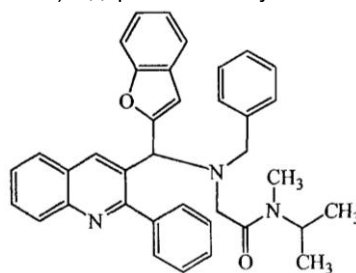
кремлюють, сушать (над  $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Залишок (0,42г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на кромасилі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  99/1; 5мм). Збирають дві фракції та розчинник випарюють. Вихід: 0,14г фракції 1 та 0,064г фракції 2. Фракцію 1 кристалізують із суміші DIPE/діетиловий ефір. Осад відфільтровують та сушать. Вихід: 0,138г кінцевої сполуки 41 (31%) (температура плавлення:  $126^\circ\text{C}$ ).

е) Одержання сполуки 45



Суміш проміжної сполуки 17 (одержують відповідно до А6.е) (0,0002моль), диметиламіну (0,0003моль),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,0004моль), EDCI (0,0003моль) та НОВТ (0,0003моль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2мл) та ТГФ (2мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин, а потім виливають у  $\text{H}_2\text{O}$  та екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар відокремлюють, сушать (над  $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Залишок (0,1г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на кромасилі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  99/1; 10мм). Збирають дві фракції та розчинник випарюють. Вихід: 0,056г фракції А та 0,1г фракції В. Фракцію А розчиняють у діетиловому ефірі. Суміш випарюють. Вихід: 0,055г кінцевої сполуки 45 (52%).

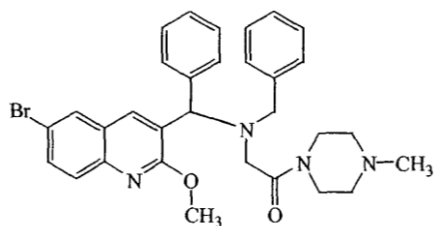
ф) Одержання сполуки 36



Суміш проміжної сполуки 37 (одержують відповідно до А6.г) (0,0004моль), N-метил-2-пропанаміну (0,0004моль), EDCI (0,0006моль) та НОВТ (0,0006моль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5мл) та ТГФ (5мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Додають  $\text{H}_2\text{O}$ . Суміш екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , а потім фільтрують. Органічний шар відокремлюють, сушать (над  $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Залишок (0,12г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на кромасилі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  від 100/0 до 98/2; 5мм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 0,073г кінцевої сполуки 36 (33%).

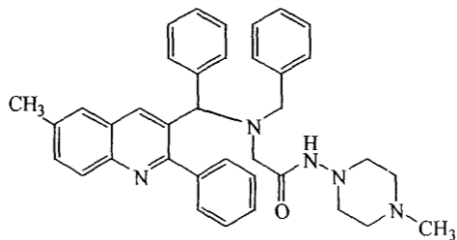
Приклад В4

а) Одержання сполуки 104



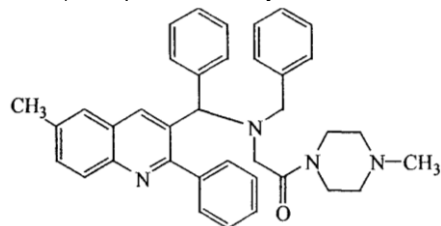
Суміш проміжної сполуки 16 (одержують відповідно до A6.d) (0,0006моль), 1-метилпіперазину (0,0009моль), EDCI (0,0009моль) та НОBT (0,0009моль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8мл) та ТГФ (8мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години, а потім виливають у  $\text{H}_2\text{O}$  та екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар відокремлюють, сушать (над  $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Залишок (0,4г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на кромасилі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  96/4/0,1; 10мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Залишок кристалізують із суміші DIPE/діетиловий ефір. Осад відфільтровують та сушать. Вихід: 0,107г кінцевої сполуки 104 (31%) (температура плавлення:  $152^\circ\text{C}$ ).

б) Одержання сполуки 69



Суміш проміжної сполуки 17 (одержують відповідно до A6.e) (0,0002моль), 4-метилпіперазінамін (0,0002моль), EDCI (0,0003моль) та НОBT (0,0003моль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3мл) та ТГФ (3мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин, а потім випарюють насухо. Залишок розчиняють у EtOH. Осад відфільтровують та сушать. Вихід: 0,3г. Зазначену фракцію очищають за допомогою колоночної хроматографії на кромасилі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  95/5/0,1; 10мкм). Збирають дві фракції та розчинник випарюють. Вихід: 0,082г фракції А (34%) та 0,03г фракції В. Фракцію А очищають за допомогою колоночної хроматографії на кромасилі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  98/2/0,2; 3,5мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 0,05г кінцевої сполуки 69 (21%).

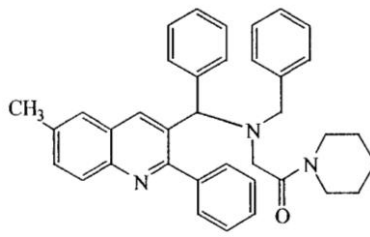
с) Одержання сполуки 72



Суміш проміжної сполуки 17 (одержують відповідно до A6.e) (0,0021моль), N-метилпіперазину (0,0003моль), EDCI (0,0033моль) та НОBT (0,0033моль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2мл) та ТГФ (2мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 12 го-

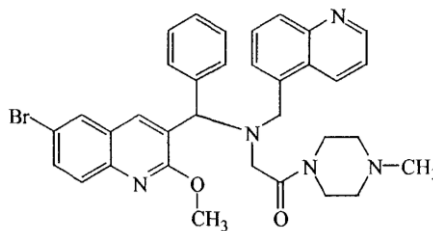
дин, виливають у  $\text{H}_2\text{O}$  та екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар відокремлюють, сушать (над  $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Залишок (0,1г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на кромасилі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  96/4/0,1; 10мкм). Збирають дві фракції та розчинник випарюють. Вихід: 0,06г фракції А та 0,007г фракції В. Фракцію А розчиняють у діетиловому ефірі. Суміш випарюють. Вихід: 0,056г кінцевої сполуки 72 (48,5%).

д) Одержання сполуки 66



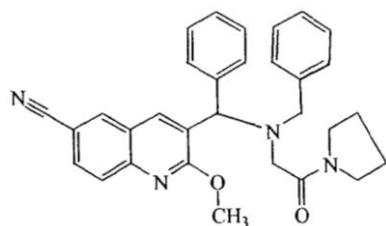
Суміш проміжної сполуки 17 (одержують відповідно до A6.e) (0,0008моль), піперидину (0,001моль), EDCI (0,0012моль) та НОBT (0,0012моль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5мл) та ТГФ (5мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин, виливають у  $\text{H}_2\text{O}$  та екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар відокремлюють, сушать (над  $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Залишок (0,46г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на кромасилі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  99/1; 5мкм). Збирають дві фракції та розчинник випарюють. Вихід: 0,094г фракції А та 0,048г фракції В. Фракцію А кристалізують із суміші DIPE/діетиловий ефір. Осад відфільтровують та сушать. Вихід: 0,094г кінцевої сполуки 66 (21%) (температура плавлення:  $78^\circ\text{C}$ ).

е) Одержання сполуки 114



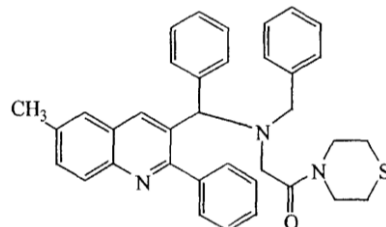
Суміш проміжної сполуки 15 (одержують відповідно до A6.c) (0,0001моль), N-метилпіперазину (0,0002моль), EDCI (0,0002моль) та НОBT (0,0002моль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3мл) та ТГФ (3мл) перемішують при кімнатній температурі упродовж 12 годин, потім виливають у  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар відокремлюють, сушать (над  $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Залишок (0,11г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на кромасилі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  95/5; 5мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Залишок сушать з діетиловим ефіром. Вихід: 0,062г кінцевої сполуки 114 (55%).

ф) Одержання сполуки 122



Суміш проміжної сполуки 18 (одержують відповідно до A6.1) (0,0004моль), піролідину (0,0006моль), EDCI (0,0006моль) та НОВТ (0,0006моль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4мл) та ТГФ (4мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин. Додають  $\text{H}_2\text{O}$  та  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Суміш фільтрують. Фільтрат випарюють. Залишок очищають за допомогою колоночної хроматографії на кромасилі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  95/5; 10мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Залишок (0,14г) кристалізують з діетилового ефіру. Осад відфільтровують та сушать при  $50^\circ\text{C}$  у вакуумі. Вихід: 0,068г кінцевої сполуки 122 (32%) (температура плавлення:  $161^\circ\text{C}$ ).

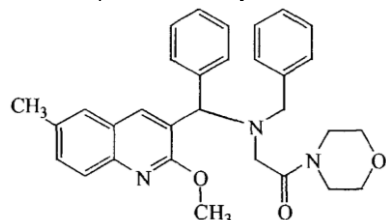
г) Одержання сполуки 70



Суміш проміжної сполуки 17 (одержують відповідно до A6.е) (0,0008моль), тіоморфоліну (0,001моль), EDCI (0,0012моль) та НОВТ (0,0012моль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5мл) та ТГФ (5мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин та виливають у  $\text{H}_2\text{O}$  та  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , потім перемішують протягом 5хв. Органічний шар відокремлюють, сушать (над  $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Залишок (0,48г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на кромасилі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  99/1; 5мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Залишок (0,117г) кристалізують із суміші DIPE/діетиловий ефір. Осад відфільтровують та сушать. Вихід: 0,029г кінцевої сполуки 70 (25%) (температура плавлення:  $144^\circ\text{C}$ ).

Приклад B5

Одержання сполуки 59

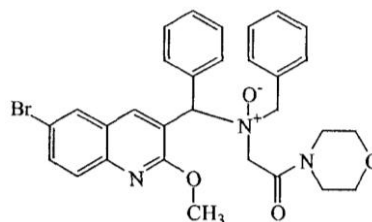


Суміш кінцевої сполуки 105 (одержують аналогічно методиці, наведеній в B4.а) (0,0002моль), метилборонової кислоти (0,0005моль),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,00002моль) та 2М розчину  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,0011моль) у DME (2,9мл) перемішують при температурі  $90^\circ\text{C}$  протягом 6 годин, а потім охолоджують до кімнатної температури. Додають  $\text{H}_2\text{O}$ . Суміш екстрагують

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар відокремлюють, сушать (над  $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють, одержуючи 0,238 г. Зазначену фракцію очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  99/1; 10мкм). Збирають дві фракції та розчинник випарюють. Вихід: 0,08г фракції А та 0,06г фракції В. Фракцію В кристалізують з DIPE. Осад відфільтровують та сушать. Вихід: 0,047г кінцевої сполуки 59 (33%) (температура плавлення:  $126^\circ\text{C}$ ).

Приклад B6

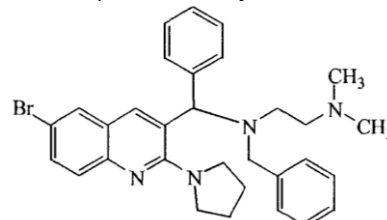
Одержання сполуки 154



3-Хлорбензолнадкарбонову кислоту (0,0005моль) додають при  $5^\circ\text{C}$  до розчину кінцевої сполуки 105 (одержують аналогічно методиці, наведеній в B4.а) (0,0005моль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин, виливають у  $\text{H}_2\text{O}$  та екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар промивають водою, сушать (над  $\text{MgSO}_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Залишок (0,3г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на кромасилі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  від 100/0 до 98/2; 5мкм) Збирають дві фракції та розчинник випарюють. Вихід: 0,07г фракції А та 0,013г кінцевої сполуки 154 (4%).

Приклад B7

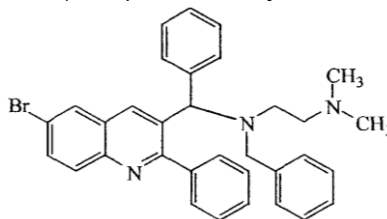
Одержання сполуки 29



Суміш проміжної сполуки 8 (одержують відповідно до A3.а) (0,0002моль) у піролідині (0,5мл) перемішують при температурі  $140^\circ\text{C}$  протягом 12 годин. Залишок очищають за допомогою колоночної хроматографії на кромасилі (елюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  98/2/0,1; 10мкм). Збирають чисті фракції та розчинник випарюють. Залишок розчиняють у діетиловому ефірі та сушать. Вихід: 0,08г кінцевої сполуки 29 (58%).

Приклад B8

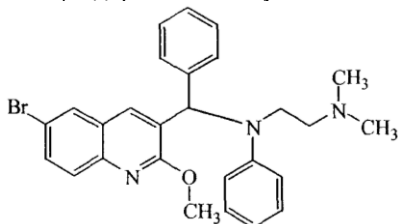
а) Одержання сполуки 51



Суміш проміжної сполуки 3 (одержують відповідно до A1.с) (0,0006моль), N,N-диметил-N'-

(фенілметил)-1,2-етандіаміну (0,0009моль) та  $K_2CO_3$  (0,0009моль) у  $CH_3CN$  (6мл) перемішують протягом ночі при температурі  $80^\circ C$ , потім виливають у  $H_2O$  та екстрагують  $EtOAc$ . Органічний шар відокремлюють, сушать (над  $MgSO_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Залишок (0,44г) очищають за допомогою колон очної хроматографії на силікагелі (елюент:  $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$  98/2/0,5; 20мкм). Збирають чисті фракції та розчинник випарюють. Вихід: 0,17г кінцевої сполуки 51 (47%).

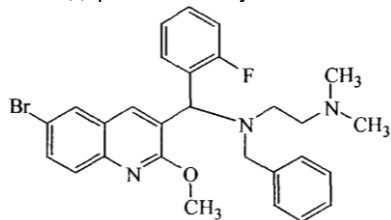
б) Одержання сполуки



Суміш проміжної сполуки 7 (одержують відповідно до A2.d) (0,0012моль),  $N,N$ -диметил- $N'$ -феніл-1,2-етандіаміну (0,0018моль) та  $K_2CO_3$  (0,0018моль) у  $CH_3CN$  (10мл) перемішують протягом ночі при температурі  $80^\circ C$ , потім виливають на лід та екстрагують  $CH_2Cl_2$ . Органічний шар відокремлюють, сушать (над  $MgSO_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Залишок (0,86г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на кромасилі (елюент:  $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$  97/3/0,1; 15-40мкм). Збирають дві фракції та розчинник випарюють. Вихід: 0,64г фракції A та 0,01г фракції B. Фракцію A кристалізують з  $DIPE$ . Осад відфільтровують та сушать. Вихід: 0,03г кінцевої сполуки 18 (температура плавлення:  $120^\circ C$ ).

Приклад B9

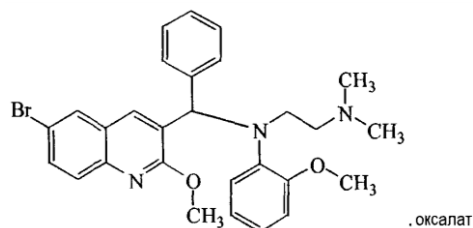
Одержання сполуки 22



$DIAD$  (0,0027моль) при температурі  $0^\circ C$  в поті азоту додають по краплях до суміші проміжної сполуки 34 (одержують відповідно до A4.b) (0,0014моль),  $N,N$ -диметил- $N'$ -(фенілметил)-1,2-етандіаміну (0,0027моль) та  $PPh_3$  (0,0027моль) у  $TGF$  (15мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, виливають у  $H_2O$  та екстрагують  $CH_2Cl_2$ . Органічний шар відокремлюють, сушать (над  $MgSO_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Залишок (2,6г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент:  $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$  97/3/0,1; 15-40мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Залишок (0,086г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на кромасилі (елюент:  $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$  98/2/0,1; 10мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 0,05г кінцевої сполуки 22 (7%).

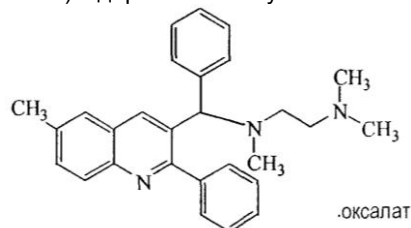
Приклад B10

а) Одержання сполуки 20



Суміш проміжної сполуки 7 (одержують відповідно до A2.d) (0,0013моль) та  $N,N$ -диметил- $N'$ -(2-метоксифеніл)-1,2-етандіаміну (0,0026моль) перемішують при температурі  $90^\circ C$  протягом 2 годин, а потім розчиняють у  $H_2O$  та  $CH_2Cl_2$ . Органічний шар відокремлюють, сушать (над  $MgSO_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Залишок (0,5г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на кромасилі (елюент:  $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$  95/5/0,1; 10мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Залишок (0,084г) розчиняють у  $CH_3COCH_3$  та перетворюють на сіль щавлевої кислоти. Осад відфільтровують та сушать. Вихід: 0,099г кінцевої сполуки 20 (18%) (температура плавлення:  $142^\circ C$ ).

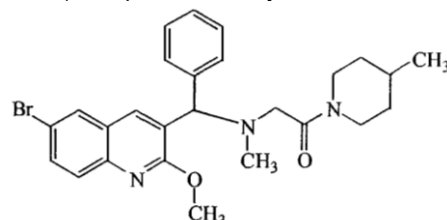
б) Одержання сполуки 37



Суміш проміжної сполуки 12 (одержують відповідно до A5.c) (0,0013моль) та  $N,N,N'$ -триметил-1,2-етандіаміну (0,0026моль) перемішують при температурі  $90^\circ C$  протягом 2 годин, а потім розчиняють у  $HgO$  та  $СЬСЬ$ . Органічний шар відокремлюють, сушать (над  $MgSO_4$ ), відфільтровують та розчинник випарюють. Залишок (0,5г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на кромасилі (елюент:  $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$  95/5/0,1; 10мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Залишок (0,084г) розчиняють у  $CH_3COCH_3$  та перетворюють на сіль щавлевої кислоти. Осад відфільтровують та сушать. Вихід: 0,099г кінцевої сполуки 37 (18%) (температура плавлення:  $142^\circ C$ ).

Приклад B11

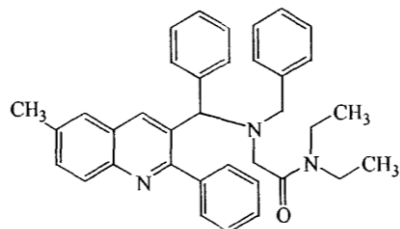
а) Одержання сполуки 83



Суміш проміжної сполуки 14 (одержують відповідно до A6.b) (0,17ммоль), 4-метилпіперидину (0,255ммоль), 1-гідроксибензотриазолу (0,255ммоль) та гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (0,03г, 0,255ммоль) у суміші  $TGF/CH_2Cl_2$  (1:1, 4мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин. Суміш виливають у воду та органічний шар

відокремлюють. Продукт очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (колонка Kromasil 5мкм 250×20мм, від CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:100 до CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH; 90/10). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід кінцева сполука 83 (58%).

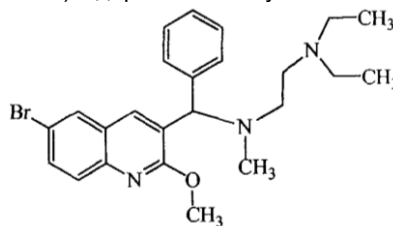
б) Одержання сполуки 47



Суміш проміжної сполуки 17 (одержують відповідно до A6.e) (0,15ммоль), діетиламіну (0,225ммоль), 1-гідроксибензотриазолу (0,225ммоль) та гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіміду (0,255ммоль) у суміші ТГФ/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1, 4мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин. Суміш виливають у воду та органічний шар відокремлюють. Продукт очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (колонка Kromasil 5мкм, 250×20мм, від CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:100 до CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH; 95/5). Чисті фракції збирають та

розчинник випарюють. Вихід, кінцева сполука 47 (44%).

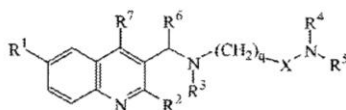
с) Одержання сполуки 2



Суміш проміжної сполуки 7 (одержують відповідно до A2.d) (0,25ммоль), N,N-дітил-N-метилетилендіаміну (0,25ммоль) та карбонату калію (0,25ммоль) в ацетонітрилі (5мл) перемішують при температурі 80°C протягом 18 годин. Суміш виливають у воду та органічний шар відокремлюють. Продукт очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (колонка Kromasil 5мкм, 250×20мм, від CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:100 до CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH; 95/5). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: кінцева сполука 2 (69%).

У таблицях 1-6 наведені сполуки, які одержують аналогічно методикам, наведеним вище в прикладах (приклад №).

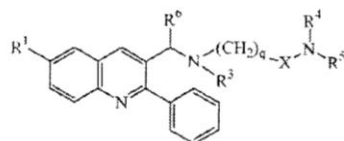
Таблиця 1



Спол. №	Пр. №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>7</sup>	q	X	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Фізичні дані Темп. пл. (°C)
1	B11	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	1	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		
2	B11.c	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	1	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		
3	B3.c	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	1		-H	-CH <sub>3</sub>		190°C
4	B3	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	1		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		
5	B3	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	1		-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		
6	B3	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	1		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		
7	B3	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	1		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CN		
8	B3	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	1		-CH <sub>3</sub>			
9	B3	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	1		-CH <sub>3</sub>			
10	B3	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	1		-CH <sub>3</sub>			

11	B3	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	1		-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		
12	B3	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	1		-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>			
13	B3	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	1		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>		
14	B3	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	1			-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN		
15	B3	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-Cl	1		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		130°C
16	B3	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H	1	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		
17	B11	-Br	-OCH <sub>3</sub>		-H	1	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		
18	B8 b	-Br	-OCH <sub>3</sub>		-H	1	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		120°
19	B3	-Br	-OCH <sub>3</sub>		-H	1		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		192°C
20	B10 a	-Br	-OCH <sub>3</sub>		-H	1	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		оксалат, 148°C
21	B3	-Br	-OCH <sub>3</sub>		-H	1	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		
22	B9	-Br	-OCH <sub>3</sub>		-H	1	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		
23	B3	-Br	-OCH <sub>3</sub>		-H	1		-H	-CH <sub>3</sub>		172°C
24	B3	-Br	-OCH <sub>3</sub>		-H	1		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		66°C
25	B3	-Br	-OCH <sub>3</sub>		-H	1		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		
26	B3	-Br	-OCH <sub>3</sub>		-H	1		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		86°C
27	B3	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	2	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		
28	B3	-Br	-OCH <sub>3</sub>		-H	2	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		
29	B7	-Br			-H	1	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		
30	B3 b	-Br			-H	1		-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		
31	B11	-CN	-OCH <sub>3</sub>		-H	1		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		191°C

Таблиця 2



Спол. №	Пр. №	R¹	R³	q	X	R⁴	R⁵	R⁶	Фізичні дані Темп. пл. (°C)
32	B4	-H		1		-CH₃	-CH₃		86°C
33	B4	-H		1		-CH₃	-CH(CH₃)₂		
34	B3	-H		1		-CH₃	-CH(CH₃)₂		
35	B3	-H		1		-CH₃	-CH₃		
36	B3.f	-H		1		-CH₃	-CH(CH₃)₂		
37	B10.b	-CH₃	-CH₃	1	-CH₂-	-CH₃	-CH₃		оксалат, 142°C
38	B10	-CH₃	-CH₃	1		-H	-CH₃		
39	B10	-CH₃	-CH₃	1		-CH₃	-CH₃		
40	B4	-CH₃		1		-H	-CH₃		
41	B3.d	-CH₃		1		-H	-CH(CH₃)₂		126°C
42	B4	-CH₃		1		-H			
43	B4	-CH₃		1		-H			
44	B4	-CH₃		1		-H			
45	B3.e	-CH₃		1		-CH₃	-CH₃		
46	B3	-CH₃		1		-CH₃	-CH₂CN		
47	B11.b	-CH₃		1		-CH₂CH₃	-CH₂CH₃		
48	B11	-CH₃		1		-CH₂CH₃			

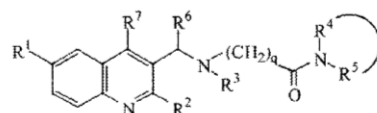
63

94051

64

49	B11	-CH <sub>3</sub>		1		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		
50	B11	-CH <sub>3</sub>		1		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>		
51	B8 a	-Br		1	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		
52	B3	-Br		1		-H	-CH <sub>3</sub>		
53	B3 a	-Br		1		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		110°C

Таблиця 3







































































Спол. №	Пр. №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>7</sup>	q		R <sup>6</sup>	Фізичні дані Темп. пл. (°C)
54	B3	-CH <sub>3</sub>		-CH <sub>3</sub>	-H	1			
55	B3	-H			-H	1			96°C
56	B3	-H			-H	1			
57	B3	-H			-H	1			
58	B3	-H			-H	1			
59	B5	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>		-H	1			126°C
60	B3	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>		-H	2			
61	B4	-CH <sub>3</sub>		-CH <sub>3</sub>	-H	1			
62	B4	-CH <sub>3</sub>		-CH <sub>3</sub>	-H	1			
63	B4	-CH <sub>3</sub>		-CH <sub>3</sub>	-H	1			
64	B4	-CH <sub>3</sub>			-H	1			
65	B4	-CH <sub>3</sub>			-H	1			

65

94051

66
































































66	B4.d	-CH <sub>3</sub>			-H	1			78°C
67	B4	-CH <sub>3</sub>			-H	1			
68	B4	-CH <sub>3</sub>			-H	1			
69	B4.b	-CH <sub>3</sub>			-H	1			
70	B4.g	-CH <sub>3</sub>			-H	1			144°C
71	B4	-CH <sub>3</sub>			-H	1			
72	B4.c	-CH <sub>3</sub>			-H	1			
73	B4	-CH <sub>3</sub>			-H	1			
74	B4	-CH <sub>3</sub>			-H	1			
75	B4	-CH <sub>3</sub>			-H	1			
76	B4	-CH <sub>3</sub>			-H	1			
77	B4	-CH <sub>3</sub>			-H	1			
78	B4	-CH <sub>3</sub>			-H	1			
79	B4	-CH <sub>3</sub>			-H	1			
80	B4	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	1			88°C
81	B4	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	1			
82	B4	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	1			
83	B11.a	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	1			
84	B11	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	1			
85	B11	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	1			

67

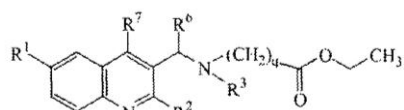
94051

68

86	B11	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	1			
87	B11	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	1			
88	B11	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	1			
89	B11	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	1			138°C
90	B11	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	1			
91	B11	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	1			
92	B11	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	1			
93	B11	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	1			
94	B11	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	1			
95	B11	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	1			
96	B11	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-Cl	1			68°C
97	B11	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-Cl	1			
98	B11	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H	1			
99	B11	-Br	-OCH <sub>3</sub>		-H	1			195°C
100	B11	-Br	-OCH <sub>3</sub>		-H	1			208°C
101	B11	-Br	-OCH <sub>3</sub>		-H	1			
102	B11	-Br	-OCH <sub>3</sub>		-H	1			138°C
103	B11	-Br	-OCH <sub>3</sub>		-H	1			142°C
104	B4 a	-Br	-OCH <sub>3</sub>		-H	1			152°C
105	B4	-Br	-OCH <sub>3</sub>		-H	1			160°C
106	B4	-Br	-OCH <sub>3</sub>		-H	1			168°C
107	B4	-Br	-OCH <sub>3</sub>		-H	1			136°C

108	B4	-Br	-OCH <sub>3</sub>		-H	1			90°C
109	B4	-Br	-OCH <sub>3</sub>		-H	1			198°C
110	B4	-Br	-OCH <sub>3</sub>		-H	1			156°C
111	B4	-Br	-OCH <sub>3</sub>		-H	1			
112	B4	-Br	-OCH <sub>3</sub>		-H	1			126°C
113	B4	-Br	-OCH <sub>3</sub>		-H	1			
114	B4.e	-Br	-OCH <sub>3</sub>		-H	1			
115	B4	-Br	-OCH <sub>3</sub>		-H	1			
116	B4	-Br	-OCH <sub>3</sub>		-H	1			
117	B4	-Br	-OCH <sub>3</sub>		-H	1			
118	B4	-Br	-OCH <sub>3</sub>		-H	1			
119	B4	-Br	-OCH <sub>3</sub>		-H	1			
120	B4	-Br	-OCH <sub>3</sub>		-H	2			
121	B4	-Br			-H	1			
122	B4 f	-CN	-OCH <sub>3</sub>		-H	1			161°C
123	B4	-CN	-OCH <sub>3</sub>		-H	1			158°C
124	B4	-CN	-OCH <sub>3</sub>		-H	1			140°C
125	B4	-CN	-OCH <sub>3</sub>		-H	1			193°C
126	B4	-H			-H	1			
127	B4	-H			-H	1			

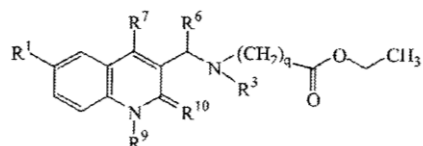
Таблиця 4



Спол. №	Пр. №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	q	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	Фізичні дані Темп. пл. (°C)
128	B2	-H			1		-H	
129	B2.e	-H			1		-H	
130	B2.h	-H			1		-H	
131	B2.a	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	1		-H	
132	B2.g	-Br	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	1		-Cl	
133	B2	-Br	-OCH <sub>3</sub>		1		-H	
134	B2	-Br	-OCH <sub>3</sub>		1		-H	
135	B2	-Br	-OCH <sub>3</sub>		1		-H	98°C
136	B2	-Br	-OCH <sub>3</sub>		1		-H	120°C
137	B2.b	-Br	-OCH <sub>3</sub>		1		-H	
138	B2	-Br	-OCH <sub>3</sub>		1		-H	
139	B2	-Br	-OCH <sub>3</sub>		1		-H	
140	B2	-Br	-OCH <sub>3</sub>		1		-H	
141	B2.k	-Br	-OCH <sub>3</sub>		1		-H	
142	B2	-Br	-OCH <sub>3</sub>		1		-H	
143	B2.i	-Br	-OCH <sub>3</sub>		1		-H	220°C

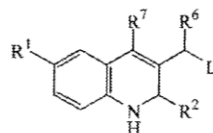
144	B2	-Br	-OCH <sub>3</sub>		1		-H	128°C
145	B2 c	-Br	-OCH <sub>3</sub>		1		-H	96°C
146	B1.a	-Br			1		-H	
147	B1	-Br			2		-H	
148	B2.j	-Br			1		-H	
149	B1	-CH <sub>3</sub>		-CH <sub>3</sub>	1		-H	
150	B1 b	-CH <sub>3</sub>			1		-H	
151	B2 d	-CN	-OCH <sub>3</sub>		1		-H	148°C
152	B1 c				1		-H	

Таблиця 5



Спол. №	Пр. №	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	q	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>9</sup>	R <sup>10</sup>	Фізичні дані Темп. пл. (°C)
153	B2 f	-Br	-CH <sub>3</sub>	1		-H	-CH <sub>3</sub>	0	

Таблиця 6



Спол. №	Пр. №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	L	Фізичні дані Темп. пл. (°C)
154	B6	-Br	-OCH <sub>3</sub>		-H		

## С. Аналітичні дані

Для ряду сполук визначають або значення температур плавлення, або одержують дані РХ/МС.

## 1. Температури плавлення

Якщо можливо, то значення температур плавлення (або діапазони) визначають з банку даних Leica VMHB Koffler. Величини температур плавлення не скоректовані.

## 2. Умови проведення РХ/МС

## Спосіб 1:

РХ/МС проводять (іонізація електророзпиленням в режимі реєстрації позитивних іонів, режим сканування від 100 до 900 а.о.м.) на колонці Kromasil C18 (Interchim, Montluçon, FR) 5мкм, 4,6×150мм. Швидкість потоку 1мл/хв. Дві рухливі фази (рухлива фаза А: 30% 6,5мм ацетату амонію + 40% ацетонітрилу +30% мурашиної кислоти (2мл/л); рухлива фаза В: 100% ацетонітрилу) застосовують для проведення елюювання з градієнтом від 100% А протягом 1хв. до 100% В протягом 4хв., від 100% В протягом 5хв. до 100% А протягом 3хв. та знову повторного зрівноважування з використанням 100% А протягом 2хв.

## Спосіб 2:

РХ/МС проводять (іонізація електророзпиленням в режимі реєстрації як позитивних, так і негативних іонів (імпульсний режим)) на колонці Kromasil C18 (Interchim, Montluçon, FR) 3,5мкм, 4,6×100мм. Швидкість потоку 0,8мл/хв. Дві рухливі фази (рухлива фаза А: 35% 6,5мм ацетату амонію +30% ацетонітрилу +35% мурашиної кислоти (2мл/л); рухлива фаза В: 100% ацетонітрилу) застосовують для проведення елюювання з градієнтом від 100% А протягом 1хв. до 100% В протягом 4хв., від 100% В зі швидкістю потоку 1,2мл/хв. протягом 4хв. до 100% А зі швидкістю потоку 0,8мл/хв. протягом 3хв. та повторного зрівноважування з використанням 100% А протягом 1,5хв.

## Спосіб 3:

РХ/МС проводять (іонізація електророзпиленням в режимі реєстрації як позитивних, так і негативних іонів (імпульсний режим), режим сканування від 100 до 1000а.о.м.) на колонці Sunfire C18 (Waters, Millford, USA) 3,5мкм, 4,6×100мм). Швидкість потоку 0,8мл/хв. Дві рухливі фази (рухлива фаза А: 35% 6,5мм ацетату амонію +30% ацетонітрилу +35% мурашиної кислоти (2мл/л); рухлива фаза В: 100% ацетонітрилу) застосовують для проведення елюювання з градієнтом від 100% А протягом 1хв. до 100% В протягом 4хв., від 100% В зі швидкістю потоку 1,2мл/хв. протягом 4хв. до 100% А зі швидкістю потоку 0,8мл/хв. протягом 3хв. та повторного зрівноважування з використанням 100% А протягом 1,5хв.

## Спосіб 4:

РХ/МС проводять (іонізація електророзпиленням в режимі реєстрації позитивних іонів, режим сканування від 100 до 900а.о.м.) на колонці Xterra MS C18 (Waters, Millford, USA) 5мкм, 3,9×150мм). Швидкість потоку 1мл/хв. Дві рухливі фази (рухлива фаза А: 85% 6,5мм ацетату амонію +15% ацетонітрилу; рухлива фаза В: 20% 6,5мм ацетату амонію +80% ацетонітрилу) застосовують для проведення елюювання з градієнтом від 100% А протягом 3хв. до 100% В протягом 5хв., від 100% В протягом 6хв. до 100% А протягом 3хв. та повторного зрівноважування з використанням 100% А протягом 3хв.

Таблиця 7

Основний пік РХ/МС

Сполука №	Основний пік	Спосіб РХ/МС
-----------	--------------	--------------

	РХ/МС (МН <sup>+</sup> )	
1	428	1
2	456	2
4	442	1
5	470	1
6	484	1
7	467	1
8	499	1
9	513	1
10	518	1
11	470	1
12	533	1
13	530	1
14	558	1
16	470	1
17	484	4
21	504	1
22	522	1
25	569	1
27	442	2
28	513	2
29	543	1
30	608	1
33	514	2
34	515	1
35	526	1
36	554	1
38	410	1
39	424	1
40	486	1
42	526	1
43	554	1
44	557	1
45	500	1
46	525	1
47	528	1
48	590	1
49	556	1
50	588	1
51	550	1
52	550	4
54	450	1
56	545	1
57	552	1
58	584	1
60	510	1
61	482	1
62	479	1
63	466	1
64	526	1
65	544	1
67	554	1
68	542	1
69	286	3
71	570	1
72	555	1
73	574	1
74	588	1
75	618	1
76	619	1
77	614	1
78	631	1

79	630	1
81	486	1
82	482	1
83	496	1
84	511	1
85	480	1
86	484	1
87	512	1
88	500	1
90	572	1
91	573	1
92	561	1
93	235	1
94	556	1
95	516	1
97	536	1
98	512	1
101	550	1
111	561	1
113	627	1
114	624	1
115	627	1
116	611	1
117	627	1
118	611	1
119	334	1
120	574	1
121	620	1
126	526	1
127	544	1
128	487	1
129	488	1
130	527	1
131	443	1
132	477	1
133	471	1
134	485	1
137	519	1
138	520	1
139	520	1
140	520	1
141	555	1
142	555	1
146	565	1
147	533	1
148	581	1
149	425	1
150	501	1
152	564	1
153	443	1
154	576	1

#### D. Фармакологічні приклади

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

На стерильні пластмасові 96-лункові планшети для мікротитрування з плоским дном поміщають 100мкл живильного середовища Middlebrook (1×). Потім додають основні розчини (10× кінцева концентрація) сполук у кількості 25мкл у серії дублюючих лунок у колонці 2 для того, щоб оцінити вплив сполук на ріст бактерій. Серії п'ятикратних розведень проводять безпосередньо на планше-

тах для мікротитрування в колонках з 2 по 11 за допомогою виконаного за замовленням робототехнічного комплексу (Zymark Corp., Hopkinton, MA). Наконечники піпеток змінюють через кожні 3 розведення для того, щоб звести до мінімуму помилки піпеток з високогідрофобними сполуками. На кожному планшеті є необроблені контрольні зразки з інокулятом (колонка 1) та без інокулята (колонка 12). У ряди з А по Н, за винятком колонки 12, додають приблизно по 5000 колонієутворюючих одиниць (CFU) *Mycobacterium tuberculosis* (штам H37RV) на лунку в живильному середовищі Middlebrook (1×) об'ємом 100мкл. Такий же об'єм живильного середовища без інокулята додають у колонку 12 рядів з А по Н. Культури інкубують при температурі 37°C протягом 7 днів у вологій атмосфері (інкубатор з відкритим повітряним клапаном та безперервною вентиляцією). За день до закінчення інкубації, тобто через 6 днів після інокування, в усі лунки додають резазурин (1:5) у кількості 20мкл та планшети інкубують ще протягом 24 годин при температурі 37°C. На 7-й день ріст бактерій кількісно оцінюють флуориметрично.

Дані флуоресценції одержують за допомогою флуориметра з комп'ютерним керуванням (Spectramax Gemini EM, Molecular Devices) при довжині хвилі зсуву 530нм та довжині хвилі емісії 590нм. Відсоток інгібування росту, що досягається для тестових сполук, розраховують за стандартними методиками та виражають у вигляді величин  $PI_{C50}$ . Результати представлені в таблиці 8

D.2. Спосіб тестування *in vitro* антибактеріальної активності сполук проти штаму *M. Smegmatis* ATCC607

На стерильні пластмасові 96-лункові планшети для мікротитрування з плоским дном поміщають 180мкл стерильної деіонізованої води, доповненої 0,25% BSA. Потім додають основні розчини (7,8× кінцева концентрація) сполук у кількості 45мкл у серії дублюючих лунок у колонці 2 для того, щоб оцінити вплив сполук на ріст бактерій. Серії п'ятикратних розведень (45мкл у 180мкл) проводять безпосередньо на планшетах для мікротитрування в колонках з 2 по 11 за допомогою виконаного за замовленням робототехнічного комплексу (Zymark Corp., Hopkinton, MA). Наконечники піпеток змінюють через кожні 3 розведення для того, щоб звести до мінімуму помилки піпеток з високогідрофобними сполуками. На кожному планшеті є необроблені контрольні зразки з інокулятом (колонка 1) та без інокулята (колонка 12). У ряди з А по Н, за винятком колонки 12, додають приблизно по 250 CFU на лунку інокулята бактерій об'ємом 100мкл в 2,8× живильному середовищі Мюлера-Хінтона. Такий же об'єм живильного середовища без інокулята додають у колонку 12 рядів з А по Н. Культури інкубують при температурі 37°C протягом 48 годин у вологій атмосфері, що містить 5% CO<sub>2</sub> (інкубатор з відкритим повітряним клапаном та безперервною вентиляцією). Після закінчення інкубування, тобто через два дні після інокування ріст бактерій кількісно оцінюють флуориметрично. З цією метою в усі лунки додають Alamar Blue (10×) у кількості 20мкл та планшети інкубують ще 2 години при температурі 50°C.

Дані флуоресценції одержують за допомогою флуориметра з комп'ютерним керуванням (Citofluor, Biosearch) при довжині хвилі зсуву 530нм та довжині хвилі емісії 590нм (коефіцієнт підсилення 30). Відсоток інгібування росту, що досягається для тестових сполук, розраховують за стандартними методиками та виражають у вигляді величин  $PI_{C_{50}}$ . Результати представлені в таблиці 8.

Таблиця 8

Результати скринінга in vitro сполук за даним винаходом для M. smegmatis ( $PI_{C_{50}}$ ) та M. tuberculosis ( $PI_{C_{50}}$ )

Сполука №	M. smegmatis $PI_{C_{50}}$	M. tuberculosis $PI_{C_{50}}$
21	5,8	5,1
1	5,1	
18	5,7	
2	5,7	
27	5,5	
131	6,0	4,5
28	5,1	-
146	6,3	4,3
51	6	5,1
150	6,4	4,4
152	5,6	-
53	6,5	4,7
4	5,1	
86	4,9	
80	5,1	
89	5	-
88	4,9	4,05
3	4,05	<4
52	5,8	-
122	4,2	
123	5,2	
82	4,4	
11	5,1	-
5	5,1	
14	5,2	-
7	4,9	-
8	5,1	
85	5,1	
6	5,1	
124	5,05	
91	4,1	
84	5,1	
13	4,6	
83	5,6	
95	4,9	
10	4,7	
12	5,1	
81	5	
87	5,1	
92	5,1	
9	5	
133	5,7	4,4
16	4,4	
17	5,3	
15	4,8	

96	5,2	
97	4,4	4,2
24	5,1	-
105	6,0	
104	5,8	
106	6,4	<4
103	4,5	
32	5,7	
55	6,0	4,3
98	5,3	
111	5,8	
139	4,3	
107	5,8	-
54	5,0	-
61	5,1	
62	5,1	
63	5,1	
39	4,5	
38	4,5	
154	5,4	-
108	5,9	4,0
64	6,5	5,0
68	6,5	5,1
113	4,5	-
115	4,8	
114	4,7	
116	5,3	
25	5,4	
20	5,9	
117	4,3	
118	5,6	
26	5,7	
119	5,5	
101	4,9	
59	5,8	
110	5,2	-
145	4,5	
136	4,4	
37	4,7	
120	5,6	
22	5,8	
102	5,8	
60	5,3	-
74	5,2	5,0
66	5,6	4,4
41	7,0	5,2
46	5,8	5,0
75	4,0	5,4
49	5,2	4,6
77	4,0	-
78	4,0	6,05
79	4,0	5,7
67	6,0	5,7
73	4,0	4,5
65	6,5	5,0
71	5,7	5,1
76	4,0	5,0
70	6,6	5,5
47	6,5	5,2
48	4,0	4,1
50	5,8	-
40	5,6	

72	5,8	
45	6,0	5,0
112	5,8	
30	6,2	
33	6,5	
127	6,5	
126	6,4	-
42	5,8	
44	5,1	
43	5,2	-
34	5,8	
56	5,8	
129	5,8	
36	6,5	-
58	6,1	
35	5,6	
57	5,9	
69	5,8	-

D.3. Спосіб тестування *in vitro* антибактеріальної активності сполук проти різних штамів бактерій, відмінних від мікобактерій

Підготовка суспензії бактерій для аналізу на чутливість

Бактерії, що використовують у даному дослідженні, вирощують при температурі 37°C протягом ночі в колбах, що містять 100мл живильного середовища Мюлера-Хінтона (Becton Dickinson - № кат. 275730) у стерильній деіонізованій воді при струшуванні. Вихідні розчини (0,5мл на пробірку) зберігають до використання при температурі -70°C. Титрування бактерій проводять на планшетах для мікро титрування з метою визначення значення TCID<sub>50</sub>, де TCID<sub>50</sub> являє собою величину розведення, що надає 50%-ий ріст бактерій у інокульованих культурах.

В загальному випадку для проведення аналізу на чутливість використовують рівень інокулята, приблизно рівний 100 TCID<sub>50</sub>.

Аналіз антибактеріальної чутливості: визначення значень IC<sub>90</sub>

Аналіз на планшетах для мікротитрування

На стерильні пластмасові 96-лункові планшети для мікротитрування з плоским дном поміщають 180мкл стерильної деіонізованої води, доповненої 0,25% BSA. Потім додають вихідні розчини (7,8×кінцева концентрація) сполук у кількості 45мкл в колонку 2. Серії п'ятикратних розведень (45мкл у 180мкл) проводять безпосередньо на планшетах для мікротитрування в колонках з 2 по 11. На кожному планшеті є необроблені контрольні зразки з інокулятом (колонка 1) та без інокулята (колонка 12). У ряди з А по Н, за винятком колонки 12, у залежності від типу бактерій додають приблизно від 10 до 60 CFU інокулята бактерій (100 TCID<sub>50</sub>) на лунку в об'ємі 100мкл 2,8×живильному середовищі Мюлера-Хінтона. Такий же об'єм живильного середовища без інокулята додають у колонку 12 рядів з А по Н. Культури інкубують при температурі 37°C протягом 24 годин в нормальній атмосфері (інкубатор з відкритим повітряним клапаном та безперервною вентиляцією). Після закінчення інкубування, тобто через день після інокуляції, ріст бактерій кількісно оцінюють

флуориметрично. З цієї метою в усі лунки через 3 години після інокуляції додають резазурин (0,6мг/мл) у кількості 20мкл, та планшети повторно інкубують протягом ночі. Зміна кольору з блакитного на рожевий вказує на ріст бактерій. Дані флуоресценції одержують за допомогою флуориметра з комп'ютерним керуванням (Citofluor, Biosearch) при довжині хвилі зсуву 530нм та довжині хвилі емісії 590нм. Відсоток інгібування росту, що досягається для тестових сполук, розраховують за стандартними методиками. Величини IC<sub>90</sub> (виражені в мкг/мл) визначають як концентрацію 90%-ого інгібування росту бактерій. Результати представлені в таблиці 9.

Спосіб розведення агару

Величини MIC<sub>99</sub> (мінімальна концентрація для одержання 99%-ого інгібування росту бактерій) можуть бути визначені за допомогою стандартного способу розведення агару у відповідності зі 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 бактериостатична активність сполук може бути визначена за допомогою аналізу за часом загибелі із застосуванням методу мікро-розведення живильного середовища (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)). При проведенні аналізу за часом загибелі для *Staphylococcus aureus* та стійкого до метициліну *S. aureus* (MRSA) вихідні інокуляти являють собою *S. aureus* та MRSA з концентрацією 10<sup>6</sup> CFU/мл у живильному середовищі Мюлера-Хінтона. Антибактеріальні сполуки за даним винаходом використовують у концентраціях, що знаходяться в діапазоні від 0,1 до 10 величини MIC (тобто значення IC<sub>90</sub>, що визначають в аналізі на мікропланшетах). Лунки, в які не додають антибактеріальний засіб, є контрольними для визначення росту культур. Планшети, що містять мікроорганізми та тестові сполуки, інкубують при температурі 37°C. Через 0, 4, 24 та 48 годин інкубування зразки виймають для визначення кількості життєздатних мікроорганізмів серійним розведенням (від 10<sup>-1</sup> до 10<sup>-6</sup>) у стерильному PBS та висівання (200мкл) в агар Мюлера-Хінтона. Планшети інкубують при температурі 37°C протягом 24 годин та визначають кількість колоній. Криві загибелі бактерій можна побудувати шляхом нанесення на графік значень log<sub>10</sub>CFU на мілілітр в залежності від часу. Бактеріальний ефект звичайно визначають як 3-log<sub>10</sub> зниження величини CFU/мл у порівнянні з необробленим інокулятом. Можливий ефект переносу ліків усувають за допомогою серії розведень та підрахунку колоній при найбільшому розведенні, що використовують при посіві на планшет.

Визначення клітинних рівнів АТФ

Для визначення зміни загальної клітинної концентрації АТФ °Са допомогою набору реагентів ATP bioluminescence Kit, Roche) аналізи проводять шляхом вирощування штаму культури *S. aureus*

0,6мл суспензії бактерій із пробірок із герметичними кришками та додають у нові пробірки Епендорфа об'ємом 2мл. Додають 0,6мл реагенту для лізису клітин (набір фірми Roche), енергійно перемішують та інкубують протягом 5хв. при кімнатній температурі. Охолоджують на льоді. Нагрівають люмінометр до температури 30°C (Luminoskan Ascent Labsystems з інжектором). Заповнюють один ряд (=6 лунок) зразками в кількості 100мкл. За допомогою системи інжекції в кожну лунку додають 100мкл реагенту люциферизи. Визначають величину люмінесценції протягом 1с.

Таблиця 9

Значення IC<sub>90</sub> (мкг/мл), отримані в аналізі на планшетах для мікротитрування

[illegible]

114		62,5		12,5	49,6		15,7			12,5		12,5	
20		15,7		15,7	15,7		12,5	15,7	12,5			14,0	14,0
59		12,4											
120		14,4											
22	41,5	52,2	41,5	10,4	8,3	13,1					8,3	10,4	
102		13,8											
74		14,8											
66		13,6											
41		13,3											
65		13,7											
70		14,0		14,0	14,0								
72	8,8	55,5			11,1		13,9			11,1	11,1	11,1	
112												14,1	
34												51,5	
69												9,0	

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

(ATCC6305); SPY 8668 являє собою *Streptococcus pyogenes* (ATCC8668); STA 43300 являє собою *Staphylococcus aureus* (ATCC43300); STA 25923 являє собою *Staphylococcus aureus* (ATCC25923); STA 29213 являє собою *Staphylococcus aureus* (ATCC29213); STA RMETH являє собою стійкий до метициліну *Staphylococcus aureus* (MRSA) (донорський штам з Антверпенського університету). ATCC являє собою Американську колекцію тканинних культур.