



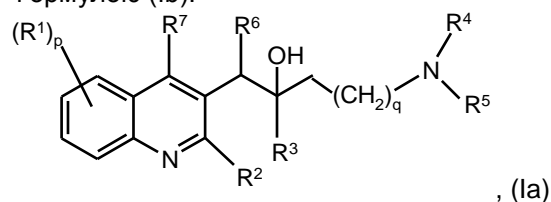
УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **100972** (13) **C2**
(51) МПК**C07D 215/14** (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2009 04716	(72) Винахідник(и): Жильмон Жером Еміль Жорж (FR), Ланкуа Давід Франсис Ален (FR), Доранж Ісмет (FR/SE), Андрієс Конраад Йозеф Лодевік Марсель (BE), Кул Аніл (IN/BE)
(22) Дата подання заявки: 04.12.2007	(73) Власник(и): ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium (BE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.02.2013	(74) Представник: Пригоф Сергій Олександрович, реєстр. №213
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 06125499.1	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2005/117875 A, 15.12.2005 WO 2004/011436 A, 05.02.2004
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 06.12.2006	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 12.10.2009, Бюл.№ 19	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.02.2013, Бюл.№ 4	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/EP2007/063313, 04.12.2007	

(54) АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ПОХІДНІ ХІНОЛІНУ**(57) Реферат:**

Даний винахід стосується нових заміщених похідних хіноліну за загальною Формулою (Ia) або Формулою (Ib):



UA 100972 C2



Заявлені сполуки корисні при лікуванні бактеріальної інфекції.

Також заявляється композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій і, як активний інгредієнт, терапевтично ефективну кількість заявлених сполук, застосування заявлених сполук або композицій для виробництва лікарського засобу для лікування бактеріальної інфекції та спосіб одержання заявлених сполук.

ОПИС

Даний винахід відноситься до нових заміщених похідних хіноліну, які застосовують для лікування захворювань, які викликані бактеріями включаючи, але не обмежуючись ними, захворювання, обумовлені патогенними мікобактеріями, такими як *Mycobacterium tuberculosis*,
 5 *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium* і *M. marinum*, або патогенними стафілококами або стрептококами.

ПЕРЕДУМОВИ СТВОРЕННЯ ВИНАХОДУ

Mycobacterium tuberculosis є збудником туберкульозу (ТВ), важкої і потенційно смертельної інфекції, поширеної по всьому світу. Оцінки Всесвітньої Організації Охорони здоров'я вказують, що щороку туберкульозом заражаються більше 8 мільйонів чоловік і 2 мільйони чоловік щорік
 10 вмирають від туберкульозу. За останнє десятиліття число випадків туберкульозу в світі збільшилося на 20%, причому найбільш важким є положення в найбільш бідних країнах. Якщо ця тенденція продовжиться, захворюваність туберкульозом протягом наступних двадцяти років зросте на 41%. Через п'ятдесят років після впровадження ефективної хіміотерапії, туберкульоз залишається, після СНІДУ, головною причиною смертності дорослих людей у всьому світі.
 15 Епідемію туберкульозу ускладнює кількість штамів, що збільшується, з множинною лікарською резистентністю і смертельно небезпечний симбіоз з ВІЧ. Вірогідність розвитку активного туберкульозу в осіб, інфікованих ВІЧ і туберкульозом, в 30 разів більше, ніж у ВІЧ-негативних пацієнтів; туберкульоз є причиною смерті кожного третього пацієнта з ВІЧ/СНІД у всьому світі.

Всі існуючі підходи до лікування туберкульозу передбачають комбінування декількох лікарських засобів. Наприклад, в схемі лікування, рекомендованій Міністерством охорони здоров'я США, протягом двох місяців застосовують комбінацію ізоніазиду, ріфампіцину і піразинаміду, після чого іде чотиримісячний курс одних лише ізоніазиду і ріфампіцину. Пацієнти, інфіковані ВІЧ, продовжують приймати ці лікарські засоби протягом наступних семи місяців. Пацієнтам, інфікованим штамми *M. tuberculosis* з множинною лікарською резистентністю, в
 25 комбіновану терапію додають такі лікарські засоби, як етамбутол, стрептоміцин, канаміцин, амікацин, капреоміцин, етіонамід, циклосерин, ципрофлоксацин і офлоксацин. Не існує такого єдиного лікарського засобу, який був би ефективним при клінічному лікуванні туберкульозу, і немає такої комбінації препаратів, які надали б можливість лікування тривалістю менше шести місяців.

Є нагальна медична потреба в нових лікарських засобах, які удосконалили б сучасну терапію, полегшивши режими лікування для пацієнтів і медичного персоналу. Кращим способом досягнення цього є вживання менш тривалих схем лікування, що вимагають меншого контролю за пацієнтами. Найбільш корисні перші два місяці лікування, тобто протягом інтенсивної, або бактерицидної, фази, коли застосовують відразу чотири лікарські засоби; при цьому
 35 зменшується більша частина бактеріального навантаження і пацієнт стає незаразним. Наступні 4-6 місяців, так називається стерилізуюча фаза, необхідні для знищення бацил, що залишилися, і мінімізації ризику рецидиву. Надзвичайно корисним був би потужний стерилізуючий лікарський засіб, який скоротив би лікування до 2 місяців або менше. Необхідні і лікарські засоби, які могли б полегшити пацієнтові додержання режиму лікування завдяки зменшенню необхідного контролю. Очевидно, що найбільш вигідною була б сполука, яка одночасно скорочувала б тривалість лікування і знижувала б частоту введення препарату.

Епідемію туберкульозу ускладнює збільшення захворювань штамми з множинною лікарською резистентністю, або MDR-TB. Вважають, що до чотирьох відсотків всіх випадків туберкульозу в світі припадає на MDR-TB - на його форми, резистентні до найбільш ефективних
 45 лікарських засобів з чотирьох стандартних препаратів (ізоніазиду і ріфампіцину). При відсутності лікування MDR-TB є летальним; його неможливо адекватно лікувати способами стандартної терапії, тому його лікування вимагає вживання лікарських засобів «другого рівня» тривалістю до 2 років. Ці лікарські засоби часто токсичні, дорогі і малоефективні. При відсутності ефективної терапії заразні хворі з MDR-TB продовжують поширювати це захворювання, створюючи нові осередки інфекції з штамми MDR-TB. Є нагальна медична потреба в новому лікарському засобі з новим механізмом дії, яка демонструвала б активність проти лікарсько-резистентних, зокрема, множинно лікарсько-резистентних, штамів MDR.

Використаний раніше або далі в даному описі термін «лікарсько-резистентний» є терміном, добре зрозумілим для фахівця в мікробіології. Лікарсько-резистентна мікобактерія є
 55 мікобактерією, яка більше не є чутливою щонайменше до одного з раніше ефективних лікарських засобів; в якій розвинулася здатність чинити опір антибіотичній атаці щонайменше одного з раніше ефективних лікарських засобів. Лікарсько-резистентний штам може передавати цю здібність до опору своєму потомству. Вказана резистентність може бути наслідком довільних генетичних мутацій в бактеріальній клітині, яка змінює її чутливість до одного лікарського засобу або до інших лікарських засобів.
 60

MDR-туберкульоз є специфічною формою лікарсько-резистентного туберкульозу, викликаного бактерією, резистентною щонайменше до ізоніазиду і рифампіцину (з резистентністю до інших лікарських засобів або без неї), які в даний час є двома найбільш потужними протитуберкульозними лікарськими засобами. Таким чином, скрізь, де раніше або далі в даному описі використовується термін «лікарсько-резистентний», він включає і поняття «множинно лікарсько-резистентний».

Іншим фактором контролю епідемії туберкульозу є проблема латентного туберкульозу. Не дивлячись на десятиліття проведення програм контролю за туберкульозом (ТВ), близько 2 мільярдів чоловік заражено туберкульозними мікобактеріями (хоч би й безсимптомно). Приблизно 10% з цих осіб мають ризик розвитку активного туберкульозу протягом свого життя. Глобальну епідемію туберкульозу підтримує й інфікування туберкульозом ВІЧ-пацієнтів і збільшення числа множинно лікарсько-резистентних штамів. Реактивація латентного (прихованого) ТВ є високим чинником ризику для розвитку хвороби і близько 32% померлих від ВІЧ були заражені. Для контролю за епідемією туберкульозу необхідно знайти нові лікарські засоби, які могли б вбивати бацили, що «дрімають» або є латентними. Латентний ТВ може бути реактивованим і викликати захворювання під дією декількох чинників, таких як придушення імунітету у господаря при вживанні імуносупресантів, таких як антитіла до чинника некрозу пухлин α або інтерферону- γ . У випадку ВІЧ-позитивних пацієнтів єдиним профілактичним засобом, доступним для лікування латентного ТВ, є двох-тримісячні режими рифампіцину, піразинаміду. Ефективність цього режиму лікування залишається неясною і, крім того, тривалість такого лікування є важливим чинником, що обмежує його вживання в країнах з обмеженими ресурсами. Тому нагально необхідно знайти нові лікарські засоби, які могли б діяти як хіміопротифілактичні засоби для осіб з латентними ТВ-бацилами.

Бацили туберкульозу потрапляють в організм здорової людини під час вдиху; вони піддаються фагоцитозу альвеолярними макрофагами легенів. Це веде до сильної імунної реакції і утворення гранулем, які складаються з макрофагів, інфікованих *M. tuberculosis* і оточених Т-клітинами. Після 6-8-тижневого періоду імунна реакція господаря приводить до некротичної загибелі інфікованих клітин і накопичення казеозного матеріалу з певними позаклітинними бацилами, оточеними макрофагами, епітеліоїдними клітинами і шарами лімфоїдної тканини на периферії. У здорових людей в цьому оточенні гинуть більшість мікобактерій, але невелика частина бацил все ж виживає і, як вважають, існує в нереплікуючому гіпометаболічному стані і є толерантною до знищення, яке визивається протитуберкульозними лікарськими засобами, такими як ізоніазид. Ці бацили можуть залишатися в такому зміненому фізіологічному оточенні навіть протягом всього життя людини, не виявляючи жодних клінічних симптомів захворювання. Проте в 10% випадків ці латентні бацили можуть реактивуватися і викликати захворювання. Одна з гіпотез пояснює розвиток цих стійких бактерій патофізіологічним оточенням в ураженій тканині людини, а саме, зниженням вмісту кисню, обмеженням надходженням поживних речовин і кислим рН. Припускають, що вказані чинники роблять ці бактерії фенотипічно толерантними до головних антимікобактеріальних лікарських засобів.

На додаток до необхідності контролю за епідемією ТВ з'являється проблема резистентності до антибіотиків першого рівня. Деякі важливі приклади цього включають *Streptococcus pneumoniae*, що резистентний до пеніциліну, ентерококи, що резистентні до ванкоміцину, *Staphylococcus aureus*, який резистентний до метициліну, сальмонели з множинною резистентністю.

Наслідки резистентності до антибіотиків дуже серйозні. Інфекції, обумовлені резистентними мікробами, не піддаються лікуванню, що в результаті приводить до більшої тривалості захворювання і більшого ризику смерті. Неефективність лікування також веде до триваліших періодів інфективності, що збільшує число інфікованих людей, які переміщуються в населеному просторі, тим самим піддаючи всю популяцію ризику зараження резистентним штамом.

У всьому світі лікарні є критичними компонентами проблеми антимікробної резистентності. Поєднання присутності вельми сприйнятливих пацієнтів, інтенсивне і тривале вживання протимікробних засобів і наявність перехресних інфекцій приводить до появи інфекцій з високо-резистентними бактерійними патогенами.

Самолікування протимікробними засобами є іншим важливим чинником, що вносить свій вклад до розвитку резистентності. Протимікробні засоби, що вживаються при самолікуванні, можуть не бути необхідними, їх дози часто неадекватні або можуть не містити адекватних кількостей активного лікарського засобу.

Додержання пацієнтом рекомендованого режиму лікування є іншою важливою проблемою. Пацієнти забувають приймати лікарський засіб, переривають курс лікування, коли починають

відчувати себе краще, або виявляються нездатними оплатити повний курс, що створює ідеальне середовище для адаптації мікробів, а не для їх знищення.

Внаслідок появи резистентності до великої кількості антибіотиків медики стикаються з інфекціями, для яких не існує ефективною терапії. Захворюваність, смертність і фінансові витрати, обумовлені такими інфекціями, стають важким тягарем для систем охорони здоров'я у всьому світі.

Тому є нагальна потреба в нових сполуках для лікування інфекцій, що викликаються бактеріями, особливо мікобактеріальних інфекцій, включаючи лікарсько-резистентні і латентні мікобактеріальні інфекції, а також інших бактерійних інфекцій, особливо тих, які викликані резистентними штаммами бактерій.

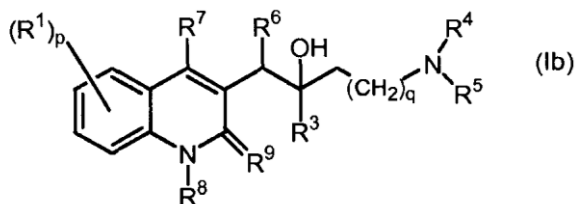
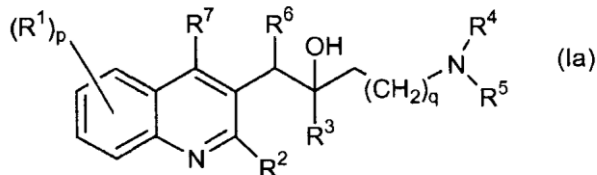
WO2004/011436, WO2005/070924, WO2005/070430 і WO2005/075428 описують деякі заміщені похідні хіноліну, що виявляють активність проти мікобактерій, зокрема, проти *Mycobacterium tuberculosis*. WO2005/117875 описує заміщені похідні хіноліну, що виявляють активність проти резистентних мікобактеріальних штамів. WO2006/067048 описує заміщені похідні хіноліну, що виявляють активність проти латентного туберкульозу. Одна конкретна сполука з цих заміщених похідних хіноліну описана в Science (2005), 307, 223-227, а спосіб її дії описаний в WO2006/035051.

Деякі інші заміщені хіноліни розкриті в US-5965572 (Сполучені Штати Америки) для лікування інфекцій, резистентних до антибіотиків; у WO00/34265 описані сполуки, що інгібують рост бактерійних мікроорганізмів.

Метою даного винаходу є представлення нових сполук, зокрема, заміщених похідних хіноліну, що виявляють властивість інгібування росту бактерій, особливо росту мікобактерій, але також і інших бактерій, таких як стрептококи і стафілококи, і тому дані сполуки корисні для лікування бактерійних захворювань, зокрема, захворювань, викликаних патогенними бактеріями, такими як *Streptococcus pneumonia*, *Staphylococcus aureus* або *Mycobacterium tuberculosis* (включаючи латентне захворювання і включаючи резистентні штами *M. tuberculosis*), *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium* і *M. marinum*.

СУТЬ ВІНАХОДУ

Даний винахід відноситься до нових заміщених похідних хіноліну формули (Ia) або (Ib):



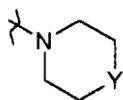
включаючи їх будь-які стереохімічні ізомерні форми, де

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

p являє собою ціле число, що дорівнює 1, 2, 3 або 4;

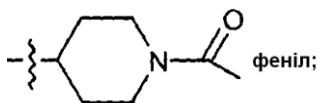
R1 являє собою алкеніл, алкініл -C≡N-OR¹¹, аміногрупу, моно- або ди(алкіл)аміногрупу, аміноалкіл, моно- або ди(алкіл)аміноалкіл, алкілкарбоніламіноалкіл, амінокарбоніл, моно- або ди(алкіл)амінокарбоніл, арилкарбоніл, R^{5a}R^{4a}N-алкіл, R^{5a}R^{4a}N-, R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-;

R2 являє собою водень, алкілоксигрупу, арил, арилоксигрупу, гідроксигрупу, меркаптогрупу, алкілоксиалкілоксигрупу, алкілтіогрупу, моно- або ди(алкіл)аміногрупу, піролідиногрупу або радикал формули



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

R₃ являє собою алкіл, арилалкіл, арил-O-алкіл, арилалкіл-O-алкіл, арил, Het, Het-алкіл, Het-O-алкіл, Het-алкіл-O-алкіл або



5

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

R⁴ і R⁵ спільно і включаючи N, до якого вони приєднані, можуть утворювати радикал, вибраний з групи, що включає піролідиніл, 2-піролініл, 3-піролініл, піролін, імідазолідиніл, піразолідиніл, 2-імідазолініл, 2-піразолініл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, піперидиніл, піридиніл, піперазиніл, імідазолідиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазиніл, морфолініл і тіоморфолініл, причому кожен радикал необов'язково заміщений алкілом, галогеном, галогеналкілом, гідроксигрупою, алкілоксигрупою, аміногрупою, моно- або диалкіламіногрупою, алкілтіогрупою, алкілоксиалкілом, алкілтіоалкілом і піримідинілом;

R^{4a} і R^{5a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, вибраний з групи, що включає піролідиногрупу, піперидиногрупу, піперазиногрупу, морфоліногрупу, 4-тіоморфоліногрупу, 2,3-дигідроізоіндол-1-іл, тіазолідин-3-іл, 1,2,3,6-тетрагідропіридил, гексагідро-1H-азепініл, гексагідро-1H-1,4-діазепініл, гексагідро-1,4-оксазепініл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-іл, піролініл, піролін, імідазолідиніл, піразолідиніл, 2-імідазолініл, 2-піразолініл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, піридиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл і триазиніл, причому кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками і кожен із замісників незалежно вибраний з групи, що включає алкіл, галогеналкіл, галоген, арилалкіл, гідроксигрупу, алкілоксигрупу, аміногрупу, моно- або диалкіламіногрупу, алкілтіогрупу, алкілтіоалкіл, арил, піридил або піримідиніл;

R₆ являє собою арил¹ або Het;

R₇ являє собою водень, галоген, алкіл, арил або Het;

R₈ являє собою водень або алкіл;

R₉ являє собою оксогрупу; або

R₈ і R₉ спільно утворюють радикал -CH=CH-N=;

R₁₁ являє собою водень або алкіл;

арил являє собою гомоцикл, вибраний з фенілу, нафтилу, аценафтилу або тетрагідронафтилу, причому кожен з них необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками і кожен замісник незалежно вибраний з гідроксигрупи, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, аміногрупи, моно- або диалкіламіногрупи, алкілу, галогеналкілу, алкілоксигрупи, галогеналкілоксигрупи, карбоксилу, алкілоксикарбонілу, амінокарбонілу, морфолінілу або моно- або диалкіламінокарбонілу;

арил¹ являє собою гомоцикл, вибраний з фенілу, нафтилу, аценафтилу або тетрагідронафтилу, причому кожен з них необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками і кожен замісник незалежно вибраний з гідроксигрупи, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, аміногрупи, моно- або диалкіламіногрупи, алкілу, галогеналкілу, алкілоксигрупи, алкілтіогрупи, галогеналкілоксигрупи, карбоксилу, алкілоксикарбонілу, амінокарбонілу, морфолінілу, Het або моно- або диалкіламінокарбонілу;

Het являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що включає N-феноксипіперидиніл, піперидиніл, піролін, піразоліл, імідазоліл, фураніл, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл або піридазиніл; або біциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що включає хінолініл, хіноксалініл, індоліл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензотіазоліл, бензізотіазоліл, бензофураніл, бензотієніл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл або бензо[1,3]діоксоліл; кожен моноциклічний і біциклічний гетероцикл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками і кожен замісник незалежно вибраний з галогену, гідроксигрупи, алкілу або алкілоксигрупи;

їх N-оксиди, фармацевтично прийнятні солі або сольвати.

Термін «сполуки формули (Ia) або (Ib)» або «сполуки за винаходом», які використовуються в даному описі, як передбачають, також включає їх фармацевтично прийнятні солі або їх N-оксидні форми або їх сольвати.

Сполуки формули (Ia) і (Ib) взаємозв'язані в тому розумінні, що, наприклад сполука формули (Ib) з R⁹, що являє собою оксогрупу, є таутомерним еквівалентом сполуки формули (Ia) з R², що являє собою гідроксигрупу (кет-енольня таутомерія).

У визначенні для групи Het її вважають такою, що включає всі можливі ізомерні форми гетероциклів, наприклад, піроліл включає 1H-піроліл і 2H-піроліл.

Арил, арил¹ або Het, перераховані у визначеннях для замісників сполуки формули (Ia) або (Ib) (див., наприклад, R³), як зазначено вище або надалі, можуть приєднуватися до останньої частини молекули формули (Ia) або (Ib) через будь-який відповідний кільцевий вуглець або гетероатом, якщо не вказано інакше. Так, наприклад, коли група Het являє собою імідазоліл, вона може бути 1-імідазолілом, 2-імідазолілом, 4-імідазолілом тощо.

Лінії, проведені від замісників всередину кільцевої системи, вказують, що зв'язок може приєднуватися до будь-якого з відповідних атомів кільця.

Фармацевтично прийнятні солі, як зазначено вище або надалі, означають, що вони включають терапевтично активні нетоксичні кислотнo-адитивні сольові форми, які здатні утворювати сполуки формули (Ia) або формули (Ib). Вказані кислотнo-адитивні солі отримують шляхом обробки основної форми сполук формули (Ia) або формули (Ib) відповідними кислотами, наприклад, неорганічними кислотами, наприклад, галогенводневими кислотами, зокрема, хлористоводневою кислотою, бромистоводневою кислотою, сірчаною кислотою, азотною кислотою і фосфорною кислотою; органічними кислотами, наприклад, оцтовою кислотою, гідроксиоцтовою кислотою, пропановою кислотою, молочною кислотою, піровиноградною кислотою, щавлевою кислотою, маленовою кислотою, бурштиною кислотою, малеїною кислотою, фумаровою кислотою, яблучною кислотою, винною кислотою, лимонною кислотою, метансульфоною кислотою, етансульфоною кислотою, бензолсульфоною кислотою, п-толуолсульфоною кислотою, цикламовою кислотою, саліциловою кислотою, п-аміносаліциловою кислотою й памовою кислотою.

Сполуки формули (Ia) або (Ib), що містять кислотні протони, можна перетворити у їх терапевтично активні форми нетоксичних адитивних солей з металами або амінами, шляхом обробки відповідними органічними і неорганічними основами. Фармацевтично прийнятні солі, як зазначено вище або надалі, як передбачають, також включають терапевтично активні форми нетоксичних адитивних солей з металами або амінами (основно-адитивні сольові форми), які здатні утворювати сполуки формули (Ia) або (Ib). Відповідні основно-адитивні сольові форми включають, наприклад, солі амонію, солі лужних і лужноземельних металів, наприклад, солі літію, натрію, калію, магнію, кальцію тощо, солі з органічними основами, наприклад, з первинними, вторинними і третинними аліфатичними і ароматичними амінами, такими як метиламін, етиламін, пропіламін, ізопропіламін, чотири ізомери бутиламіну, диметиламін, діетиламін, діетаноламін, дипропіламін, діізопропіламін, ди-н-бутиламін, піролідін, піперидин, морфолін, триметиламін, триетиламін, трипропіламін, хінуклідін, піридин, хінолін і ізохінолін, бензатин, N-метил-D-глюкамін, 2-аміно-2-(гідроксиметил)-1,3-пропандіол, гідрабамінові солі і солі з амінокислотами, такими, як наприклад, аргінін, лізин тощо.

І навпаки, зазначені кислотнo- або основно-адитивні сольові форми можна перетворити у вільні форми шляхом обробки їх відповідною основою або кислотою.

Термін «фармацевтично прийнятна сіль» також включає солі четвертинного амонію (четвертинні аміни), які сполуки формули (Ia) або (Ib) здатні утворювати при взаємодії основного азоту сполуки формули (Ia) або (Ib) та відповідного засобу кватернізації, такого, як наприклад, необов'язково заміщений C₁₋₆-алкілгалогенід, арил-C₁₋₆-алкілгалогенід, C₁₋₆-алкілкарбонілгалогенід, арилкарбонілгалогенід, Het-C₁₋₆-алкілгалогенід або Het-карбонілгалогенід, наприклад, метилйодид або бензилйодид. Переважно, Het являє собою моноциклічний гетероцикл, обраний з фуранілу або тієнілу; або біциклічний гетероцикл, обраний з бензофуранілу або бензотієнілу; причому кожен моноциклічний і біциклічний гетероцикл може необов'язково бути заміщеним 1, 2 або 3 замісниками і кожен замісник незалежно обраний з групи галогену, алкілу і арилу. Переважно, засіб кватернізації являє собою C₁₋₆-алкілгалогенід. Можна також використовувати інші реагенти, які мають добрі вихідні групи, такі як C₁₋₆-алкілтрифторметансульфонати, C₁₋₆-алкілметансульфонати та C₁₋₆-алкіл-п-толуолсульфонати. Четвертинний амін містить позитивно заряджений азот. Фармацевтично прийнятні протиіони включають хлор, бром, йод, трифторацетат, ацетат, трифлат, сульфат, сульфонат. Переважно, протиіон являє собою йод. Обраний протиіон можна вводити, використовуючи іонообмінні смоли.

Термін «сольват» включає гідрати і додаткові форми розчинника, які сполуки формули (Ia) або (Ib) здатні утворювати, а також їх солі. Приклади таких форм являють собою, наприклад, гідрати, алкоголяти тощо.

Як описано в даній заявці, сполука за винаходом по своїй природі, як передбачають, включає всі свої стереохімічні ізомерні форми. Термін «стереохімічні ізомерні форми», що використовується вище або надалі, визначає всі можливі стереоізомерні форми, які можуть

мати сполуки формули (Ia) і (Ib) та їх N-оксиди, фармацевтично прийнятні солі або фізіологічно функціональні похідні. Якщо не зазначено інше, хімічне позначення сполук означає суміш всіх можливих стереохімічних ізомерних форм. Зокрема, стереогенні центри можуть мати R- або S-конфігурацію; замісники на двовалентних циклічних (частково) насичених радикалах можуть мати цис- або транс-конфігурацію. Сполуки, що охоплюють подвійні зв'язки, можуть мати при вказаному подвійному зв'язку стереохімію типу E або Z. Терміни цис, транс, R, S, E і Z добре відомі фахівцям в даній галузі.

Сtereохімічно ізомерні форми сполук формули (Ia) і (Ib), як очевидно припускають, входять в об'єм прав даного винаходу.

Особливо цікаві ті сполуки формули (Ia) або (Ib), які є стереохімічно чистими.

Згідно з положеннями номенклатури CAS, коли в молекулі присутньо два стереогенні центри абсолютно відомої конфігурації, хіральному центру з нижчим рівнем нумерації, як референсному центру, приписують дескриптор R або S (на основі правила послідовності Кана-Інгольда-Прелога). Конфігурацію другого стереогенного центру вказують, застосовуючи відносно дескриптори $[R^*, R^*]$ або $[R^*, S^*]$, де R^* завжди вказують в якості референсного центру та $[R^*, R^*]$ позначає центри з однією і тією ж хіральністю, а $[R^*, S^*]$ позначає центри з різною хіральністю. Наприклад, якщо хіральний центр з нижчою нумерацією в молекулі має S-конфігурацію, а другий центр являє собою R-центр, стерео-дескриптор буде визначений як S- $[R^*, S^*]$. Якщо застосовують « α » і « β »: положення замісника з найвищим пріоритетом при асиметричному атомі вуглецю в кільцевій системі, що має найменшу нумерацію в кільці, завжди довільно знаходиться в « α »-положенні по середній площині, що визначається кільцевою системою. Положення замісника з найвищим пріоритетом при іншому асиметричному атомі вуглецю в кільцевій системі відносно положення замісника з вищим пріоритетом при референсному атомі позначають як « α », якщо він знаходиться з тієї ж сторони по середній площині, що визначається кільцевою системою, або як « β », якщо він знаходиться з іншої сторони по середній площині, що визначається кільцевою системою.

Коли зазначена конкретна стереоізомерна форма, це означає, що зазначена форма є суттєво вільною, тобто містить менше 50%, переважно, менше 20%, більш переважно, менше 10%, навіть більш переважно, менше 5%, додатково переважно, менше 2% і, найпереважніше, менше 1% іншого ізомеру (одного або більше). Таким чином, коли сполука формули (Ia) або (Ib), наприклад, визначена як (R,S), це означає, що дана сполука суттєво вільна від (S,R) -ізомера.

Сполуки обох формул (Ia) і (Ib) і деякі з проміжних сполук обов'язково мають щонайменше два стереогенних центри в своїй структурі, що може дати щонайменше до 4 стереохімічно різних структур.

Сполуки обох формул (Ia) і (Ib) можна синтезувати у формі сумішей, зокрема, рацемічних сумішей, енантіомерів, які можна відділяти один від одного, застосовуючи процедури розділення, відомі в даній області. Рацемічні сполуки обох формул (Ia) і (Ib) можна перетворити у відповідні діастереомерні сольові форми по реакції з відповідною хіральною кислотою. Вказані діастереомерні сольові форми потім розділяють, наприклад, селективною або фракційною (дробною) кристалізацією і з них лугом звільняють енантіомери. Альтернативний спосіб розділення енантіомерних форм сполук обох формул (Ia) і (Ib) залучає рідинну хроматографію із застосуванням хіральної нерухомої фази. Вказані чисті стереохімічні ізомерні форми можна також отримати з відповідних стереохімічно чистих ізомерних форм відповідних вихідних матеріалів, за умови, що реакція стереоспецифічна. Переважно, якщо потрібний конкретний стереоізомер, вказану сполуку синтезують стереоспецифічними препаративними способами. У цих способах переважно застосовують енантіомерно чисті вихідні матеріали.

Таутомерні форми сполук формули (Ia) або (Ib) означають, що вони включають такі сполуки формули (Ia) або (Ib), в яких, наприклад, енольна група перетворюється в кето-групу (кето-енольна таутомерія). Таутомерні форми сполук формули (Ia) і (Ib) або проміжних сполук згідно з даним винаходом вважають такими, що входять в об'єм даного винаходу.

N-оксидні форми даних сполук вважають такими, що включають сполуки формули (Ia) або (Ib), в яких один або декілька третинних атомів азоту окислено до так званого N-оксида.

Сполуки формули (Ia) і (Ib) можна перетворювати у відповідні N-оксидні форми, слідуючи процедурам, відомим в даній області для перетворення тривалентного азоту в його N-оксидну форму. Вказану реакцію N-окислення можна проводити по реакції вихідного матеріалу формули (Ia) або (Ib) з відповідним органічним або неорганічним пероксидом. Відповідні неорганічні пероксиди включають, наприклад, пероксид водню, пероксиди лужних металів або лужноземельних металів, наприклад, пероксид натрію, пероксид калію; відповідні органічні пероксиди можуть включати пероксикислоти, такі, як наприклад, бензолкарбопероксидна кислота або галоген-заміщена бензолкарбопероксидна кислота, наприклад, 3-

хлорбензолкарбопероксидна кислота, пероксоалканові кислоти, наприклад, пероксооцтова кислота, алкілгідроперокси, наприклад, трет-бутилгідропероксид. Відповідними розчинниками можуть бути, наприклад, вода, нижчі спирти, наприклад, етанол тощо, вуглеводні, наприклад, толуол, кетон, наприклад, 2-бутанон, галогеновані вуглеводні, наприклад, дихлорметан, і суміші таких розчинників.

В межах даної заявки сполуку згідно даного винаходу вважають такою, що початково включає всі ізотопні комбінації її хімічних елементів. В межах даної заявки хімічний елемент, зокрема, коли його називають у зв'язку зі сполуками за формулами (Ia) або (Ib), містить всі ізотопи і суміші ізотопів цього елементу, як природних, так і вироблених синтетично, як в природній концентрації, так і в ізотопно-збагаченій формі. Зокрема, коли називають водень, мають на увазі ^1H , ^2H , ^3H та їх суміші; коли називають вуглець, мають на увазі ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C та їх суміші; коли називають азот, мають на увазі ^{13}N , ^{14}N , ^{15}N та їх суміші; коли називають кисень, мають на увазі ^{14}O , ^{15}O , ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O та їх суміші; і коли називають фтор, мають на увазі ^{18}F , ^{19}F та їх суміші.

Тому сполука за даним винаходом за своєю природою включає сполуку з одним або більше ізотопами одного або більше елементів та їх суміші, включаючи радіоактивну сполуку, яку також називають радіоактивно міченою сполукою, в якій один або більш нерадіоактивних атомів заміщені одним або більше радіоактивними ізотопами. Під терміном «радіоактивна мічена сполука» розуміють будь-яку сполуку за формулою (Ia) або (Ib), її фармацевтично прийнятну сіль або її N-оксидну форму або її сольват, яка містить щонайменше один радіоактивний атом. Наприклад, сполука може бути міченою радіоактивними ізотопами, що випускають позитрони або гамма-радіацію. Для процедур радіолігандного зв'язування (мембранно-рецепторний аналіз), атомом вибору для заміни є ^3H -атом або ^{125}I -атом. Для візуалізації найбільш часто вживаними радіоактивними ізотопами, що випускають позитрони (PET), є ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O і ^{13}N ; їх отримують в прискорювачі, і вони мають періоди напіврозпаду, рівні 20, 100, 2 і 10 хвилин, відповідно. Оскільки періоди напіврозпаду цих радіоактивних ізотопів є такими короткими, застосовувати їх можна лише в установках, які мають прискорювач для їх виробництва, що обмежує їх застосування. З них найбільш широко застосовують ^{18}F , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{201}Tl і ^{123}I . Порядок поводження з цими радіоактивними ізотопами, їх виробництво, виділення і включення в молекулу відомі фахівцям в даній області.

Зокрема, радіоактивний атом вибирають з групи водню, вуглецю, азоту, сірки, кисню і галогену. Переважно, радіоактивний атом вибирають з групи водню, вуглецю і галогену.

Зокрема, радіоактивний ізотоп вибирають з групи ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br і ^{82}Br . Переважно, радіоактивний ізотоп вибирають з групи ^3H , ^{11}C і ^{18}F .

В межах даної заявки алкіл являє собою прямий або розгалужений насичений вуглеводневий радикал, що має від 1 до 6 атомів вуглецю; або являє собою циклічний насичений вуглеводневий радикал, що має від 3 до 6 атомів вуглецю; або являє собою циклічний насичений вуглеводневий радикал, що має від 3 до 6 атомів вуглецю, приєднаний до прямого або розгалуженого насиченого вуглеводневого радикала, що має від 1 до 6 атомів вуглецю; у якому кожен атом вуглецю може бути необов'язково заміщений ціаногрупою, гідроксигрупою, C_{1-6} -алкілоксигрупою або оксогрупою. Переважно, алкіл являє собою прямий або розгалужений насичений вуглеводневий радикал, що має від 1 до 6 атомів вуглецю; або являє собою циклічний насичений вуглеводневий радикал, що має від 3 до 6 атомів вуглецю; у якому кожен атом вуглецю може бути необов'язково заміщений гідроксилом або C_{1-6} -алкілоксигрупою.

Переважно, алкіл являє собою метил, етил або циклогексилметил, переважніше, метил або етил. Цікавим варіантом алкілу у всіх визначеннях, використаних раніше або надалі в даному документі, є C_{1-6} -алкіл, який являє собою прямий або розгалужений насичений вуглеводневий радикал, що має від 1 до 6 атомів вуглецю, такий, як наприклад, метил, етил, пропіл, 2-метилетил, пентил, гексил тощо. Переважною підгрупою C_{1-6} -алкіла є C_{1-4} -алкіл, який являє собою прямий або розгалужений насичений вуглеводневий радикал, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, такий, як наприклад, метил, етил, пропіл, 2-метилетил тощо.

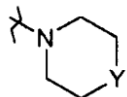
В межах даної заявки C_{2-6} -алкеніл являє собою прямий або розгалужений вуглеводневий радикал, що має від 2 до 6 атомів вуглецю, який містить подвійний зв'язок, такий як етеніл, пропеніл, бутеніл, пентеніл, гексеніл тощо; C_{2-6} -алкініл являє собою прямий або розгалужений вуглеводневий радикал, що має від 2 до 6 атомів вуглецю, містить потрійний зв'язок, такий як етиніл, пропініл, бутиніл, пентиніл, гексиніл тощо; C_{3-6} -циклоалкіл являє собою циклічний насичений вуглеводневий радикал, що має від 3 до 6 атомів вуглецю, і є загальним типом радикалу для циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу.

В межах даної заявки галогеном є замісник, обраний з групи фтору, хлору, бромі й йоду, і галогеналкіл являє собою прямий або розгалужений насичений вуглеводневий радикал, що має від 1 до 6 атомів вуглецю, або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що має від 3 до 6 атомів вуглецю, приєднаний до прямого або розгалуженого насиченого вуглеводневого радикала, що має від 1 до 6 атомів вуглецю; у якому один або більше атомів вуглецю заміщені одним або більше атомами галогену. Переважно, галоген являє собою бром, фтор або хлор; зокрема, хлор або бром. Переважно, галогеналкіл являє собою полігалоген-С₁₋₆-алкіл, який визначено як моно- або полігалоген-заміщений С₁₋₆-алкіл, наприклад, метил з одним або більше атомами фтору, наприклад, дифторметил або трифторметил, 1,1-дифторетил тощо. У тому випадку, коли до алкілу або С₁₋₆-алкільної групи в рамках визначення галогеналкілу або полігалоген-С₁₋₆-алкілу приєднано більше за один атом галогену, вони можуть бути однаковими або різними.

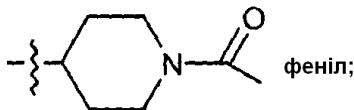
Перший цікавий варіант здійснення стосується сполуки формули (Ia) або (Ib) або їх будь-якої підгрупи, як вказано вище в даній заявці як цікавий варіант здійснення, в якому

R¹ являє собою С₂₋₆-алкеніл, С₂₋₆-алкініл -C=N-OR¹¹, аміногрупу, моно- або ди-(С₁₋₆-алкіл)аміногрупу, аміно-С₁₋₆-алкіл, моно- або ди-(С₁₋₆-алкіл)аміно-С₁₋₆-алкіл, С₁₋₆-алкілкарбоніламіно-С₁₋₆-алкіл, амінокарбоніл, моно- або ди-(С₁₋₆-алкіл)амінокарбоніл, арилкарбоніл, R^{5a}R^{4a}N-алкіл, R^{5a}R^{4a}N-, R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-;

R² являє собою водень, С₁₋₆-алкілоксигрупу, арил, арилоксигрупу, гідроксигрупу, меркаптогрупу, С₁₋₆-алкілокси-С₁₋₆-алкілоксигрупу, С₁₋₆-алкілтіогрупу, моно- або ди-(С₁₋₆-алкіл)аміногрупу, пірролідиногрупу або радикал формули



у якому Y являє собою CH₂, O, S, NH або N-С₁₋₆-алкіл;
R³ являє собою С₁₋₆-алкіл, С₃₋₆-циклоалкіл, арил-С₁₋₆-алкіл, арил-О-С₁₋₆-алкіл, арил-С₁₋₆-алкіл-О-С₁₋₆-алкіл, арил, Het, Het-С₁₋₆-алкіл, Het-О-С₁₋₆-алкіл або Het-С₁₋₆-алкіл-О-С₁₋₆-алкіл або



кожен R⁴ і R⁵ незалежно являють собою водень, С₁₋₆-алкіл або бензил; або
R⁴ і R⁵ спільно і включаючи N, до якого вони приєднані, можуть утворювати радикал, який обрано з групи, що включає пірролідиніл, 2-піролініл, 3-піролініл, піроліл, імідазолідиніл, піразолідиніл, 2-імідазолініл, 2-піразолініл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, піперидиніл, піридиніл, піперазиніл, імідазолідиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазиніл, морфолініл і тіоморфолініл, причому кожен радикал необов'язково заміщений С₁₋₆-алкілом, галогеном, галоген-С₁₋₆-алкілом, гідроксигрупою, С₁₋₆-алкілоксигрупою, аміногрупою, моно- або ди-(С₁₋₆-алкіл)аміногрупою, С₁₋₆-алкілтіогрупою, С₁₋₆-алкілокси-С₁₋₆-алкілом, С₁₋₆-алкілтіо-С₁₋₆-алкілом і піримідинілом;

R^{4a} і R^{5a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, який обрано з групи, що включає пірролідиногрупу, піперидиногрупу, піперазиногрупу, морфоліногрупу, 4-тіоморфоліногрупу, 2,3-дигідроізоіндол-1-іл, тіазолідин-3-іл, 1,2,3,6-тетрагідропіридил, гексагідро-1Н-азепініл, гексагідро-1Н-1,4-діазепініл, гексагідро-1,4-оксазепініл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-іл, піролініл, піроліл, імідазолідиніл, піразолідиніл, 2-імідазолініл, 2-піразолініл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, піридиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл і триазиніл, причому кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками і кожен замісник незалежно обраний з групи, що включає С₁₋₆-алкіл, полігалоген-С₁₋₆-алкіл, галоген, арил-С₁₋₆-алкіл, гідроксигрупу, С₁₋₆-алкілоксигрупу, С₁₋₆-алкілокси-С₁₋₆-алкіл, аміногрупу, моно- або ди-(С₁₋₆-алкіл)аміногрупу, С₁₋₆-алкілтіогрупу, С₁₋₆-алкілокси-С₁₋₆-алкіл, С₁₋₆-алкілтіо-С₁₋₆-алкіл, арил, піридил або піримідиніл;

R⁶ являє собою арил¹ або Het;

R⁷ являє собою водень, галоген, С₁₋₆-алкіл, арил або Het;

R⁸ являє собою водень або С₁₋₆-алкіл;

R⁹ являє собою оксогрупу; або

R⁸ і R⁹ спільно утворюють радикал -CH=CH-N=;

R^{11} являє собою водень або C_{1-6} -алкіл;

арил являє собою гомоцикл, обраний з групи, що включає феніл, нафтил, аценафтил або тетрагідронафтил, кожен з яких необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками і кожен замісник незалежно обраний з групи, що включає гідроксигрупу, галоген, ціаногрупу, нітрогрупу, аміногрупу, моно- або ди- $(C_{1-6}$ -алкіл)аміногрупу, C_{1-6} -алкіл, полігалоген- C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -алкілоксигрупу, галоген- C_{1-6} -алкілоксигрупу, карбоксил, C_{1-6} -алкілоксикарбоніл, амінокарбоніл, морфолініл або моно- або ди- $(C_{1-6}$ -алкіл)амінокарбоніл;

арил¹ являє собою гомоцикл, обраний з групи, що включає феніл, нафтил, аценафтил або тетрагідронафтил, кожен з яких необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками і кожен замісник незалежно обраний з групи, що включає гідроксигрупу, галоген, ціаногрупу, нітрогрупу, аміногрупу, моно- або ди- $(C_{1-6}$ -алкіл)аміногрупу, C_{1-6} -алкіл, полігалоген- C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -алкілоксигрупу, C_{1-6} -алкілтіогрупу, галоген- C_{1-6} -алкілоксигрупу, карбоксил, C_{1-6} -алкілоксикарбоніл, амінокарбоніл, морфолініл, Het або моно- або ди- $(C_{1-6}$ -алкіл)амінокарбоніл;

Het являє собою моноциклічний гетероцикл, обраний з групи, що включає N-феносипіперидиніл, піперидиніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, фураніл, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл або піридазиніл; або біциклічний гетероцикл, обраний з групи, що включає хінолініл, хіноксалініл, індоліл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензизоксазоліл, бензотіазоліл, бензизотіазоліл, бензофураніл, бензотієніл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл або бензо[1,3]діоксоліл; причому кожен моноциклічний і біциклічний гетероцикл необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками і кожен замісник незалежно обраний з групи, що включає галоген, гідроксигрупу, C_{1-6} -алкіл або C_{1-6} -алкілоксигрупу.

Другий цікавий варіант здійснення відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або їх будь-якої підгрупи, як вказано вище в даній заявці як цікавий варіант здійснення, в якому R^1 являє собою C_{2-6} -алкеніл, C_{2-6} -алкініл, $-C=N-OR^{11}$, аміногрупу, моно- або ди- $(C_{1-6}$ -алкіл)аміногрупу, аміно- C_{1-6} -алкіл, моно- або ди- $(C_{1-6}$ -алкіл)аміно- C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -алкілкарбоніламіно- C_{1-6} -алкіл, амінокарбоніл, моно- або ди- $(C_{1-6}$ -алкіл) амінокарбоніл, $R^{5a}R^{4a}N$ -алкіл, $R^{5a}R^{4a}N$ -, $R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-$; конкретно, в якому R^1 являє собою C_{2-6} -алкеніл, C_{2-6} -алкініл, $-C=N-OR^{11}$, $R^{5a}R^{4a}N$ -алкіл, $R^{5a}R^{4a}N$ -, $R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-$; навіть конкретніше, в якому R^1 являє собою C_{2-6} -алкеніл або $-C=N-OR^{11}$.

Третій цікавий варіант здійснення відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або їх будь-якої підгрупи, як вказано вище в даній заявці як цікавий варіант здійснення, в якому p рівне 1.

Четвертий цікавий варіант здійснення відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або їх будь-якої підгрупи, як вказано вище в даній заявці як цікавий варіант здійснення, в якому R^2 являє собою водень, алкілоксигрупу або алкілтіогрупу, конкретно водень, C_{1-6} -алкілоксигрупу або C_{1-6} -алкілтіогрупу. Конкретніше, R^2 являє собою C_{1-6} -алкілоксигрупу, переважно, метилоксигрупу.

П'ятий цікавий варіант здійснення відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або їх будь-якої підгрупи, як вказано вище в даній заявці як цікавий варіант здійснення, в якому R^3 являє собою алкіл, арилалкіл, арил, або Het; конкретно C_{1-6} -алкіл, арил- C_{1-6} -алкіл, арил, або Het; конкретніше, C_{1-6} -алкіл, необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений нафтил, арил- C_{1-6} -алкіл, в якому арил являє собою необов'язково заміщений феніл або необов'язково заміщений нафтил або Het; навіть конкретніше, необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений нафтил, арил- C_{1-6} -алкіл, в якому арил являє собою необов'язково заміщений феніл або необов'язково заміщений нафтил; в якому необов'язковим замісником є, переважно, галоген, наприклад, хлор. Переважно, R^3 являє собою феніл; нафтил; феніл- C_{1-6} -алкіл або нафтил- C_{1-6} -алкіл.

Шостий цікавий варіант здійснення відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або їх будь-якої підгрупи, як вказано вище в даній заявці як цікавий варіант здійснення, в якому q рівне 1, 2 або 3. Переважніше, q дорівнює 1 або 3.

Сьомий цікавий варіант здійснення відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або їх будь-якої підгрупи, як вказано вище в даній заявці як цікавий варіант здійснення, в якому кожен R^4 і R^5 незалежно являють собою водень або C_{1-6} -алкіл, конкретно, C_{1-6} -алкіл, конкретніше, метил або етил. Переважно R^4 і R^5 являють собою метил.

Восьмий цікавий варіант здійснення відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або їх будь-якої підгрупи, як вказано вище в даній заявці як цікавий варіант здійснення, в якому R^4 і R^5 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, обраний з групи, що включає піперидиногрупу, піперазиногрупу, морфоліногрупу, імідазоліл, триазоліл, і кожне з вказаних кілець необов'язково заміщене C_{1-6} -алкілом; конкретніше, піперидиногрупа.

Дев'ятий цікавий варіант здійснення відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або їх будь-якої підгрупи, як вказано вище в даній заявці як цікавий варіант здійснення, в якому R^6

являє собою феніл, необов'язково заміщений галогеном, ціаногрупою або C_{1-6} -алкілоксигрупою; конкретно, феніл, необов'язково заміщений галогеном.

Десятий цікавий варіант здійснення відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або їх будь-якої підгрупи, як вказано вище в даній заявці як цікавий варіант здійснення, в якому R^7 являє собою водень.

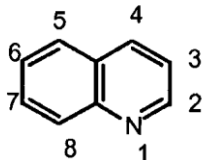
Одинадцятий цікавий варіант здійснення відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або їх будь-якої підгрупи, як вказано вище в даній заявці як цікавий варіант здійснення, в якому сполука являє собою сполуку формули (Ia).

Дванадцятий цікавий варіант здійснення відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або їх будь-якої підгрупи, як вказано вище в даній заявці як цікавий варіант здійснення, в якому сполука являє собою сполуку формули (Ib) і в якому R^8 являє собою водень та R^9 являє собою оксогрупу.

Тринадцятий цікавий варіант здійснення відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або їх будь-якої підгрупи, як вказано вище в даній заявці як цікавий варіант здійснення, в якому сполука являє собою сполуку формули (Ib), конкретно, в якому R^8 являє собою алкіл, конкретніше, C^{1-6} -алкіл, наприклад, метил.

Чотирнадцятий цікавий варіант здійснення відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або їх будь-якої підгрупи, як вказано вище в даній заявці як цікавий варіант здійснення, в якому R^1 розміщено в положенні 6 хінолінового кільця.

В межах даної заявки хінолінове кільце сполук формули (Ia) або (Ib) пронумеровано таким чином:



Чотирнадцятим цікавим варіантом здійснення є сполука формули (Ia) або (Ib) або їх будь-яка підгрупа, як вказано вище в даній заявці як цікавий варіант здійснення, в якому арил являє собою нафтил або феніл, переважніше, феніл, кожен з яких необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з галогену, наприклад, хлору; ціаногрупи; алкілу, наприклад, метилу; або алкілоксогрупи, наприклад, метилоксогрупи.

П'ятнадцятим цікавим варіантом здійснення є застосування сполуки формули (Ia) або (Ib) або їх будь-якої підгрупи, як вказано вище в даній заявці як цікавий варіант здійснення, для виробництва лікарського засобу для лікування бактерійної інфекції грампозитивної і грамнегативної бактерій, переважно, бактерійної інфекції грампозитивної бактерії.

Шістнадцятим цікавим варіантом здійснення є застосування сполуки формули (Ia) або (Ib) або їх будь-якої підгрупи, як вказано вище в даній заявці як цікавий варіант здійснення, для виробництва лікарського засобу для лікування бактерійної інфекції, в якому сполука формули (Ia) або (Ib) має $IC_{90} < 15$ мкл/мл проти щонайменше одної бактерії, зокрема, грампозитивної бактерії; переважно, $IC_{90} < 10$ мкл/мл; переважніше, $IC_{90} < 5$ мкл/мл; значення IC_{90} визначають як описано далі в даній заявці.

Сімнадцятим цікавим варіант здійснення відноситься до сполуки формули (Ia) або її будь-якої підгрупи, як вказано вище в даній заявці як цікавий варіант здійснення, в якому застосовують одне або більш, переважно, все, з наступний визначень:

R^1 являє собою C_{2-6} -алкеніл, C_{2-6} -алкініл, $-C=N-OR^{11}$, аміногрупу, аміно- C_{1-6} -алкіл, моно- або ди-(C_{1-6} -алкіл)аміно- C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -алкілкарбоніламіно- C_{1-6} -алкіл, моно- або ди-(C_{1-6} -алкіл)амінокарбоніл, арилкарбоніл, $R^{5a}R^{4a}N$ -алкіл, $R^{5a}R^{4a}N$ -, $R^{5a}R^{4a}N-C(=O)$ -;

R^2 являє собою алкілоксигрупу, зокрема, C_{1-6} -алкілоксигрупу, переважно, метилоксигрупу;

R^3 являє собою арилалкіл або арил; зокрема, феніл, нафтил або феніл- C_{1-6} -алкіл, необов'язково заміщений галогеном;

R^4 і R^5 являють собою C_{1-6} -алкіл; зокрема, метил; або R^4 і R^5 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піперидиногрупу;

R^6 являє собою феніл, необов'язково заміщений галогеном;

R^7 являє собою водень;

R^{11} являє собою водень або C_{1-4} -алкіл; зокрема, водень або метил;

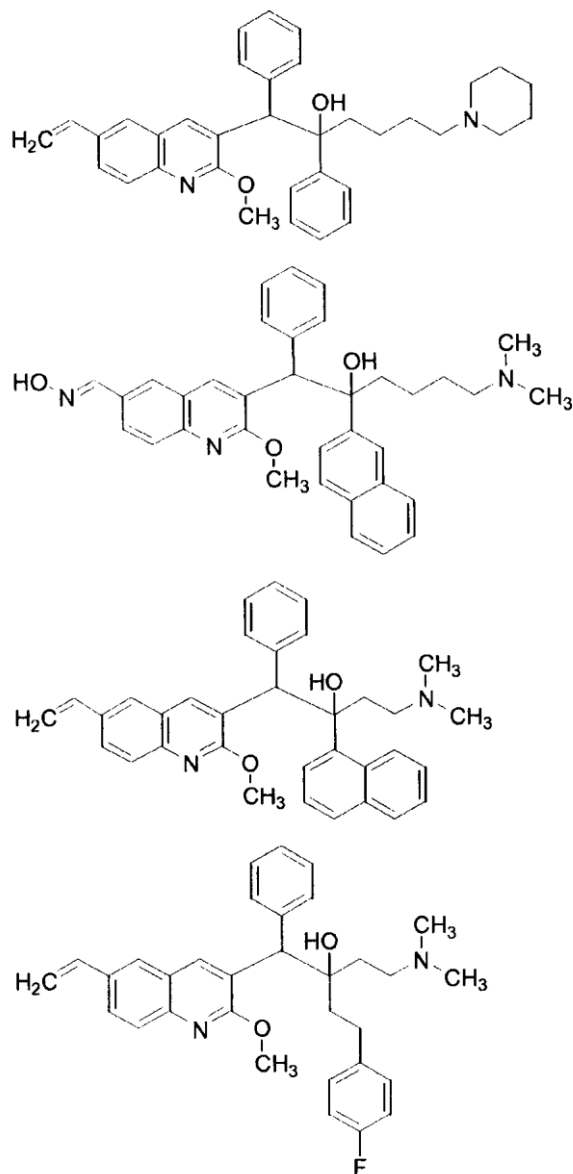
q дорівнює 1 або 3;

r дорівнює 1.

Переважно, в сполуках формули (Ia) і (Ib) або їх будь-якій підгрупі, як вказано вище в даній заявці як цікавий варіант здійснення, термін «алкіл» являє собою C_{1-6} -алкіл, переважніше, C_{1-4} -алкіл, і термін «галогеналкіл» являє собою полігалоген- C_{1-6} -алкіл.

Найбільш переважними сполуками формули (Ia) є сполуки, обрані з

5



включаючи їх будь-яку стереохімічно ізомерну форму, їх фармацевтично прийнятну сіль, їх N-оксидну форму або їх сольват.

10 Зокрема, переважними сполуками формули (Ia) є сполуки 7, 33, 9 або 34 (див. таблиці нижче в даній заявці); їх фармацевтично прийнятна сіль, їх N-оксидна форма або їх сольват.

15 Переважно, сполука формули (Ia) або (Ib) являє собою конкретну суміш енантіомерів (нижче в даній заявці позначених як конкретні діастереоізомери A та B) і, отже, вона суттєво вільна від іншого діастереоізомера (одного або більше). Якщо сполука формули (Ia) або (Ib) має два хіральних центри, це означає, що дана сполука є сумішшю, зокрема, рацемічною сумішшю, енантіомерів (R,S) та (S,R) або сумішшю, зокрема, рацемічною сумішшю, енантіомерів (R,R) та (S,S). Далі в даній заявці суміші, зокрема, рацемічні суміші, двох енантіомерів вказані як діастереомер A або B. Позначення рацемічної суміші як A або B залежить від того, чи виділяють її першою в протоколі синтезу (тобто A) або другою (тобто B). Переважніше, аби сполука
20 формули (Ia) або (Ib) була конкретним енантіомером (істотно вільним від інших енантіомерів). Якщо сполука формули (Ia) або (Ib) має два хіральних центри, це означає, що дана сполука є (R,S)-, (S,R)-, (R,R)- або (S,S)-енантіомером. Далі в даній заявці вказані конкретні енантіомери, позначені як A1, A2, B1 або B2. Позначення енантіомера як A1, A2, B1 або B2 залежить від того,

чи виділяють його першим або другим (1 або 2) в протоколі синтезу, і від того, чи відділяють його від діастереомера А (А1, А2) або В (В1, В2).

ФАРМАКОЛОГІЯ

Несподівано було показано, що сполуки за даним винаходом можуть застосовуватися для лікування інфекції, викликані бактеріями, включаючи мікобактеріальну інфекцію, зокрема, захворювань, обумовлених патогенними мікобактеріями, такими як *Mycobacterium tuberculosis* (включаючи його латентну і лікарсько-резистентну форму), *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium*, *M. leprae* і *M. marinum*. Даний винахід також відноситься до сполук формули (Ia) або (Ib), як визначено раніше в даній заявці, їх фармацевтично прийнятних солей або їх N-оксидних форм або їх сольватів для застосування в якості лікарського засобу, зокрема, для застосування як лікарського засобу для лікування інфекції, викликані бактеріями, включаючи мікобактеріальну інфекцію.

Крім того, даний винахід також стосується застосування сполуки формули (Ia) або (Ib), її фармацевтично прийнятних солей або її N-оксидних форм або її сольватів, а також її будь-яких фармацевтичних композицій, як описано далі в даній заявці, для виробництва лікарського засобу для лікування інфекції, викликані бактеріями, включаючи мікобактеріальну інфекцію.

Відповідно, в іншому аспекті даний винахід пропонує спосіб лікування пацієнта, який потерпає від (або з ризиком) бактерійної інфекції, включаючи мікобактеріальну інфекцію, який включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки або фармацевтичної композиції за даним винаходом.

На додаток до їх активності проти мікобактерій, сполуки за даним винаходом активні і проти інших бактерій. У загальному випадку, бактерійні патогени можна класифікувати або як грампозитивні, або як грамнегативні патогени. Антибіотичні сполуки з активністю як проти грампозитивних, так і проти грамнегативних патогенів, зазвичай вважають такими, що мають широкий спектр активності. Сполуки за даним винаходом вважають активними проти грампозитивних і грамнегативних бактерійних патогенів, зокрема, проти грампозитивних бактерійних патогенів. Зокрема, дані сполуки активні щонайменше проти однієї грампозитивної бактерії, переважно, проти декількох грампозитивних бактерій, переважніше, проти однієї або більше грампозитивних бактерій та/або однієї або більше грамнегативних бактерій.

Дані сполуки виявляють бактерицидну або бактеріостатичну активність.

Приклади грампозитивних і грамнегативних аеробних та анаеробних бактерій включають *Staphylococci* (стафілококи), наприклад, *S. aureus*; *Enterococci* (ентерококи), наприклад, *E. faecalis*; *Streptococci* (стрептококи), наприклад, *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *S. pyogenes*; *Bacilli* (бацили), наприклад, *Bacillus subtilis*; *Listeria* (лістерії), наприклад, *Listeria monocytogenes*; *Haemophilus* (гемофілюси), наприклад, *H. influenza*; *Moraxella* (мораксели), наприклад, *M. catarrhalis*; *Pseudomonas* (псевдомонади), наприклад, *Pseudomonas aeruginosa*; та *Escherichia* (ешеріхії), наприклад, *E. coli*. Особливо важливі грампозитивні патогени, наприклад, *Staphylococci* (стафілококи), *Enterococci* (ентерококи) та *Streptococci* (стрептококи), внаслідок розвитку резистентних штамів, які складно лікувати і які важко повністю знищити в заселеному ними лікарняному середовищі. Прикладами таких штамів є метицилін-резистентний золотистий стафілокок (*methicillin resistant Staphylococcus aureus*, MRSA), метицилін-резистентні коагулазонегативні стафілококи (*methicillin resistant coagulase negative staphylococci*, MRCNS), пеніцилін-резистентний *Streptococcus pneumoniae* (легеневий стрептокок) і множинно-резистентний *Enterococcus faecium*.

Сполуки за даним винаходом демонструють активність і проти резистентних бактерійних штамів.

Сполуки за даним винаходом особливо активні проти *Streptococcus pneumoniae* (легеневого стрептокока) і *Staphylococcus aureus* (золотистого стафілокока), включаючи резистентний *Staphylococcus aureus*, такий, як наприклад, метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus* (MRSA). Зокрема, сполуки заданим винаходом активні проти *Streptococcus pneumoniae*.

Тому даний винахід також стосується застосування сполуки формули (Ia) або (Ib), її фармацевтично прийнятних солей або її N-оксидних форм, а також її будь-яких фармацевтичних композицій, як описано далі в даній заявці, для виробництва лікарського засобу для лікування бактерійної інфекції, включаючи інфекцію, обумовлену стафілококами та/або стрептококами.

Відповідно, в іншому аспекті, даний винахід описує спосіб лікування пацієнта, який потерпає від (або з ризиком) бактерійної інфекції, включаючи інфекцію, обумовлену стафілококами і стрептококами, який включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки або фармацевтичної композиції заданим винаходом.

Без зв'язку з якою б то не було теорією, вважають, що активність даних сполук полягає в інгібуванні F1F0-АТФ-синтази, зокрема, в інгібуванні F0-комплекса F1F0-АТФ-синтази, конкретніше, в інгібуванні с-субодиниці F0-комплекса F1F0-АТФ-синтази, що приводить до загибелі бактерій внаслідок вичерпання клітинних рівнів АТФ в бактеріях. Тому, зокрема, сполуки за даним винаходом активні по відношенню до бактерій, виживаємість яких залежить від правильного функціонування F1F0-АТФ-синтази.

Бактерійні інфекції, які можна лікувати даними сполуками, включають, наприклад, інфекції центральної нервової системи, інфекції зовнішнього вуха, інфекції середнього вуха, такі як гострий отит середнього вуха, інфекції черепних синусів, очні інфекції, інфекції порожнини рота, такі як інфекції зубів, ясен і слизистої оболонки, інфекції верхніх дихальних шляхів, інфекції нижніх дихальних шляхів, сечостатевої інфекції, шлунково-кишкові інфекції, гінекологічні інфекції, септицемію, інфекції кісток і суглобів, інфекції шкіри і шкірних структур, бактерійний ендокардит, опіки, антибактеріальну профілактику в хірургії, антибактеріальну профілактику у імуносупресивних пацієнтів, таких як пацієнти, що отримують протиракову хіміотерапію, або пацієнти з трансплантацією органів.

Скрізь, де раніше або далі в даній заявці вказано, що сполуки можуть лікувати бактерійну інфекцію, мають на увазі, що дані сполуки можуть лікувати інфекцію, обумовлену одним або більше бактерійними штамами.

Винахід також стосується композиції, що містить фармацевтично прийнятний носій і, як активний інгредієнт, терапевтично ефективну кількість сполуки за даним винаходом. Сполуки за даним винаходом можуть бути оформлені у вигляді різних фармацевтичних форм для цілей введення. В якості відповідних композицій можна вказати всі композиції, які зазвичай застосовуються для системного введення лікарських засобів. Для одержання фармацевтичних композицій за даним винаходом ефективну кількість конкретної сполуки, необов'язково у формі адитивної солі, в якості активного інгредієнту сполучають в тонкій суміші з фармацевтично прийнятним носієм, який може бути дуже різноманітним за формою в залежності від форми препарату, бажаного для введення. Ці фармацевтичні композиції бажані в одиничній дозованій формі, які підходять, зокрема, для введення перорально або шляхом парентеральної ін'єкції. Наприклад, при отриманні композицій в пероральній дозованій формі можна застосовувати будь-яке звичайне фармацевтичне середовище, таке, як наприклад, вода, гліколи, масла, спирти тощо для пероральних рідких препаратів, таких як суспензії, сиропи, еліксири, емульсії і розчини; або тверді носії, такі як крохмалі, цукри, каолін, розчинники, змащуючі засоби, зв'язуючі, дезінтегранти тощо для порошків, пілюль, капсул і пігулок. Внаслідок легкості їх введення пігулки та капсули є найбільш зручними пероральними одиничними дозованими формами, для яких, вочевидь, застосовують тверді фармацевтичні носії. Для парентеральних композицій носій буде, як правило, містити стерильну воду, принаймні, в більшій частині, хоча можна включати й інші інгредієнти, наприклад, для поліпшення розчинності. Можна приготувати, наприклад, ін'єкційні розчини, в яких носій містить фізіологічний розчин солі, розчин глюкози або суміш фізіологічного розчину солі і розчину глюкози. Можна також приготувати ін'єкційні суспензії, в яких можна застосовувати відповідні рідкі носії, суспендуючі засоби тощо. Також включені препарати в твердій формі, які призначені для перетворення, незадовго перед вживанням, в препарати в рідкій формі.

Залежно від способу введення фармацевтична композиція буде, переважно, містити від 0,05 до 99% по масі, переважніше, від 0,1 до 70% по масі, навіть переважніше, від 0,1 до 50% по масі активного інгредієнту (одного або більше) і від 1 до 99,95% по масі, переважніше, від 30 до 99,9% по масі, навіть переважніше, від 50 до 99,9% по масі фармацевтично прийнятного носія, причому всі процентні долі приведені з розрахунку на загальну масу композиції.

Фармацевтична композиція може додатково містити різні інші інгредієнти, відомі в даній області, наприклад, змащувальний засіб, стабілізатор, буферний засіб, емульгатор, регулятор в'язкості, поверхнево-активну речовину, консервант, аромат або фарбник.

Особливо вигідно оформляти вищезазначені фармацевтичні композиції в одиничній дозованій формі для простоти введення і одноманітності дозування. Використаний в даному описі термін «одинична дозована форма» відноситься до фізично дискретних одиниць, що підходять як одноманітні дози, причому кожна одиниця містить визначену кількість активного інгредієнту, розраховану на одержання бажаного терапевтичного ефекту, разом з необхідним фармацевтичним носієм. Прикладами таких одиничних дозованих форм є пігулки (включаючи пігулки з насінками або вкриті оболонкою), капсули, пілюлі, порошки в пакетах, облатки, супозиторії, ін'єкційні розчини або суспензії тощо та їх окремі композиції. Щоденна доза сполуки за даним винаходом буде, звичайно, змінюватися в залежності від сполуки, яка застосовується, способу введення, бажаного лікування і вказаного мікобактеріального захворювання. Проте

зазвичай задовільні результати будуть отримані, коли сполуку за даним винаходом вводять в щоденній дозі, що не перевищує 1 грам, наприклад, в діапазоні від 10 до 50 мг/кг маси тіла.

Враховуючи той факт, що сполуки формули (Ia) або формули (Ib) активні проти бактерійних інфекцій, дані сполуки можна комбінувати з іншими антибактеріальними засобами для ефективної боротьби з бактерійними інфекціями.

Тому даний винахід також стосується комбінації (a) сполуки за даним винаходом та (b) одного або більше інших антибактеріальних агентів.

Даний винахід також стосується комбінації (a) сполуки за даним винаходом та (b) одного або більше інших антибактеріальних агентів для застосування як лікарського засобу.

Даний винахід також стосується застосування комбінації або фармацевтичної композиції, як визначалося безпосередньо раніше для лікування бактерійної інфекції.

Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій і, як активний інгредієнт, терапевтично ефективну кількість (a) сполуки заданим винаходом та (b) один або більше інших антибактеріальних агентів, також включена в даний винахід.

Співвідношення мас (a) сполуки за даним винаходом і (b) іншого антибактеріального засобу (одного або більше), коли їх дають в комбінації, може визначити фахівець в даній області. Як добре відомо фахівцям в даній області, вказане співвідношення, і точна доза, і частота введення залежать від застосування конкретної сполуки за даним винаходом і іншого антибактеріального засобу (одного або більше), конкретного захворювання, що потребує лікування, тяжкості захворювання, що потребує лікуванню, віку, маси тіла, статі, дієти, часу введення і загального фізичного стану конкретного пацієнта, способу введення, а також інших лікарських засобів, які може приймати індивід. Крім того, вочевидь, що ефективну щоденну кількість можна зменшувати або збільшувати залежно від реакції суб'єкта, що піддається лікуванню, і залежно від оцінки лікаря, що призначає сполуку за даним винаходом. Конкретне співвідношення мас для даної сполуки формули (Ia) або (Ib) та іншого антибактеріального засобу може знаходитися в діапазоні від 1/10 до 10/1, конкретніше, від 1/5 до 5/1, навіть конкретніше, від 1/3 до 3/1.

Сполуки за даним винаходом і один або більше інших антибактеріальних засобів можна комбінувати в одному препараті або їх можна виготовляти в роздільних препаратах, так що їх можна вводити одночасно, окремо або послідовно. Таким чином, даний винахід також стосується продукту, що містить (a) сполуку за даним винаходом та (b) один або більше інших антибактеріальних засобів в якості комбінованого препарату для одночасного, роздільного або послідовного застосування для лікування бактерійної інфекції.

Іншими антибактеріальними засобами, які можна комбінувати зі сполуками формули (Ia) або (Ib), можуть бути, наприклад, антибактеріальні засоби, відомі в даній області. Інші антибактеріальні засоби включають антибіотики β-лактамної групи, такі як природні пеніциліни, напівсинтетичні пеніциліни, природні цефалоспорини, напівсинтетичні цефалоспорини, цефаломіцини, 1-оксацефемі, клавуланові кислоти, пенемі, карбапенемі, нокардицини, монобактамі; тетрацикліни, ангідротетрацикліни, антрацикліни; аміноглікозиди; нуклеозиди, такі як N-нуклеозиди, C-нуклеозиди, карбоциклічні нуклеозиди, бластицидин S; макроліди, такі як 12-членні кільцеві макроліди, 14-членні кільцеві макроліди, 16-членні кільцеві макроліди; ансаміцини; пептиди, такі як блеоміцини, граміцидини, поліміксини, бацитрацини, макроциклічні пептидні антибіотики, що містять лактонні зв'язки, актиноміцини, амфоміцин, капреоміцин, дистаміцин, ендурацидини, мікаміцин, неокарцинонстатин, стеноміцин, віоміцин, віргініаміцин; циклогексимід; циклосерин; варіотин; саркоміцин A; новобіоцин; гризеофульвін; хлорамфенікол; мітоміцини; фумагілін; монензини; піролнітрин; фосфоміцин; фузидова кислота; D-(п-гідроксифеніл)гліцин; D-фенілгліцин; ендіїни.

Специфічними антибіотиками, які можна комбінувати з даними сполуками формули (Ia) або (Ib) можуть бути, наприклад, бензилпеніцилін (калію, прокаїну, бензатину), феноксиметилпеніцилін (калію), фенетицилін калію, пропіцилін, карбеніцилін (динатрію, феніл-натрію, інданіл-натрію), сулбеніцилін, тікарцилін динатрію, метицилін натрію, оксацилін натрію, клоксацилін натрію, диклоксацилін, флуклоксацилін, ампіцилін, мезлоцилін, піперацилін натрію, амоксицилін, циклацилін, гексацилін, сульбактам натрію, гідрохлорид талампіциліну, гідрохлорид бакампіциліну, пивмецилінам, цефалексин, цефаклор, цефалогліцин, цефадроксил, цефрадин, цефроксадин, цефепірин натрію, цефалотин натрію, цефакетрил натрію, цефсулодин натрію, цефалоридин, цефатризин, цефоперазон натрію, цефамандол, гідрохлорид цефотіаму, цефазолін натрію, цефтизоксим натрію, цефотаксим натрію, гідрохлорид цефменоксиму, цефутоксим, цефтриаксон натрію, цефтазидим, цефокситин, цефметазол, цефотетан, латамоксеф, клавуланова кислота, іміпенем, азтреонам, тетрациклін, гідрохлорид хлортетрацикліну, деметилхлортетрациклін, окситетрациклін, метациклін,

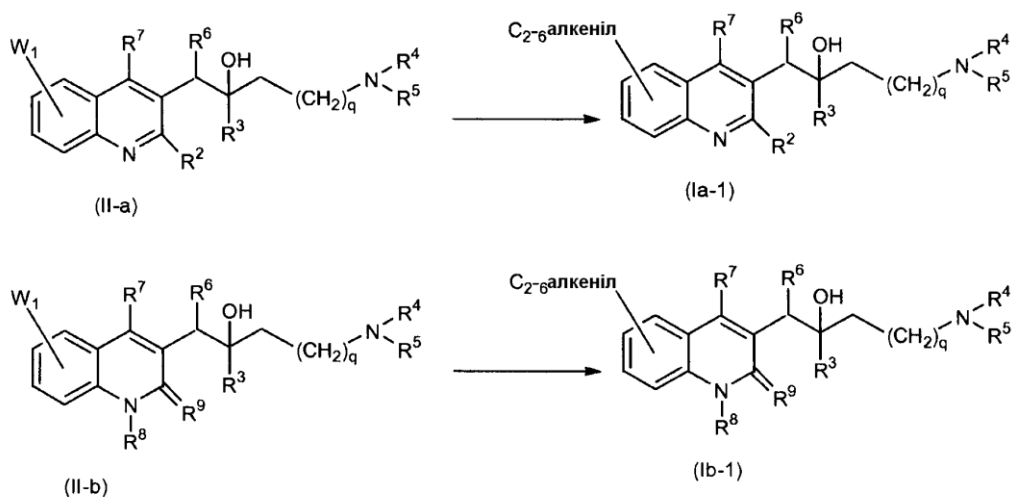
доксидиклін, ролітетрациклін, міноциклін, гідрохлорид даунорубіцину, доксорубіцин, акларубіцин, сульфат канаміцину, беканаміцин, тобраміцин, сульфат гентаміцину, дибекацин, амікацин, мікрономіцин, рибостаміцин, сульфат неоміцину, сульфат паромоміцину, сульфат стрептоміцину, дигідрострептоміцин, дестоміцин А, гігроміцин В, апраміцин, сизоміцин, сульфат нетилміцину, гідрохлорид спектиноміцину, сульфат астроміцину, валідаміцин, касугаміцин, поліоксин, бластицидин S, еритроміцин, естолат еритроміцину, фосфат олеандоміцину, триацетилолеандоміцин, кітасаміцин, джозаміцин, спіраміцин, тілозин, івермектин, мідекаміцин, сульфат блеоміцину, сульфат пепломіцину, граміцидин S, поліміксин В, бацитрацин, сульфат колістину, колістинметансульфонат натрію, енраміцин, мікаміцин, віргініаміцин, сульфат капреоміцину, віоміцин, енвиоміцин, ванкоміцин, актиноміцин D, неокарцинонстатин, бестатин, пепстатин, монензин, лазалоцид, салиноміцин, амфотерицин В, ністатин, натаміцин, трихоміцин, мітраміцин, лінкоміцин, кліндаміцин, гідрохлорид пальмітату кліндаміцину, флавофосфоліпол, циклосерин, пецилоцин, гризеофульвін, хлорамфенікол, пальмітат хлорамфеніколу, мітоміцин С, піролнітрин, фосфоміцин, фузидова кислота, бикозаміцин, тіаулін, сікканін.

Іншими агентами, яких можна комбінувати зі сполуками формули (Ia) або (Ib), можуть бути, наприклад, ріфампіцин (=ріфампін); ізоніазид; піразинамід; амікацин; етионамід; етамбутол; стрептоміцин; пара-аміносаліцилова кислота; циклосерин; капреоміцин; канаміцин; тіоацетазон; РА-824; хінолони/фторхінолони, такі, як наприклад, моксифлоксацин, гатифлоксацин, офлоксацин, цiproфлоксацин, спарфлоксацин; макроліди, такі, як наприклад, кларитроміцин, клофазимін, амоксицилін з клавулановою кислотою; ріфаміцини; ріфабутин; ріфалентин; сполуки, розкриті в WO2004/011436.

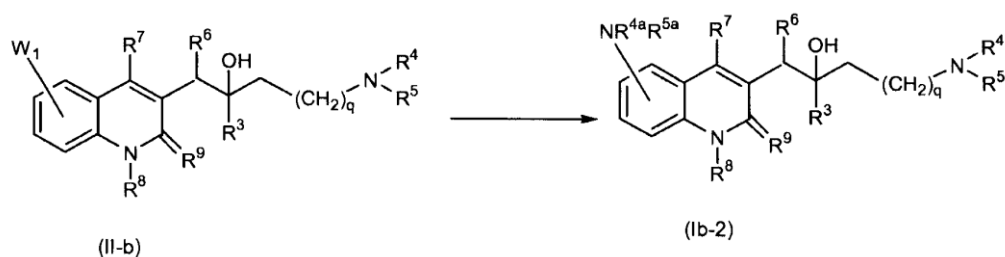
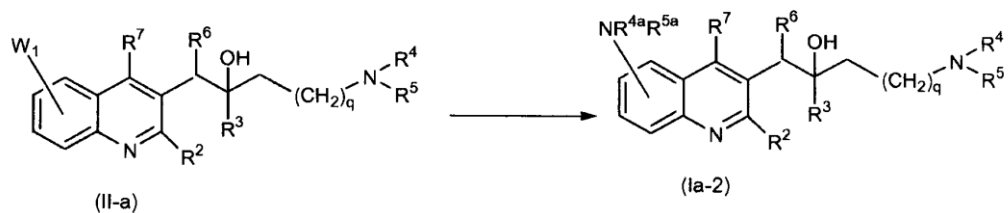
ЗАГАЛЬНІ СПОСОБИ ОДЕРЖАННЯ

Сполуки за даним винаходом можна одержати, застосовуючи послідовність стадій, кожна з яких відома фахівцям.

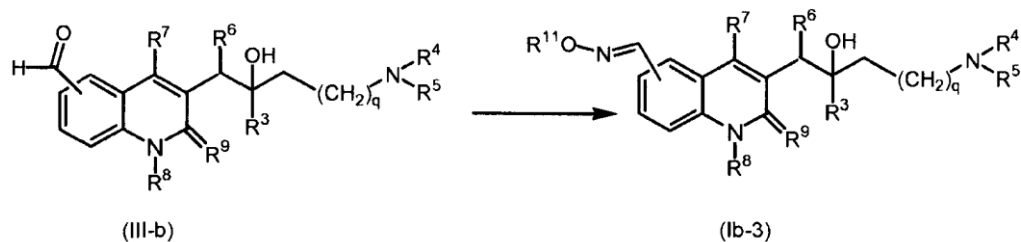
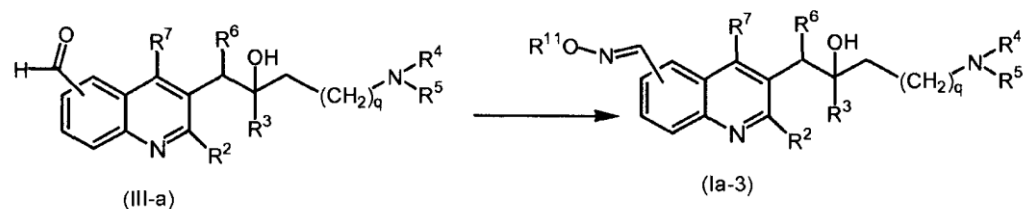
Сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 являє собою C_{2-6} -алкеніл, причому вказані сполуки представлені формулою (Ia-1) або (Ib-1), можна отримати реакцією проміжної сполуки (II-a) або (II-b), де W_1 являє собою прийнятну рухому групу, таку, як наприклад, галоген, наприклад, бром тощо, з трибутил(C_{2-6} -алкеніл)оловом, таким, як наприклад, трибутил(вініл)олово, у присутності відповідного каталізатора, такого, як наприклад, $Pd(PPh_3)_4$, у присутності відповідного розчинника, такого, як наприклад, N,N-диметилформамід. Цю реакцію, переважно, проводять при підвищеній температурі.



Сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 являє собою $R^{5a}R^{4a}N$, причому вказані сполуки представлені формулою (Ia-2) або (Ib-2), можна отримати з проміжної сполуки формули (II-a) або (II-b) реакцією з $R^{5a}R^{4a}NH$ у присутності відповідного каталізатора, такого, як наприклад, трис-(добензиліденацетон)паладій, відповідного ліганда, такого, як наприклад, 2-(ди-трет-бутилфосфіно)біфенілу, відповідної основи, такої, як наприклад, трет-бутоксид натрію, і відповідного розчинника, такого, як наприклад, толуол.

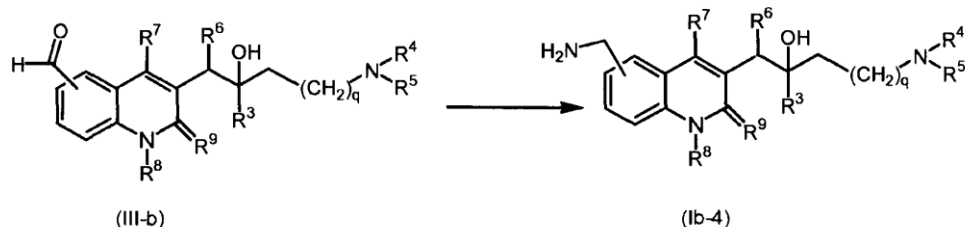
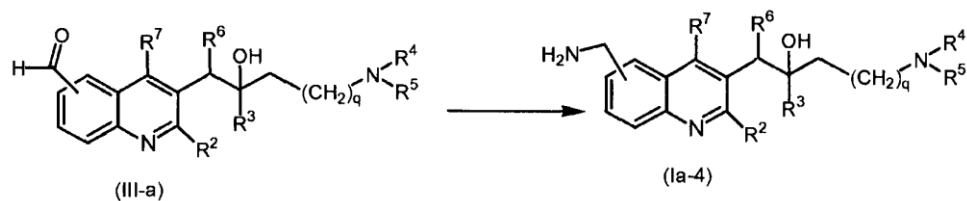


5 Сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 являє собою $-C=N-OR^{11}$, причому вказані сполуки представлені формулою (Ia-3) або (Ib-3), можна отримати з проміжної сполуки формули (III-a) або (III-b) реакцією з гідрохлоридом гідроксиламіну або гідрохлоридом C_{1-6} -алкоксиламіну у присутності відповідного розчинника, такого, як наприклад, піридин.

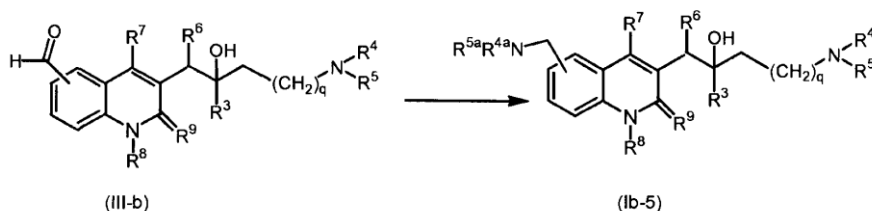
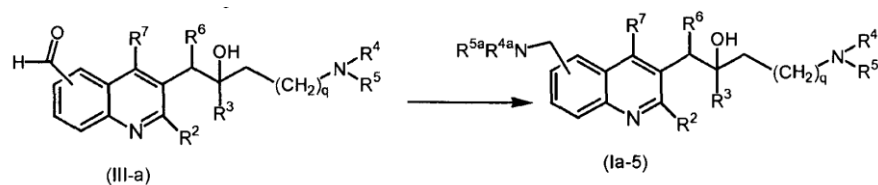


10 Сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 являє собою $-CH_2-NH_2$, причому вказані сполуки представлені формулою (Ia-4) або (Ib-4), можна отримати з проміжної сполуки формули (III-a) або (III-b) відновленням у присутності H_2 , відповідного каталізатора, такого, як наприклад, паладій на активованому вугіллі, і відповідного розчинника, такого, як наприклад, NH_3 /спирт, наприклад, NH_3 /метанол.

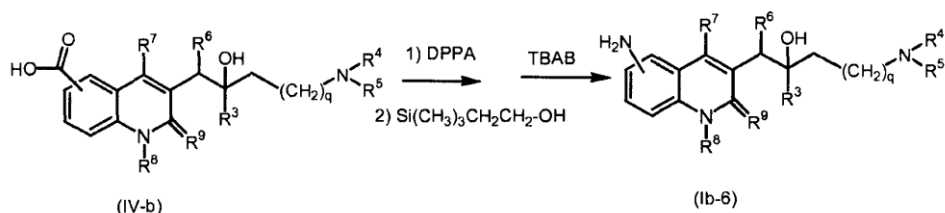
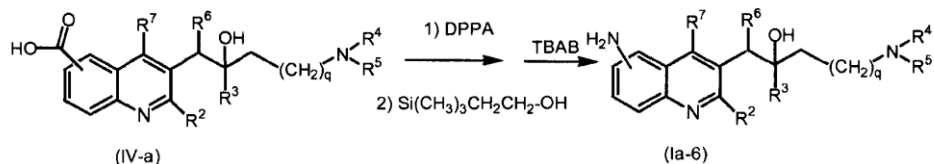
15



Сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 являє собою $R^{5a}R^{4a}N-CH_2-$, причому вказані сполуки представлені формулою (Ia-5) або (Ib-5), можна отримати реакцією проміжної сполуки формули (III-a) або (III-b) з відповідним реагентом формули $R^{5a}R^{4a}N-H$ у присутності відповідного відновника, такого, як наприклад, BH_3CN , відповідного розчинника, такого, як наприклад, ацетонітрил і тетрагідрофуран, і відповідної кислоти, такої, як наприклад, оцтова кислота.

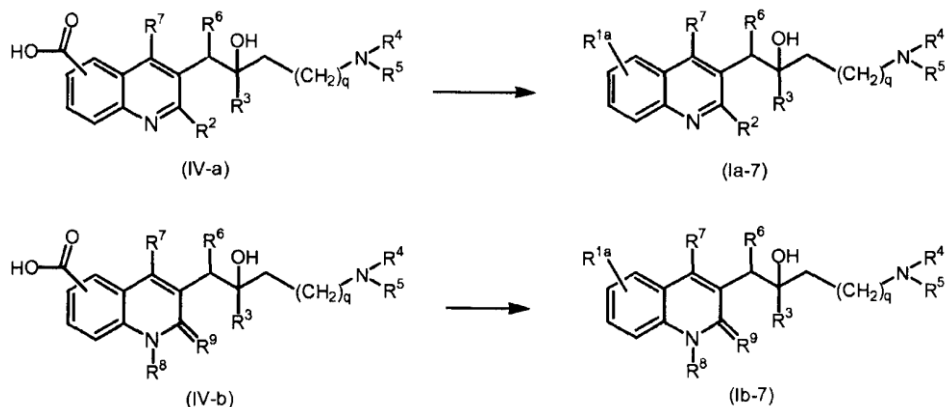


Сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 являє собою аміногрупу, причому вказані сполуки представлені формулою (Ia-6) або (Ib-6), можна отримати реакцією проміжної сполуки формули (IV-a) або (IV-b) з відповідним азидом, таким, як наприклад, дифенілфосфорилазид (DPPA), і відповідною основою, такою, як наприклад, триетиламін, у відповідному розчиннику, такому, як наприклад, толуол. Отриманий продукт піддають модифікованій реакції Курциуса і при додаванні триметилсилілетанолу отримують карбаматну проміжну сполуку. На наступній стадії проводять реакцію цієї проміжної сполуки з тетрабутиламонійбромідом (TBAB) у відповідному розчиннику, такому, як наприклад, тетрагідрофуран, отримуючи амінопохідне.

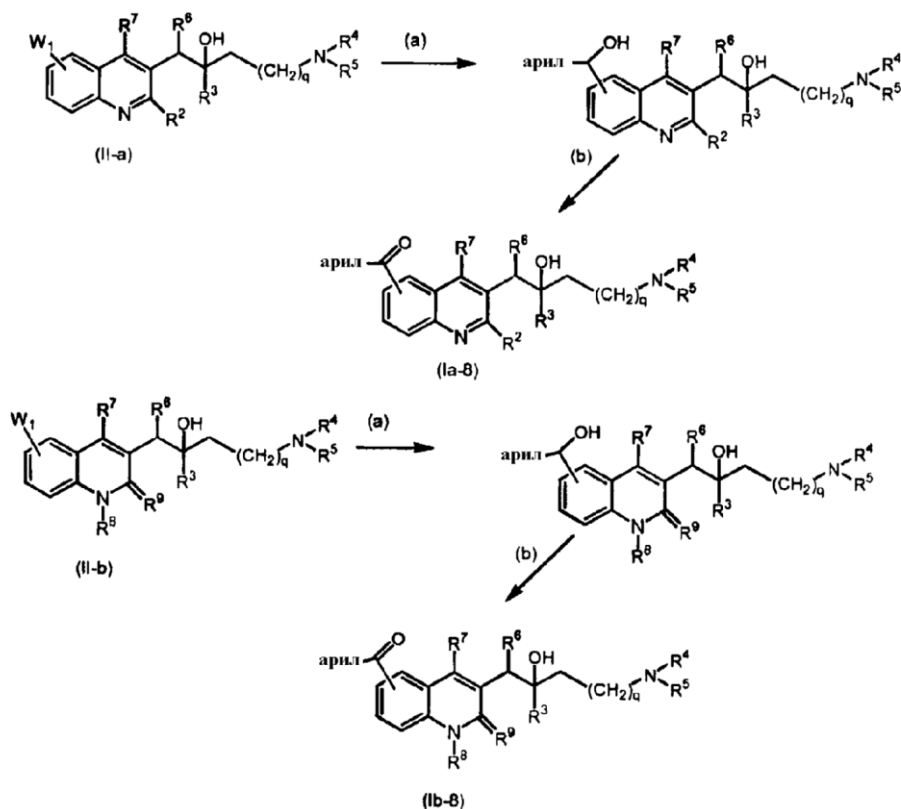


Сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 являє собою амінокарбоніл, моно або ди(алкіл) амінокарбоніл або $R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-$, причому вказаний R^1 представлений групою R^{1a} та вказані сполуки представлені формулою (Ia-7) або (Ib-7), можна отримати реакцією проміжної сполуки формули (IV-a) або (IV-b) з відповідним аміном, відповідним еднальним реагентом, таким, як

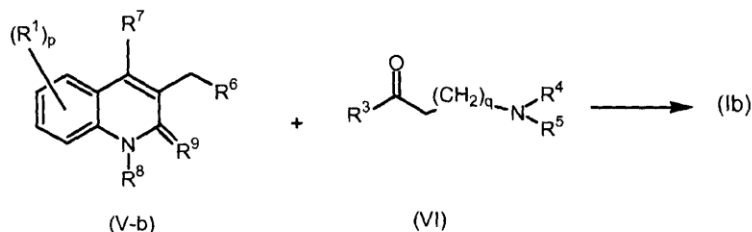
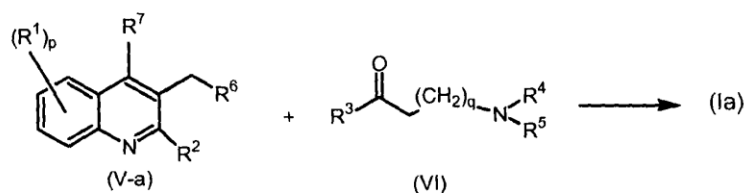
наприклад, гідроксибензотріазол, відповідним активуючим реагентом, таким як відповідний карбодіїмід, такий, як наприклад, 1,1'-карбонілдіїмідазол або N,N'-дициклогексилкарбодіїмід або 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїмід, відповідною основою, такою, як наприклад, триетиламін, і відповідним розчинником, таким, як наприклад, тетрагідрофуран і метиленхлорид.



Сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 являє собою арилкарбоніл, причому вказані сполуки представлені формулою (Ia-8) або (Ib-8), можна отримати реакцією на першій стадії (a) проміжної сполуки формули (II-a) або (II-b) з відповідним ариллальдегідом у присутності $nBuLi$ і відповідного розчинника, такого, як наприклад, тетрагідрофуран. Цю реакцію, переважно, проводять при низькій температурі, такий, як наприклад $-70^\circ C$. На наступній стадії (b) продукт, отриманий на стадії (a), окислюють відповідними окислювачами, такими, як наприклад, оксид марганцю, у присутності відповідного розчинника, такого, як наприклад, метиленхлорид.



Сполуки формули (I-a) або (Ib) можна також отримати реакцією проміжної сполуки формули (V-a) або (V-b) з проміжною сполукою формули (VI) за наступною схемою реакції:



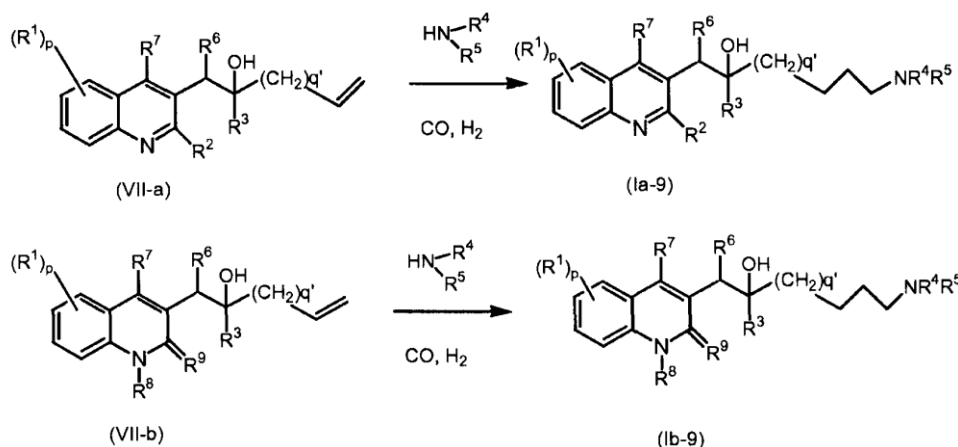
5

застосовуючи $n\text{BuLi}$ в суміші з відповідною основою, такою, як наприклад, диізопропіламін, і відповідним розчинником, таким, як наприклад, тетрагідрофуран, де всі змінні визначені так як у формулі (Ia) або (Ib). Перемішування може підвищити швидкість реакції. Реакцію зручно проводити при температурі в діапазоні між -20 і -70°C .

10

Сполуки формули (Ia) або (Ib), де q дорівнює 2, 3 або 4, причому вказані сполуки представлені формулою (Ia-9) або (Ib-9), можна також отримати реакцією проміжної сполуки формули (VII-a) або (VII-b), де q' дорівнює 0, 1 або 2, з первинним або вторинним аміном HNR^4R^5 у присутності відповідного каталізатора, такого, як наприклад, $\text{Rh}(\text{cod})_2\text{BF}_4$, необов'язково у присутності другого каталізатора (для відновлення), такого, як наприклад, $\text{Ir}(\text{cod})_2\text{BF}_4$, у присутності відповідного ліганда, такого, як наприклад, Xantphos , у відповідному розчиннику, такому, як наприклад, тетрагідрофуран і спирт, наприклад, метанол, у присутності CO та H_2 (під тиском) при підвищеній температурі. Цю реакцію, переважно, проводять для проміжних сполук формули (VII), де q' дорівнює 1.

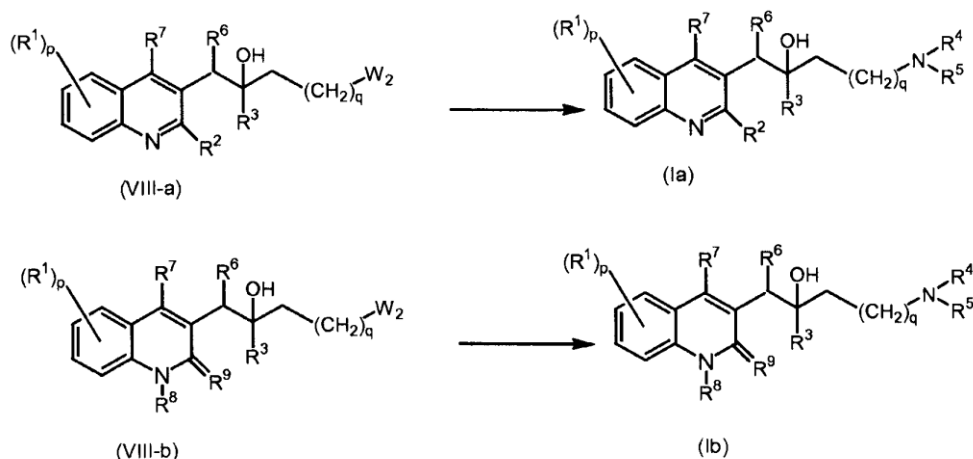
15



20

Сполуки формули (Ia) або (Ib) можна також отримати реакцією проміжної сполуки формули (VIII-a) або (VIII-b), де W_2 є прийнятною рухомою групою, такою, як наприклад, галоген, наприклад, хлор або бром, з відповідним первинним або вторинним аміном HNR^4R^5 необов'язково у присутності відповідного розчинника, такого, як наприклад, ацетонітрил.

25

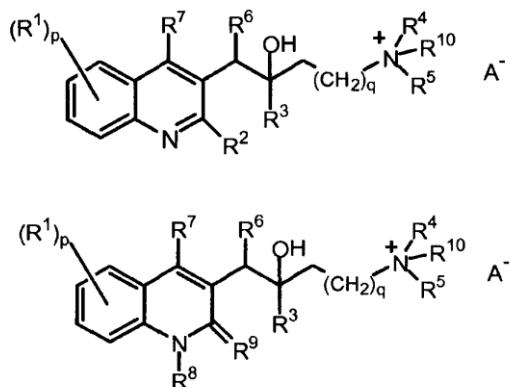


Мають на увазі, що знаходження відповідних температур, розбавлень і тривалості реакцій для оптимізації описаних вище реакцій для одержання бажаної сполуки є таким, що входить в компетенцію фахівця в даній області.

Сполуки формули (Ia) або (Ib) можна, крім того, отримати, взаємно перетворюючи сполуки формули (Ia) або (Ib) згідно з групою реакцій трансформації, що відомі в даній області.

Сполуки формули (Ia) або (Ib) можна перетворити у відповідні N-оксидні форми, слідуючи процедурам, відомим в даній області для перетворення тривалентного азоту в його N-оксидну форму. Вказану реакцію N-окислення звичайно можна проводити реакцією вихідного матеріалу формули (Ia) або (Ib) з відповідним органічним або неорганічним пероксидом. Відповідні неорганічні пероксиди включають, наприклад, пероксид водню, пероксиди лужних металів або лужноземельних металів, наприклад пероксид натрію, пероксид калію; відповідні органічні пероксиди можуть включати пероксикислоти, такі, як наприклад, бензолкарбопероксова кислота або галоген-заміщена бензолкарбопероксова кислота, наприклад, 3-хлорбензолкарбопероксова кислота, пероксоалканові кислоти, наприклад, пероксооцтова кислота, алкілгідроперокси, наприклад, трет-бутилгідропероксид. Відповідними розчинниками можуть бути, наприклад, вода, нижчі спирти, наприклад, етанол тощо, вуглеводні, наприклад, толуол, кетон, наприклад, 2-бутанон, галогеновані вуглеводні, наприклад, дихлорметан, і суміші таких розчинників.

Сполуки формули (Ia) або (Ib) можна також перетворити в четвертинний амін реакцією з відповідним кватернізуючим агентом, таким, як наприклад, необов'язково заміщений C_{1-6} -алкілгалогенід, арил- C_{1-6} -алкілгалогенід, C^{1-6} -алкілкарбонілгалогенід, арилкарбонілгалогенід, Net^1 - C_{1-6} -алкілгалогенід або Net^1 -карбонілгалогенід, наприклад, метилйодид або бензилйодид, у присутності відповідного розчинника, такого, як наприклад, ацетон, де Net^1 являє собою фураніл або тиєніл; або біциклічний гетероцикл, обраний з бензофуранілу або бензотієнілу; кожен моноциклічний і біциклічний гетероцикл може необов'язково бути заміщеним 1, 2 або 3 замісниками і кожен замісник незалежно обраний з групи галогену, C_{1-6} -алкілу та арилу. Вказані четвертинні аміни представлені нижчевказаною формулою, в якій R^{10} являє собою C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -алкілкарбоніл, арил- C_{1-6} -алкіл, арилкарбоніл, Net^1 - C_{1-6} -алкіл або Net^1 -карбоніл і в якій A^- являє собою фармацевтично прийнятний протиіон, такий, як наприклад, йодид.



Сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^6 являє собою феніл, заміщений галогеном, можна перетворити в сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^6 являє собою феніл, заміщений групою Het, реакцією з $Het-B(OH)_2$ у присутності відповідного каталізатора, такого, як наприклад, $Pd(PPh_3)_4$, у присутності відповідної основи, такої, як наприклад, Na_2CO_3 , і відповідного розчинника, такого, як наприклад, толуол або 1,2-диметоксуетан (DME) і спирт, наприклад, метанол.

Сполуки формули (Ia-4) або (Ib-4) можна перетворити в сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 являє собою алкілкарбоніламіно- CH_2- , реакцією з відповідним алкілкарбонілхлоридом у присутності відповідної основи, такої, як наприклад, N,N-диетилетанамін, і відповідного розчинника, такого, як наприклад, метиленхлорид.

Сполуки формули (Ia-4) або (Ib-4) можна перетворити в сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 являє собою $-CH_2-N(C_{1-6}\text{-алкіл})_2$, реакцією з відповідним альдегідним або кетонним реагентом, таким, як наприклад, параформальдегід або формальдегід, у присутності ціаноборогідриду натрію, оцетової кислоти і відповідного розчинника, такого, як наприклад, ацетонітрил.

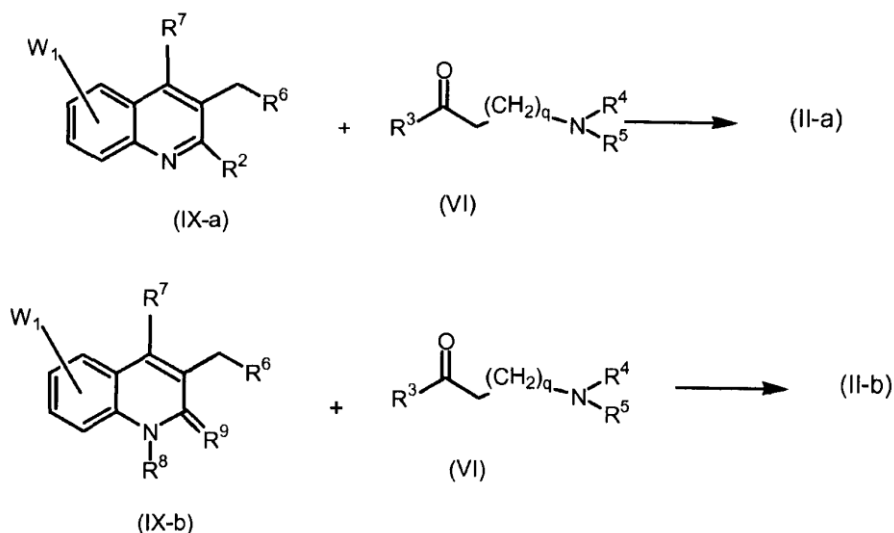
Сполуку формули (Ia), де R^2 являє собою метоксигрупу, можна перетворити у відповідну сполуку формули (Ib), де R^8 являє собою водень і R^9 являє собою оксогрупу, за допомогою гідролізу у присутності відповідної кислоти, такої, як наприклад, хлористоводнева кислота, і відповідного розчинника, такого, як наприклад, діоксан.

Очевидно, що в попередніх та в подальших реакціях продукти реакцій можна виділяти з реакційного середовища і, якщо необхідно, додатково очищати відповідно до методик, що є загальновідомими в даній області, таких як екстракція, кристалізація і хроматографія. Крім того, очевидно, що продукти реакцій, які існують більш ніж в одній енантімерній формі, можна виділяти з їх суміші відомими способами, зокрема, препаративною хроматографією, такою як препаративна ВЕЖХ, хірально хроматографія. Індивідуальні діастереоізомери або індивідуальні енантіомери можна також отримати за допомогою надкритичної рідинної хроматографії (SCF).

Вихідні матеріали і проміжні сполуки являють собою сполуки, які є або комерційно доступними, або можуть бути отримані за допомогою традиційних реакційних процедур, що є загальновідомими в даній області. Наприклад, проміжні сполуки формули (IIa) -(IId) можуть бути отримані способом, описаним в WO2004/011436, WO2005/070924, WO2005/070430 або WO2005/075428, зміст яких включено в дану заяву шляхом посилання.

Зокрема, проміжні сполуки формули (II-a) або (II-b) можуть бути отримані з проміжної сполуки формули (IX-a) або (IX-b) і проміжної сполуки формули (VI) за наступною схемою реакції (1):

Схема 1

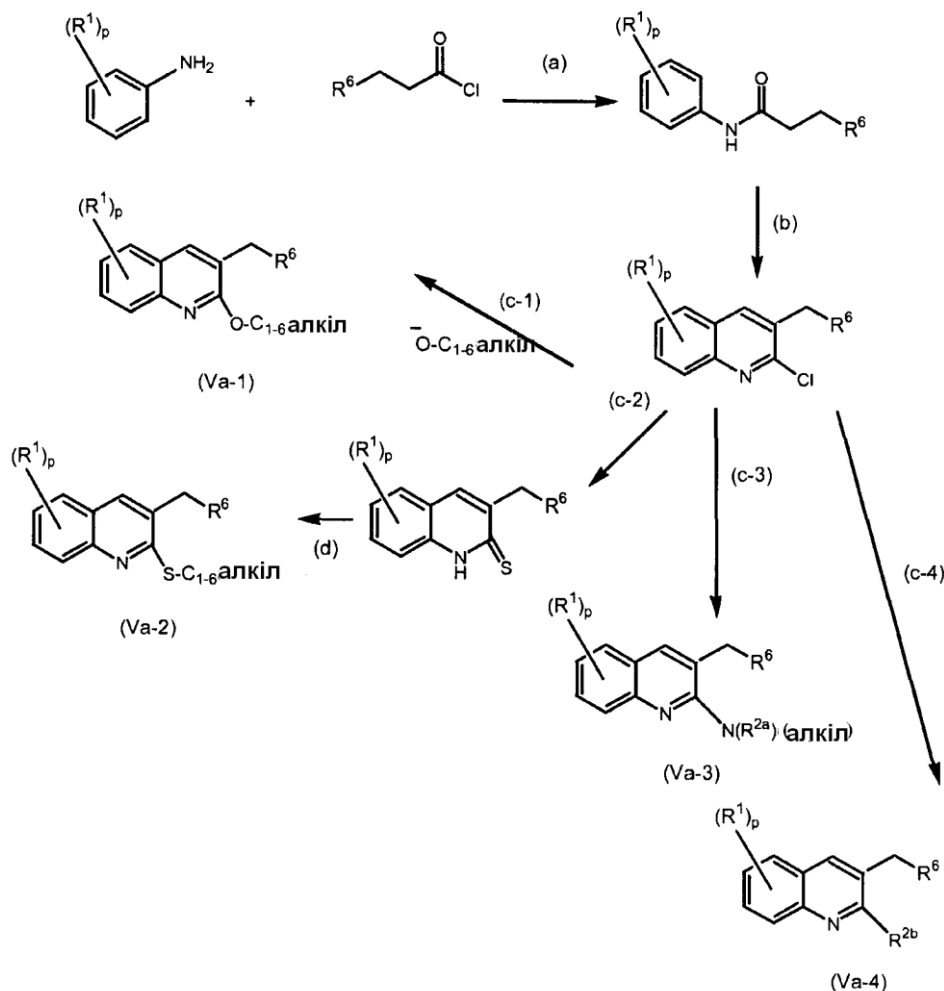


застосовуючи $nBuLi$ в суміші з відповідною основою, такою, як наприклад, диізопропіламін, і відповідним розчинником, таким, як наприклад, тетрагідрофуран, де всі змінні визначені так як у формулі (Ia) або (Ib). Перемішування може збільшити швидкість реакції. Реакцію зручно проводити при температурі в діапазоні між -20 і $-70^\circ C$.

Проміжні сполуки формули (III-a) або (III-b) можна отримати з проміжної сполуки формули (II-a) або (II-b) реакцією з N,N-диметилформамідом у присутності відповідного розчинника, такого, як наприклад, тетрагідрофуран. Реакцію, переважно, проводять при низькій температурі, наприклад $-70^\circ C$.

Проміжні сполуки формули (IV-a) або (IV-b) можна отримати з проміжно сполуки формули (II-a) або (II-b) реакцією з CO_2 у присутності $n\text{BuLi}$ і відповідного розчинника, такого, як наприклад, тетрагідрофуран. Реакцію, переважно, проводять при низькій температурі, наприклад -70°C .

- 5 Проміжні сполуки формули (V-a) можна отримати за наступною схемою реакції (2):
Схема 2

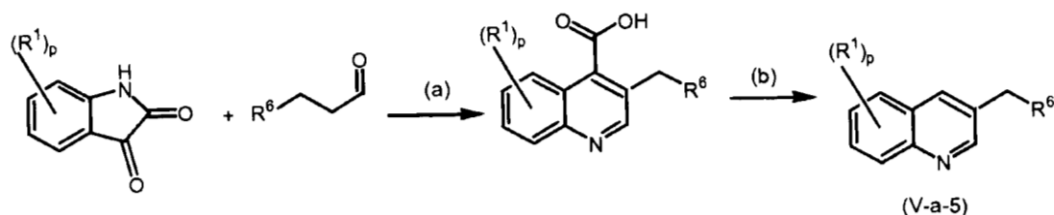


- 10 у якій всі змінні визначені так як у формулі (Ia). Схема акції (2) включає стадію (a), на якій відповідно заміщений анілін реагує з відповідним ацилхлоридом, таким, як наприклад, 3-фенілпропіонілхлорид, 3-фторбензолпропіонілхлорид або п-хлорбензолпропіонілхлорид, у присутності відповідної основи, такої як триетиламін, і відповідного реакційно-інертного розчинника, такого як метиленхлорид або етилендихлорид. Реакцію зручно проводити при
- 15 температурі в діапазоні від кімнатної температури до температури рефлюксу (кип'ячення із зворотним холодильником). На наступній стадії (b) аддукт, отриманий на стадії (a), реагує з фосфорилхлоридом (POCl_3) у присутності N,N-диметилформаміду (формулювання Вільсмейера-Хаака з подальшою циклізацією). Реакцію зручно проводити при температурі в діапазоні від кімнатної температури до температури рефлюксу. На наступній стадії (c-1) вводять специфічну R^2 -групу, де R^2 являє собою, наприклад, C_{1-6} -алкілокси-радикал, реакцією проміжної сполуки, отриманої на стадії (b), з O-C_{1-6} -алкілом у присутності відповідного розчинника, такого, як наприклад, HO-C_{1-6} -алкіл. Проміжну сполуку, отриману на стадії (b), можна також перетворити в проміжну сполуку, в якій R^2 являє собою, наприклад, радикал C_{1-6} -алкілтіо-, реакцією з $\text{S=C(NH}_2)_2$ у присутності відповідного розчинника, такого, як наприклад, спирт, наприклад, етанол, або суміш спирту з водою, необов'язково у присутності відповідної основи, такої, як наприклад, KOH (див. стадію (c-2)), з подальшою реакцією з C_{1-6} -алкіл-І у присутності відповідної основи, такої, як наприклад, K_2CO_3 , і відповідного розчинника, такого, як наприклад, 2-пропанон (див. стадію (d)). Проміжну сполуку, отриману на стадії (b), можна також перетворити в проміжну сполуку, в якій R^2 являє собою $\text{-N(R}^{2a})\text{(алкіл)}$, де R^{2a} являє собою

водень або алкіл, реакцією з відповідною сіллю $\text{NH}(\text{R}^{2a})$ (алкілу) у присутності відповідної основи, такої, як наприклад, карбонат калію, і відповідного розчинника, такого, як наприклад, ацетонітрил (стадія (с-3)). Проміжну сполуку, отриману на стадії (b), можна також перетворити в проміжну сполуку, в якій R^2 являє собою C_{1-6} -алкілокси- C_{1-6} -алкілоксигрупу, необов'язково заміщену C_{1-6} -алкілоксигрупою, причому вказаний R^2 представлений групою R^{2b} , реакцією з C_{1-6} -алкілокси- C_{1-6} -алкіл-ОН, необов'язково заміщеним C_{1-6} -алкілоксигрупою, у присутності NaN і відповідного розчинника, такого, як наприклад, тетрагідрофуран (стадія (с-4)).

Проміжні сполуки формули (V-a), де R^2 і R^7 являють собою водень, причому вказані проміжні сполуки представлені формулою (V-a-5), можна отримати за наступною схемою реакції (3), в якій на першій стадії (a) заміщений індол-2,3-діон реагує з необов'язково заміщеним 3-фенілпропіоновим альдегідом у присутності відповідної основи, такої як гідроксид натрію (реакція Пфітцингера), після чого сполуку карбонової кислоти декарбоксилують на наступній стадії (b) при високій температурі у присутності відповідного реакційно-інертного розчинника, такого як дифеніловий ефір.

Схема 3



Проміжні сполуки формули (V-a), де R^6 являє собою групу Het, причому вказані проміжні сполуки представлені формулою (V-a-6), можна отримати за наступною схемою реакції 3a.

Схема 3a

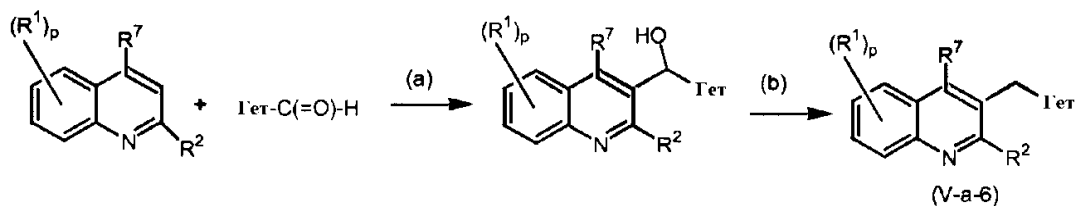


Схема реакції (3a) включає стадію (a), на якій відповідний хіноліновий фрагмент реагує з Het-C(=O)-H , з використанням $n\text{BuLi}$ в суміші відповідної основи, такої, як наприклад, 2,2,6,6-тетраметилпіперидин, і відповідного розчинника, такого, як наприклад, тетрагідрофуран. Перемішування може підвищити швидкість реакції. Реакцію зручно проводити при температурі в діапазоні між -20 і -70°C . На наступній стадії (b) продукт, отриманий на стадії (a), перетворюють в проміжну сполуку формули (V-a-6) реакцією з відповідною кислотою, такою, як наприклад, трифтороцетова кислота, і триізопропілсиланом у присутності відповідного розчинника, такого, як наприклад, метиленхлорид.

Проміжні сполуки формули (V-b), зокрема, (V-b-1) або (V-b-2), можна отримати за наступною схемою реакції (4).

Схема 4

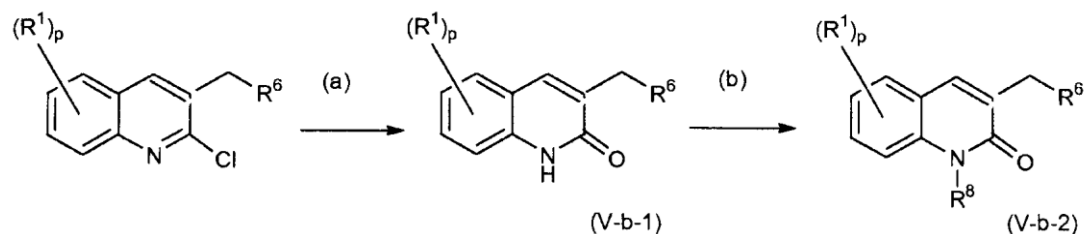


Схема реакції (4) включає стадію (a), на якій хіноліновий фрагмент перетворюють в хіноліновий фрагмент реакцією з відповідною кислотою, такою, як наприклад, хлористоводнева кислота. На наступній стадії (b) вводять замісник R^8 реакцією проміжної сполуки, отриманої на стадії (a), з відповідним алкілюючим агентом, таким, як наприклад, алкілідрид, наприклад, метилідрид, у присутності відповідної основи, такої, як наприклад,

NaOH або бензилтриетиламонійхлорид, відповідного розчинника, такого, як наприклад, тетрагідрофуран.

Проміжні сполуки формули (V-b), де R^8 і R^9 узяті разом для утворення радикала $-CH=CH-N=$, причому вказані проміжні сполука представлені формулою (V-b-3), можна отримати за наступною схемою реакції (5).

5

Схема 5

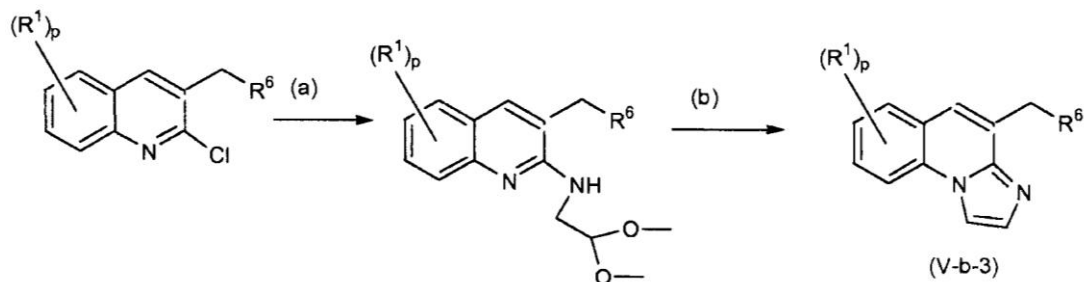


Схема реакції (5) включає стадію (a), на якій ця проміжна сполука реагує з $NH_2-CH_2-CH(OCH_3)_2$. На наступній стадії (b) утворюють конденсований імідазолільний фрагмент реакцією з оцетовою кислотою у присутності відповідного розчинника, такого, як наприклад, ксилол.

10

Проміжні сполуки формули (VI) являють собою сполуки, які або є комерційно доступними, або можуть бути отримані за традиційними схемами реакцій, загальновідомими в даній області. Наприклад, проміжні сполуки формули (VI) можна отримати за наступною схемою (6):

15

Схема 6

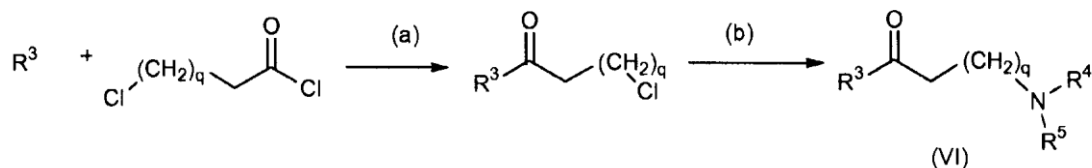


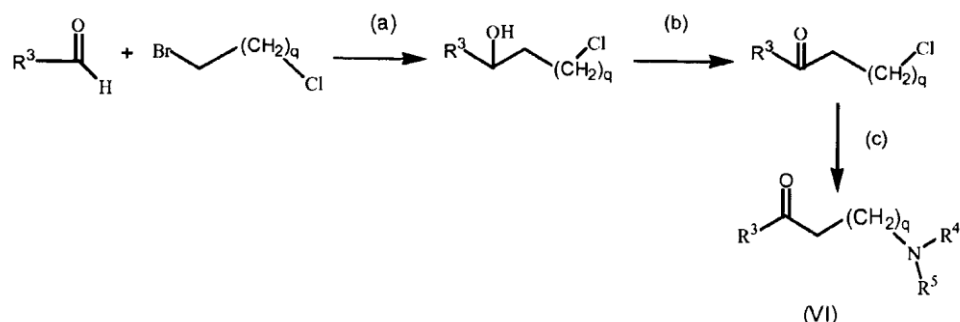
Схема реакції (6) включає стадію (a), на якій R^3 , який, конкретно, являє собою відповідно заміщений арил, конкретніше, відповідно заміщений феніл, реагує реакцією Фріделя-Крафта з відповідним ацилхлоридом, таким як 3-хлорпропіонілхлорид або 4-хлорбутирилхлорид, у присутності відповідної кислоти Люїса, такої, як наприклад, $AlCl_3$, $FeCl_3$, $SnCl_4$, $TiCl_4$ або $ZnCl_2$, і відповідного реакційно-інертного розчинника, такого як метиленхлорид або етилендихлорид. Реакцію зручно проводити при температурі в діапазоні між кімнатною температурою і температурою рефлюксу. На наступній стадії (b) вводять аміногрупу ($-NR^4R^5$) реакцією проміжної сполуки, отриманої на стадії (a), з первинним або вторинним аміном (HNR^4R^5).

20

25

Проміжні сполуки формули (VI) можна також отримати за наступною схемою реакції(7):

Схема 7



30

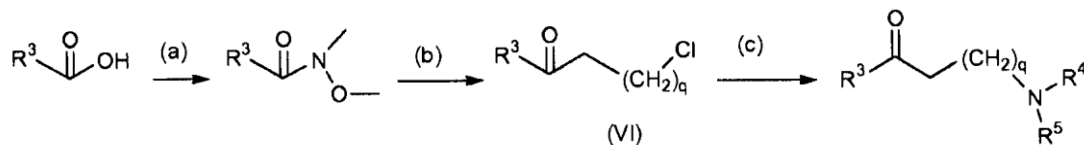
Схема реакції (7) включає в себе стадію (a), на якій $R^3-C(=O)-H$, який є, наприклад, відповідно заміщеним арилкарбоксальдегідом, конкретніше, відповідно заміщеним феніл- або нафтилкарбоксальдегідом, реагує з відповідною проміжною сполукою, такою, як наприклад, 1-бром-4-хлорбутан, у присутності реактиву Гриньяра і відповідного розчинника, такого, як наприклад, диетиловий ефір, тетрагідрофуран. Реакцію зручно проводити при низькій температурі, наприклад, $5^\circ C$. На наступній стадії (b) проводять окислення у присутності

35

реактиву Джонса у відповідному розчиннику, такому, як наприклад, ацетон. На наступній стадії (с) вводять аміногрупу ($-\text{NR}^4\text{R}^5$) реакцією проміжної сполуки, отриманої на стадії (b), з первинним або вторинним аміном HNR^4R^5 у присутності відповідного розчинника, такого, як наприклад, ацетонітрил, і відповідної основи, такої, як наприклад, K_2CO_3 .

5 Як альтернатива, проміжні сполука формули (VI) можна отримати за наступною схемою реакції (8):

Схема 8



10 Схема реакції (8) включає стадію (a), на якій, наприклад, відповідна кислота реагує з $\text{NH}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)$ у присутності 1,1'-карбонілдіімідазолу і відповідного розчинника, такого, як наприклад, CH_2Cl_2 . На наступній стадії (b) продукт, отриманий на стадії (a), реагує з відповідним реактивом Грин'єра, наприклад, 4-хлорбутилмагнійбромідом, у присутності відповідного розчинника, такого, як наприклад, тетрагідрофуран. На наступній стадії (c) вводять аміногрупу ($-\text{NR}^4\text{R}^5$) реакцією проміжної сполуки, отриманої на стадії (b), з первинним або вторинним аміном HNR^4R^5 у присутності відповідного розчинника, такого, як наприклад, ацетонітрил, і відповідної основи, тако, як наприклад, K_2CO_3 .

Альтернативно, проміжні сполуки формули (VI), де q дорівнює 1, причому вказані проміжні сполука представлені формулою (VI-a), можна отримати за наступною схемою реакції (9):

Схема 9

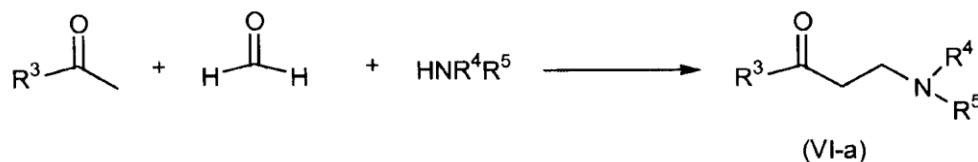


Схема реакції (9) включає стадію, на якій відповідне ацетилове похідне R^3 , таке, як наприклад, ацетилциклогексан, реагує з параформальдегідом і відповідним первинним або вторинним аміном HNR^4R^5 , переважно, в його сольовій формі, у присутності відповідної кислоти, такої, як наприклад, хлористоводнева кислота, тощо, і відповідного розчинника, такого, як наприклад, спирт, наприклад, етанол.

Проміжні сполуки формули (VI), де R^3 являє собою $\text{R}^{3a'}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ (що можливо для тих проміжних сполук формули (VI), в яких R^3 являє собою алкіл, арилалкіл, арил-О-алкіл, арилалкіл-О-алкіл, Het-алкіл, Het-О-алкіл або Het-алкіл-О-алкіл) і $\text{R}^{3a'}$ є тим же, що і R^3 , але має менше на 2 атоми вуглецю в ланцюзі алкілу, приєднаного до останньої частини молекули, і де q являє собою 1, причому вказані проміжні сполуки представлені формулою (VI-b), можна отримати за наступною схемою реакції (10):

Схема 10

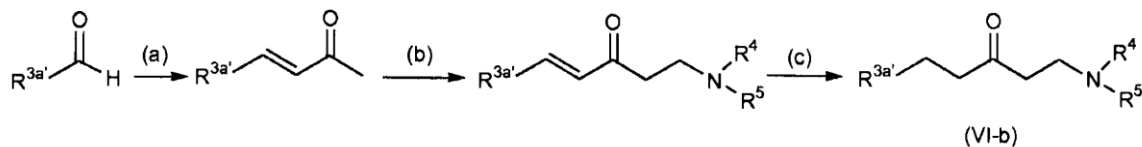


Схема реакції (10) включає стадію (a), на якій відповідний альдегід реагує з ацетоном у присутності відповідної основи, тако, як наприклад, гідроксид натрію. На наступній стадії (b) продукт, отриманий на стадії (a), реагує з первинним або вторинним аміном HNR^4R^5 у присутності $\text{CH}_2(\text{=O})$, відповідної кислоти, такої, як наприклад, хлористоводнева кислота тощо, і відповідного розчинника, такого, як наприклад, спирт, наприклад, етанол. На наступній стадії (c) продукт, отриманий на стадії (b), гідрують (H_2) у присутності відповідного каталізатора, наприклад, паладія на активованому вугіллі, і відповідного розчинника, такого, як наприклад, вода і спирт, наприклад, етанол.

Проміжні сполуки формули (VII-a) можна отримати за наступною схемою реакції(11):

Схема 11

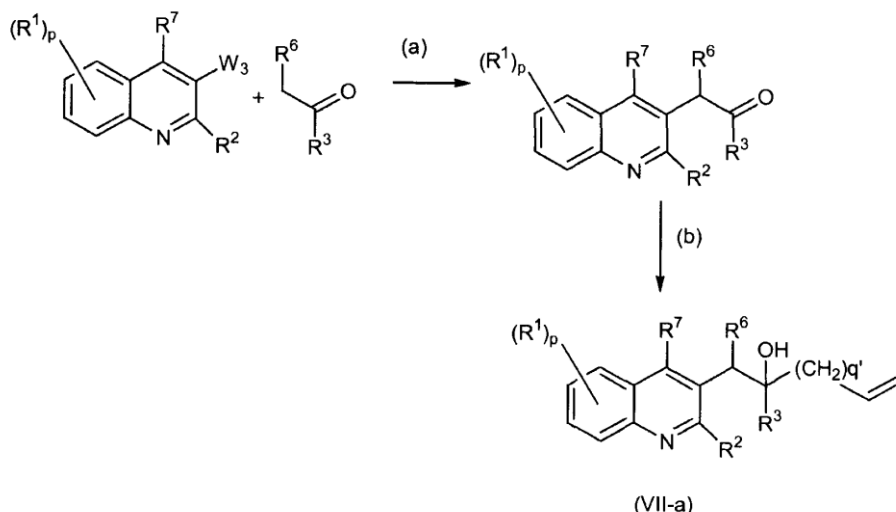
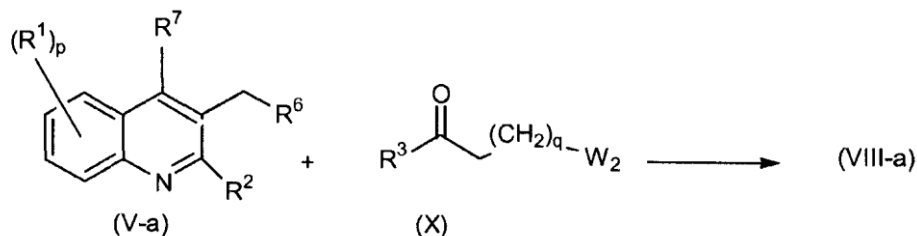


Схема реакції (11) включає стадію реакції відповідно заміщеного хіноліну, в якому W_2 являє собою придатну рухому групу, таку, як наприклад, галоген, наприклад, бром, з відповідно заміщеним дезоксибензоїном у присутності відповідного каталізатора, такого, як наприклад, діацетат паладію, відповідного ліганда, такого, як наприклад, X-PHOS, відповідної основи, такої, як наприклад, карбонат цезію, відповідного розчинника, такого, як наприклад, ксилол, в потоці N_2 . На наступній стадії (b) продукт, отриманий на стадії (a), реагує з відповідним реактивом Грин'єра (наприклад, $CH_2=CH-(CH_2)_q-Mg-Br$), таким, як наприклад, алилмагнійбромід, у відповідному розчиннику, такому, як наприклад, тетрагідрофуран.

Проміжні сполуки формули (VII-b) можна отримати відповідно.

Проміжні сполуки формули (VIII-a) можна отримати за наступною схемою реакції(12):

Схема 12



У схемі реакції (12) проміжна сполука формули (V-a) реагує з проміжною сполукою формули (X), для синтезу які зроблені посилання на схеми 6, 7 і 8, у присутності $nBuLi$ у відповідному розчиннику, такому, як наприклад, тетрагідрофуран, і відповідної основи, такої, як наприклад, діізопропіламін. Перемішування може підвищити швидкість реакції. Реакцію зручно проводити при температурі в діапазоні між -20 і $-70^\circ C$.

Проміжні сполуки формули (VIII-b) можна отримати відповідно.

Проміжні сполуки формули (IX-a) або (IX-b) можна отримати за реакційними процедурами описаними вище для проміжних сполук (V-a) або (V-b).

Наступні приклади ілюструють даний винахід, не обмежуючи його.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

У деяких сполук або проміжних сполук не була експериментально визначена абсолютна стереохімічна конфігурація стереогенного атома вуглецю (одного або більше) або конфігурація при подвійному зв'язку. У цих випадках стереохімічно ізомерну форму, яку виділяли першою, позначали як «А», а другу як «В», без додаткового посилання на дійсну стереохімічну конфігурацію. Проте фахівець в даній області, використовуючи способи, відомі в цій області, такі, як наприклад, ЯМР, може однозначно охарактеризувати вказані ізомерні форми «А» і «В». Мається на увазі, що вибір найбільш адекватного способу визначення дійсної стереохімічної конфігурації знаходиться в компетенції такого фахівця.

Якщо «А» і «В» є сумішами стереохімічно ізомерних форм, зокрема, сумішшю енантіомерів, вони можуть бути розділені далі; при цьому відповідні фракції, виділені першими, позначають як «А1» або, відповідно, «В1», а другі як «А2» або, відповідно, «В2», без додаткового посилання на

дійсну стереохімічну конфігурацію. Проте фахівець в даній області, використовуючи способи, відомі в цій області, такі, як наприклад, дифракція рентгенівських променів, може однозначно охарактеризувати вказані ізомерні форми «A1», «A2» і «B1», «B2», зокрема, вказані енантіомерні форми «A1», «A2» і «B1», «B2».

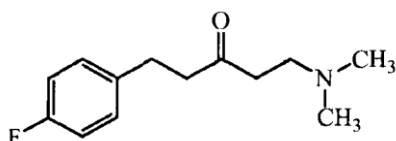
В деяких випадках, коли кінцеву сполуку або проміжну сполуку, що вказані як конкретний діастереомер або енантіомер, перетворюють в іншу кінцеву сполуку або проміжну сполуку, останні можуть успадкувати від перших ознаку діастереомера (A або B) або енантіомера (A1, A2, B1, B2).

Далі в даній заявці «ДМФ» означає N,N-диметилформамід, «іПА» означає ізопропіламін, «ТГФ» означає тетрагідрофуран і «ДІПЕ» означає диізопропіловий ефір.

A. Одержання проміжних сполук

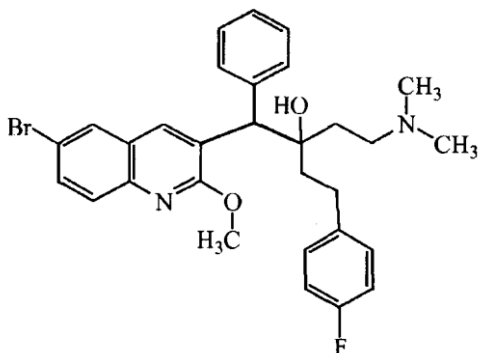
Приклад A1

a. Одержання проміжної сполуки 18a



Суміш 4-(4-фторфеніл)-2-бутанону (0,029 моль), формальдегіду (0,116 моль) і N-метилметанаміну (0,116 моль) в конц. HCl (1,4 мл) і етанолі (48 мл) перемішували і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 24 годин, потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали 1 н HCl. Суміш промивали диетиловим ефіром, підлужнювали 2 М K₂CO₃ і екстрагували диетиловим ефіром. Органічний шар відділяли, сушили (MgSO₄), фільтрували і випаровували розчинник. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,1; 15-40 мкм). Збирали дві фракції і випаровували розчинник. Вихід: 1,6 г проміжної сполуки 18a (49%).

b. Одержання проміжної сполуки 1

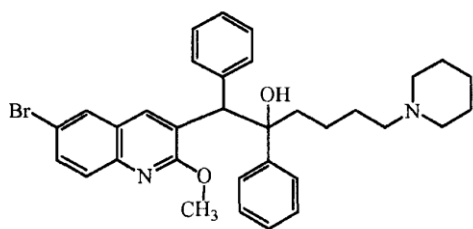


Проміжна сполука 1 (діа A)

Проміжна сполука 2 (діа B)

nBuLi 1,6 М в гексані (0,0056 моль) додавали по краплях при -20°C до розчину N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (0,0564 моль) у ТГФ (10 мл) під струмом N₂. Суміш перемішували при -20°C протягом 20 хвилин, потім охолоджували до -70°C. Додавали розчин 6-бром-2-метокси-3-(фенілметил)-хіноліну [654655-69-3] (проміжна сполука 3 в WO 2004/011436) (0,0051 моль) в ТГФ (20 мл). Суміш перемішували при -70°C протягом 90 хвилин. Додавали розчин проміжної сполуки 18a (отриманої згідно з A1.a) (0,0072 моль) в ТГФ (18 мл). Суміш перемішували при -70°C протягом 3 годин. Додавали H₂O при -30°C. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар відділяли, сушили (MgSO₄), фільтрували і випаровували розчинник. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98,5/1,5/0,1; 15-40 мкм), потім на кромасиле (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 99/1/0,1; 10 мкм). Збирали дві фракції і випаровували розчинник. Вихід: 0,2 г фракції 1 і 0,13 г фракції 2. Обидві фракції кристалізували з ДІПЕ. Осад фільтрували і сушили. Вихід: 0,146 г проміжної сполуки 1 (5%) (т.пл. 148°C) і 0,076 г проміжної сполуки 2 (3%) (т.пл. 157°C).

c. Одержання проміжної сполуки 14 і 15



Проміжна сполука 14 (діа А)

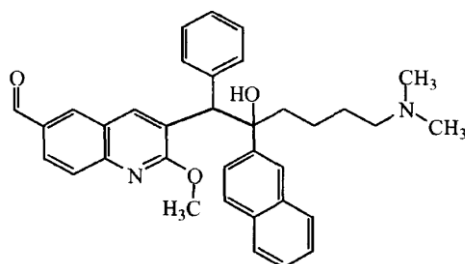
Проміжна сполука 15 (діа В)

- 5 $n\text{BuLi}$ 1,6 М в гексані (0,0018 моль) додавали по краплях при -20°C до розчину діізопропіламіну (0,0018 моль) в ТГФ (4 мл) під струмом N_2 . Суміш перемішували при -20°C протягом 20 хвилин, потім охолоджували до -70°C . Додавали розчин 6-бром-2-метокси-3-(фенілметил)-хіноліну [654655-69-3], описаного в WO2004/011436 як проміжна сполука 3 (вміст якого включено в цей документ шляхом посилання), (0,0015 моль) в ТГФ (5 мл). Суміш перемішували при -70°C протягом 90 хвилин. Додавали розчин 1-феніл-5-(1-піперидиніл)-1-пентанону (0,0018 моль) у ТГФ (5 мл). Суміш перемішували при -70°C протягом 90 хвилин. Додавали H_2O . Суміш екстрагували EtOAc . Органічний шар промивали насиченим водним NaCl , сушили (MgSO_4), фільтрували і розчинник випаровували. Залишок (0,9 г) очищали колоночною хроматографією на кромасилі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1; 10 мкм). Збирали дві фракції і випаровували розчинник. Вихід: 0,085 г проміжної сполуки 14 (10%; т.пл. 129°C) і 0,133 г другої фракції (15%). Цю фракцію кристалізували з ДІПЕ. Осад фільтрували і сушили при 60°C у вакуумі. Вихід: 0,05 г проміжної сполуки 15 (6%; т.пл. 166°C).

Приклад А2

а-1. Одержання проміжної сполуки 4

20



Проміжна сполука 4 (діа А)

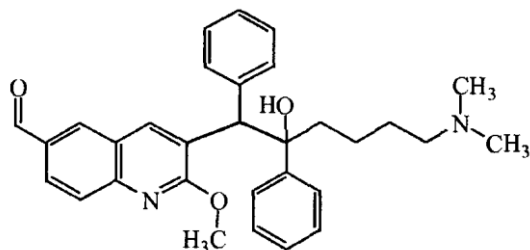
Проміжна сполука 5 (діа В)

- 25 $n\text{BuLi}$ 1,6 М в гексані (0,0071 моль) додавали по краплях при -70°C до розчину 25903852 сполуки 190 в WO2004/011436 (0,0028 моль) в ТГФ (17 мл) під струмом N_2 . Суміш перемішували при -70°C протягом 1 години. Додавали розчин N,N -диметилформаміду (0,014 моль) в ТГФ (11 мл) при -70°C . Суміш перемішували при -70°C протягом 2 годин. Додавали H_2O . Суміш екстрагували EtOAc . Органічний шар промивали насиченим водним NaCl , сушили (MgSO_4), фільтрували і розчинник випаровували. Вихід: 1,45 г проміжної сполуки 4 (діа А).

30

Проміжну сполуку 5 отримували за тією ж самою процедурою, що і проміжну сполуку 4, але виходячи із сполуки 191 в WO2004/011436. Вихід: 0,92 г проміжної сполуки 5 (діа В).

а-2. Одержання проміжної сполуки 3



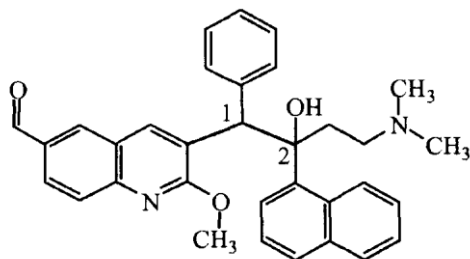
35

Проміжна сполука 3 (діа В)

Проміжну сполуку 3 отримували за тією ж самою процедурою, що і проміжну сполуку 4, але виходячи із сполуки 66 в WO2004/011436. Залишок кристалізували з ДІПЕ. Вихід: 0,60 г проміжної сполуки 3 (69%; діа В).

а-3. Одержання проміжної сполуки 10, 11, 12 і 13

5



Проміжна сполука 10 (діа А)

Проміжна сполука 11 (діа В)

10

Проміжна сполука 12 (А1)

Проміжна сполука 13 (А2)

nBuLi (1,6 М в гексанах, 14,1 мл, 0,0225 моль) додавали по краплях при -70°C під струмом азоту до розчину сполуки 14 в WO2004/011436 (5,0 г, 9,0 ммоль) в ТГФ (50 мл). Суміш перемішували протягом 90 хвилин при -70°C, потім додавали N,N-диметилформамід (5,5 мл, 0,072 моль). Отриману суміш перемішували протягом 2 годин при -70°C, потім додавали воду. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали водою, потім розчином солі, сушили над MgSO₄, фільтрували і випаровували насухо. Залишок кристалізували з діізопропілового ефіру і метанолу. Вихід: 1,7 г проміжної сполуки 10 (38%).

15

Проміжну сполуку 11 (діа В) отримували відповідно до проміжної сполуки 10, але виходячи із сполуки 15 (В) в WO2004/011436. Вихід: 1,0 г проміжної сполуки 11 (22%).

20

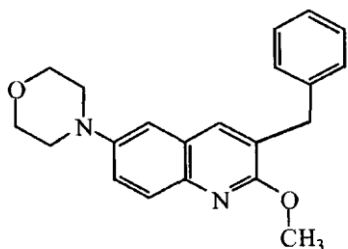
Проміжну сполуку 12 (А1; 1R,2S) отримували відповідно до проміжної сполуки 10, але виходячи із сполуки 12 (А1; 1R,2S) в WO2004/011436. Вихід: 3,8 г проміжної сполуки 12.

Проміжну сполуку 13 (А2; 1S,2R) отримували відповідно до проміжної сполуки 10, але виходячи із сполуки 13 (А2; 1S,2R) в WO2004/011436. Вихід: 2 г проміжної сполуки 13.

25

Приклад А3

Одержання проміжної сполуки 6



30

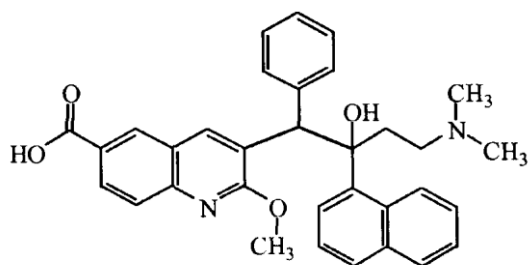
Розчин 6-бром-2-метокси-3-(фенілметил)-хіноліну [654655-69-3], описаного як проміжна сполука 3 в WO2004/011436 (2,0 г, 6,1 ммоль), морфоліну (0,644 мл, 7,3 ммоль), трис(добензиліденацетон) паладію (0,28 г, 0,31 ммоль), 2-(ди-трет-бутилфосфіно) біфенілу (0,18 г, 0,61 ммоль) і трет-бутоксиду натрію (0,82 г, 8,54 ммоль) в толуолі (20 мл) перемішували при 80°C протягом 24 годин, потім охолоджували до кімнатної температури і виливали у воду. Органічний шар екстрагували EtOAc, промивали водою і розчином солі, сушили (MgSO₄), фільтрували і розчинник випаровували. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі (15-40 мкм, 200 г, циклогексан/EtOAc 80:20). Збирали фракції і випаровували розчинник. Вихід: 2,4 г проміжної сполуки 6 (вихід: 78%).

35

Приклад А4

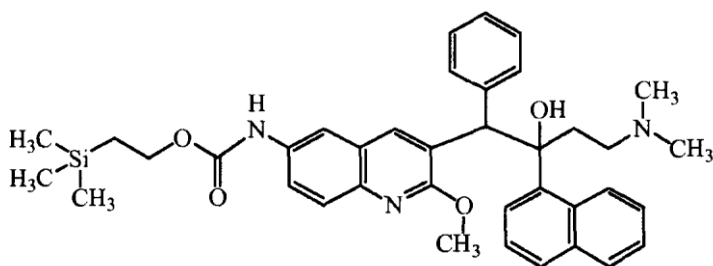
40

а. Одержання проміжної сполуки 7



Проміжна сполука 7 (діа А)

- 5 $n\text{BuLi}$ (1,6 М в гексанах, 14,1 мл, 0,0225 моль) додавали по краплях при -70°C під струмом азоту до розчину сполуки 14 в WO2004/011436 (5,0 г, 9,0 ммоль) в ТГФ (50 мл). Суміш перемішували протягом 2 годин при -70°C , потім додавали сухий лід. Отриману суміш перемішували протягом 1 години при -70°C , потім додавали воду. Осад фільтрували, промивали водою, CH_3OH , потім $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ і сушили у вакуумі. Вихід: 0,8 г проміжної сполуки 7 (17%).
- 10 Другу фракцію отримували з фільтрату. Вихід: 1,3 г проміжної сполуки 7 (28%).
- b. Одержання проміжних сполук 8 і 9

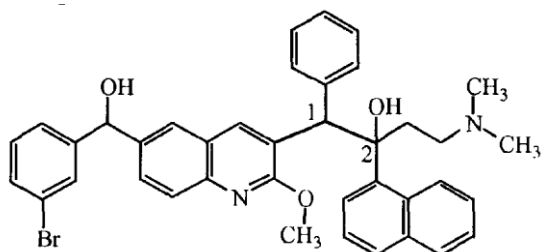


- 15 Проміжна сполука 8 (діа А)
Проміжна сполука 9 (діа В)
- Дифенілфосфорілід (DPPA, 0,454 мл, 2,11 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 7 (отриманої згідно з А4.а) (1,1 г, 2,11 ммоль) і триетиламіну (0,297 мл, 2,11 ммоль) в толуолі (20 мл) під струмом азоту. Суміш перемішували при 80°C протягом 2 годин, потім додавали 2-(триметилсиліл)етанол (0,61 мл, 4,2 ммоль). Розчин перемішували протягом 5 годин при 80°C , потім при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш виливали у воду і екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали водою, потім розчином солі, сушили над MgSO_4 , фільтрували і випаровували насухо. Залишок (1,3 г) очищали колоночною хроматографією на силікагелі (SiO_2 15-40 мкм, елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 98/2/0,1). Збирали чисті фракції і випаровували розчинник. Вихід: 0,46 г проміжної сполуки 8 (34%).
- 20 Проміжну сполуку 9 (діа В) отримували за тією ж самою процедурою, що і проміжну сполуку 8 (діа А), але виходячи із сполуки 15 в WO 2004/011436. Вихід: 0,70 г проміжної сполука 9 (52%).

Приклад А5

а. Одержання проміжної сполуки 16 і 17

30



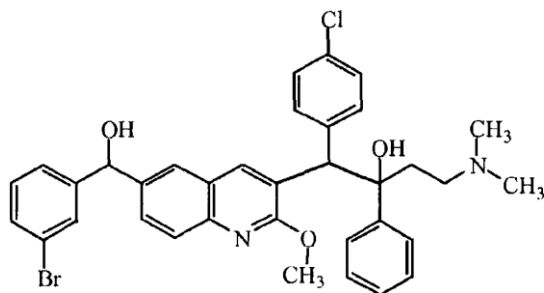
Проміжна сполука 16 (А1)

Проміжна сполука 17 (діа А)

nBuLi 1,6 M в гексані (0,563 мл, 0,90 ммоль) додавали по краплях до розчину сполуки 12 в WO2004/011436 (0,25 г, 0,45 ммоль) в ТГФ (3 мл), охолоджували при -70°C у атмосфері N₂. Суміш перемішували протягом 1 години при -70°C і потім повільно додавали розчин 3-бромбензальдегіду (0,105 мл, 0,90 ммоль) в ТГФ (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при -70°C і потім розбавляли водою при -40°C. Органічний шар екстрагували етилацетатом і промивали розчином солі. Після цього органічний шар сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували. Неочищений продукт (0,34 г) очищали хроматографією на силікагелі (15-40 мкм, 30 г, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97:3:0,1). Вихід: 0,11 г проміжної сполуки 16 (37%; 1R,2S).

Проміжну сполуку 17 (діа А) отримували за тією ж самою процедурою, що і проміжну сполуку 16, але виходячи із сполуки 14 в WO2004/011436). Вихід: 0,11 г проміжної сполуки 17 (34%).

b. Одержання проміжної сполуки 18



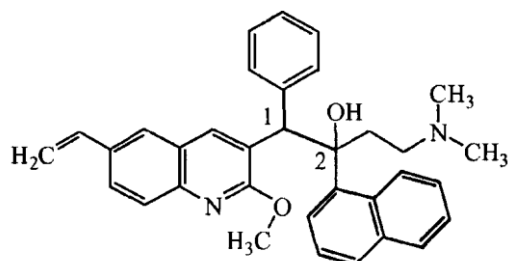
Проміжна сполука 18 (діа В)

Відповідно, проміжну сполуку 18 (діа В) отримували за тією ж самою процедурою, що і проміжну сполуку 16, але виходячи із сполуки 36 в WO2004/011436. Вихід: 0,13 г проміжної сполуки 18 (36%).

В. Одержання кінцевих сполук

Приклад В1

а. Одержання сполук 8, 9 і 10



Сполука 8 (діа А)

Сполука 9 (А1)

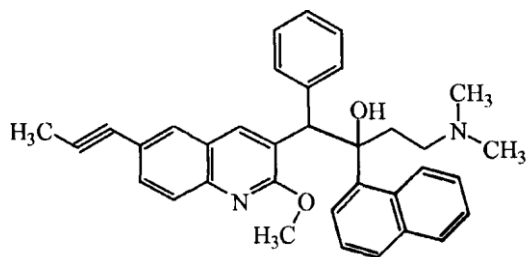
Сполука 10 (діа В)

Суміш сполуки 14 з WO 2004/011436 (діа А, суміш RS і SR) (0,1 г, 0,18 ммоль), трибутилвінілолова (0,114 г, 0,36 ммоль) і PdCl₂(PPh₃)₂ (0,013 г, 0,018 ммоль) в N,N-диметилформаміді (3 мл) нагрівали в мікрохвильовій печі (80°C, 10 хвилин, 100 Вт). Суміш охолоджували, виливали у водний розчин KF (10% по масі), екстрагували EtOAc і фільтрували через короткий шар целіту. Органічний шар промивали водою, потім розчином солі і сушили над MgSO₄, фільтрували і випаровували насухо. Залишок (0,26 г) очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: від 100% CH₂Cl₂ до суміші CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH, 98/2/0,2). Збирали чисті фракції і випаровували розчинник. Вихід: 0,018 г сполуки 8 (діа А; вихід: 45%, т.пл.: 164°C).

Сполуку 9 отримували за тєю ж самою процедурою, але виходячи із сполуки 12 в WO 2004/011436 (αS,βR; [843663-66-1]). Вихід: 0,060 г сполуки 9 (А1; 1R,2S; вихід: 45%).

Сполуку 10 отримували за тією ж самою процедурою, але виходячи із сполуки 15 в WO 2004/011436 (діа В, суміш RR і SS). Вихід: 0,055 г сполуки 10 (діа В; вихід: 31%, т.пл.: 185°C).

b. Одержання сполук 13 і 14



Сполука 13 (діа А)

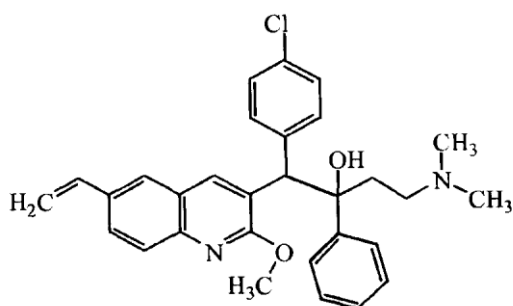
Сполука 14 (діа В)

5 Сполуку 13 отримували за процедурою для сполуки 8, але застосовуючи відповідні алкінові реагенти. Вихід: 45% (діа А; т.пл.: 100°C).

Сполуку 14 отримували за процедурою для сполуки 10, але застосовуючи відповідні алкінові реагенти. Вихід: 51% (діа В; т.пл.: 202°C).

с. Одержання сполук 1 і 2

10



Сполука 1 (діа А)

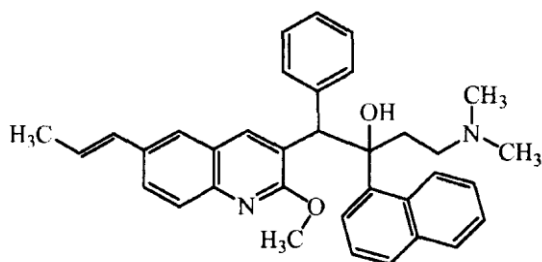
Сполука 2 (діа В)

15 Сполуку 1 отримували за процедурою для сполуки 8, але виходячи із сполуки 37 в WO 2004/011436 (діа А). Вихід: 25% (діа А; т.пл.: 184°C).

Сполуку 2 отримували за процедурою для сполуки 10, але виходячи із сполуки 36 в WO 2004/011436 (діа В). Вихід: 23% (діа В; т.пл.: 187°C).

d. Одержання сполук 11 і 12

20



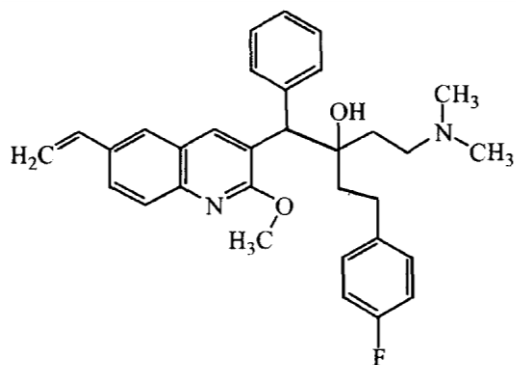
Сполука 11 (діа А)

Сполука 12 (діа В)

25 Сполуку 11 отримували за процедурою для сполуки 8. Вихід: 65% (діа А (Е); т.пл.: 190°C).

Сполуку 12 отримували за процедурою для сполуки 10. Вихід: 47% (діа В (Е); т.пл.: 189°C).

е. Одержання сполук 6 і 7



Сполука 6 (діа А)

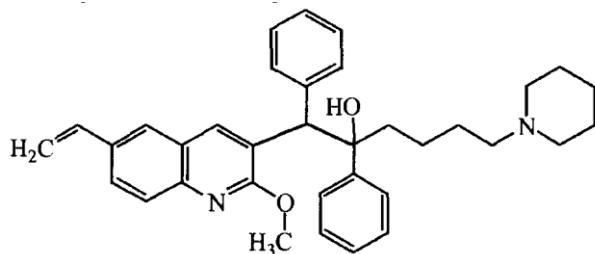
Сполука 7 (діа В)

- 5 Розчин проміжної сполуки 1 (0,2 г, 0,00036 моль), трибутил(вініл)олова (0,21 мл, 0,000725 моль) і дихлор-біс(трифенілфосфин)паладію (0,025 г, 0,000036 моль) в ДМФ (4 мл) перемішували протягом 10 хвилин при 80°C в мікрохвильовій печі (100 Вт). Потім додавали додаткову порцію трибутил(вініл)олова (1 еквівалент) і дихлор-біс(трифенілфосфин)паладію (0,05 еквіваленту) і суміш знову перемішували протягом 10 хвилин при 80°C в мікрохвильовій
- 10 печі (100 Вт). Потім суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали в 10% розчин KF і розбавляли в EtOAc. Суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі, фільтрували через целіт і промивали водою. Органічний шар відділяли, промивали розчином солі, сушили над $MgSO_4$, фільтрували і випаровували розчинник. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$, від 100/0/0 до 97/3/0,3; Sunfire 5
- 15 мкм). Збирали чисті фракції і випаровували розчинник. Потім продукт кристалізували з ДІПЕ. Вихід: 0,067 г сполуки 6 (37%; т.пл.: 135 °C).

Відповідно, сполуку 7 отримували за тією ж самою процедурою, але виходячи з проміжної сполуки 2 (отримано згідно з A1.b). Вихід: Сполука 7 (20%; т.пл.: 156°C).

f. Одержання сполук 34 і 35

20



Сполука 34 (діа А)

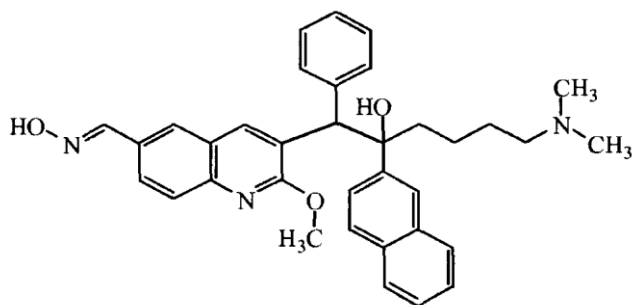
Сполука 35 (діа В)

- 25 Суміш проміжної сполуки 14 (отриманої згідно з A1.c) (0,35 ммоль), трибутил(вініл)олова (0,7 ммоль) і $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,035 ммоль) в N,N-диметилформаміді (4 мл) нагрівали під мікрохвильовим опроміненням (80°C, 30 хвилин, 100 Вт). Суміш охолоджували і виливали у водний розчин KF (10% по масі). Додавали EtOAc і суміш фільтрували через короткий шар целіту. Фільтрат декантірували і органічний шар промивали водою, потім розчином солі, сушили над $MgSO_4$, фільтрували і випаровували насухо. Залишок очищали за допомогою SFC (піридинова колонка, елюент: $CO_2/MeOH/ізопропіламін$: 80/20/0,5). Збирали чисті фракції і випаровували розчинник. Вихід: 0,02 г сполуки 34 (діа А; 11%).
- 30 Сполуку 35 отримували за процедурою для сполуки 34, але виходячи з проміжної сполуки 15 (отриманої згідно з A1.c). Вихід: 0,045 г сполуки 35 (діа В) (25%).

35

Приклад В2

а. Одержання сполук 32 і 33



Сполука 33 (діа А)

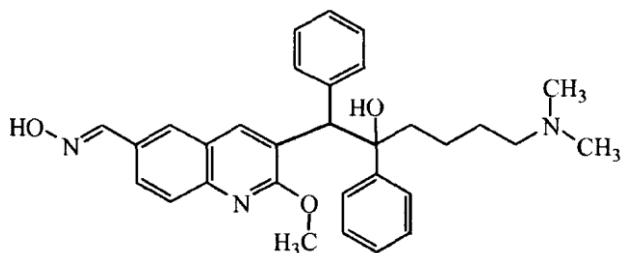
Сполука 32 (діа В)

- 5 Розчин проміжної сполуки 4 (отриманої згідно з А2.а-1) (0,38 ммоль) і гідрохлориду гідроксиламіну (0,57 ммоль) в піридині (2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш виливали у воду і екстрагували EtOAc. Органічний шар відділяли, промивали розчином солі, сушили над MgSO_4 , фільтрували і розчинник випаровували. Залишок (0,4 г) очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0,4 to 88/12/1,2; кромасил Si 5 мкм). Збирали чисті фракції і випаровували розчинник. Вихід: 0,044 г
- 10 сполуки 33 (21%, т.пл. 180°C).

Сполуку 32 отримували за тією ж самою процедурою, але виходячи з проміжної сполуки 5 (отриманої згідно з А2.а-1). Вихід: 0,1 г сполуки 32 (діа В) 33%.

b. Одержання сполуки 3

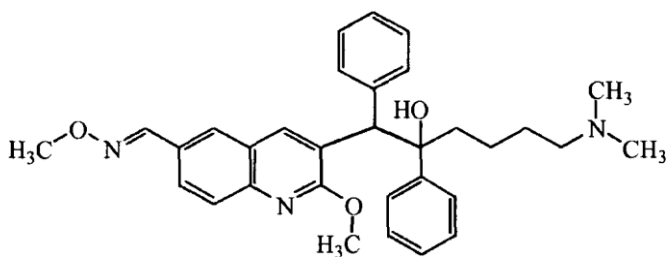
15



Сполука 3 (діа В)

- 20 Сполуку 3 одержували за процедурою для сполуки 33, але виходячи з проміжної сполуки 3 (отриманої згідно з А2.а-2). Вихід: 0,072 г сполуки 3 (діа В) 43%.

c. Одержання сполуки 4

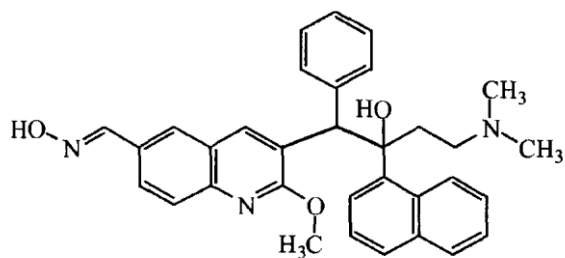


25

Сполука 4 (діа В)

Сполуку 4 одержували за процедурою для сполуки 33, але виходячи з проміжної сполуки 3 (отриманої згідно з А2.а-1) і гідрохлориду метоксиламіну. Вихід: 0,082 г сполуки 4 (діа В) 48%.

d. Одержання сполук 23 і 24



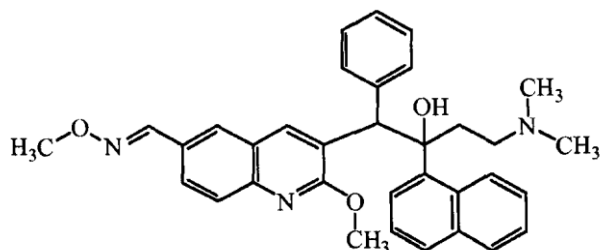
Сполука 23 (діа А)

Сполука 24 (діа В)

- 5 Суміш проміжної сполуки 10 (діа А) (одержаної згідно з А2.а-3) (0,15 г, 0,297 ммоль) і гідрохлориду гідроксиламіну (0,031 г, 0,446 ммоль) в піридині (2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, виливали у воду і екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали водою, потім розчином солі, сушили над MgSO_4 , фільтрували і випаровували насухо. Залишок (0,17 г) очищали колоночною хроматографією на силікагелі (Sunfire 5 мкм, елюент: від $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 99/1/0,1, до $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 94/6/0,5). Збирали чисті фракції і випаровували розчинник. Вихід: 0,07 г сполуки 23 (46%, т.пл.=187°C).

- 10 Сполуку 24 (діа В) одержували за тією ж самою процедурою, що і сполуку 23, але виходячи з проміжної сполуки 11 (діа В) (одержаної згідно з А2.а-3). Вихід: 0,064 г сполуки 24 (41%, т.пл. 167°C).

- 15 е. Одержання сполук 25 і 26



Сполука 26 (діа А)

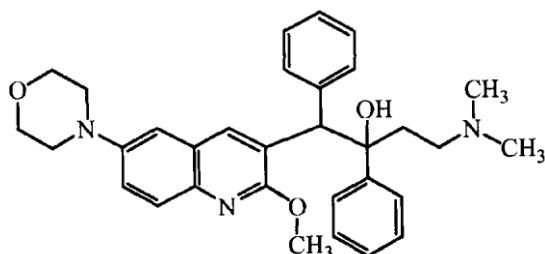
- 20 Сполука 25 (діа В)

Сполуку 26 одержували за процедурою для сполуки 23, але виходячи з проміжної сполуки 10 (одержаної згідно з А2.а-3) і гідрохлориду метоксиламіну. Вихід: 0,083 г сполуки 26 (діа А) (39%; т.пл.=170°C).

- 25 Сполуку 25 одержували за процедурою для сполуки 23, але виходячи з проміжної сполуки 11 (одержаної згідно з А2.а-3) і гідрохлориду метоксиламіну. Вихід: 0,115 г сполуки 25 (діа В) (54%; т.пл.=228°C).

Приклад В3

а. Одержання сполук 5 і 36



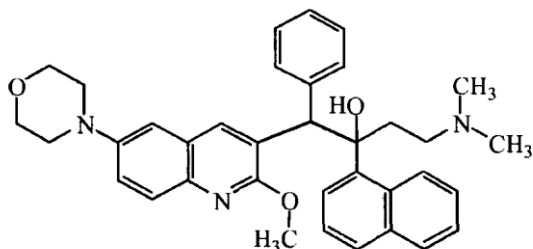
- 30

Сполука 36 (діа А)

Сполука 5 (діа В)

- 35 $n\text{BuLi}$ 1,6М в гексані (2,24 мл, 3,60 ммоль) повільно додавали при -20°C під струмом N_2 до розчину діізопропіламіну (0,503 мл, 3,60 ммоль) в ТГФ (8 мл). Суміш перемішували при -20°C протягом 20 хвилин і потім охолоджували при -70°C. Повільно додавали розчин проміжної сполуки 6 (одержаної згідно з А3) (1,0 г, 3,0 ммоль) в ТГФ (10 мл). Суміш перемішували при -

- 70°C протягом 1 ч 30 мин. Повільно додавали розчин 3-(диметиламіно)-1-феніл-1-пропанону (0,64 г, 3,6 ммоль) у ТГФ (7 мл). Суміш перемішували при -70°C протягом 3 годин, гідролізували при -30°C крижаною водою і екстрагували EtOAc. Органічний шар відділяли, сушили над MgSO₄, фільтрували і випаровували розчинник. Залишок (1,5 г) очищали колоночною хроматографією на силікагелі (SiO₂ 15-40 мкм, елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 99/1/0,1). Збирали чисті фракції і випарювали розчинник. Продукти кристалізували з метанолу, отримуючи 0,087 г сполуки 36 (6%, т.пл.=190°C) (діа А) та 0,088 г сполуки 5 (6%, т.пл.=140°C) (діа В).
- 5 б. Одержання сполуки 30



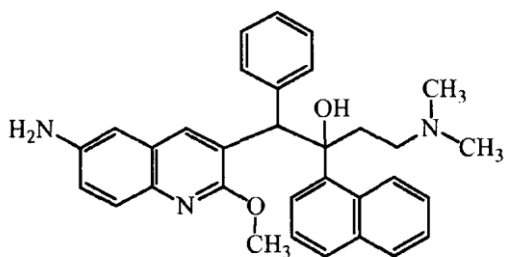
10

Сполука 30 (діа В)

- Сполуку 30 одержували за процедурою для сполуки 5, але виходячи з проміжної сполуки 6 (одержаної згідно з А3) і 3-(диметиламіно)-1-(1-нафталініл)-1-пропанону, як в процедурі для сполуки 5. Вихід: 0,087 г сполуки 30 (діа В) (5%; т.пл.=210°C).

15 Приклад В4

Одержання сполуки 15 і 16



20

Сполука 15 (діа А)

Сполука 16 (діа В)

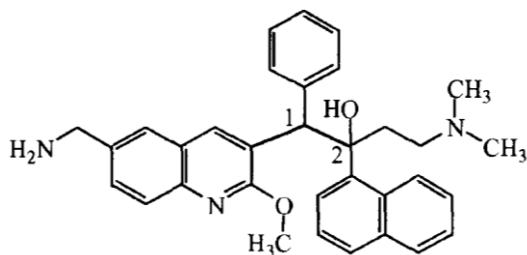
- Тетрабутіламмонійбромід (ТБАВ 1 М в ТГФ, 1,45 мл, 1,45 ммоль) додавали по краплях при 0°C до розчину проміжної сполуки 8 (одержаної згідно з А4.б) (0,46 г, 0,72 ммоль) в ТГФ (5 мл). Суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, потім виливали в 10%-ний водний розчин NaHCO₃ і екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали водою, потім розчином солі, сушили над MgSO₄, фільтрували і випарювали насухо. Залишок (0,45 г) очищали колоночною хроматографією на силікагелі (Sunfire 5 мкм, елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 98/2/0,2). Збирали чисті фракції і випарювали розчинник. Вихід: 0,014 г сполуки 15 (4%, т.пл.=205°C).

- Сполуку 16 одержували за тією ж самою процедурою, що і сполуку 15, але виходячи з проміжної сполуки 9 (одержаної згідно з А4.б). Вихід: 0,037 г сполуки 16 (7%).

Приклад В5

Одержання сполуки 17, 18, 19 і 20

35



Сполука 17 (діа А)

Сполука 20 (діа В)
 Сполука 18 (енантіомер А1)
 Сполука 19 (енантіомер А2)

Розчин проміжної сполуки 13 (отримано згідно з А2.а-3) (енантіо-А2, 2,0 г, 3,96 ммоль) в NH_3/MeOH (7 н, 40 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, потім додавали Pd/C (10% в сухому вигляді, 2,0 г). Отриману суспензію поміщали в атмосферу H_2 під тиском 4 бар і перемішували протягом 24 годин. Суміш фільтрували через короткий шар целиту і розчинник випарювали насуху. Залишок (2,0 г) очищали колоночною хроматографією на силікагелі (SiO_2 15-40 мкм, елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 93/7/0,5). Збирали чисті фракції і випарювали розчинник. Вихід: 0,40 г сполуки 19 (А2; 1S,2R; 20%).

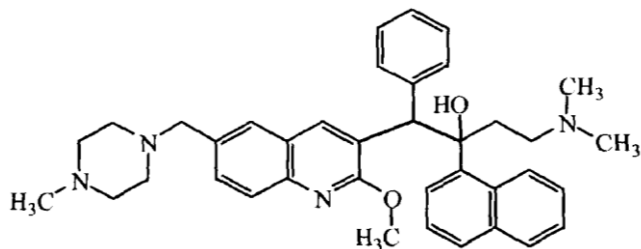
Сполуку 17 (діа А) одержували за тією ж самою процедурою, що і сполуку 19, але виходячи з проміжної сполуки 10 (одержаної згідно з А2.а-3). Вихід: 0,083 г сполуки 17 (8%, т.пл.=180°C).

Сполуку 20 (діа В) одержували за тією ж самою процедурою, що і сполуку 19, але виходячи з проміжної сполуки 11 (одержаної згідно з А2.а-3). Вихід: 0,06 г сполуки 20 (20%, т.пл.=184°C).

Сполуку 18 (А1; 1R,2S) одержували за тією ж самою процедурою, що і сполуку 19, але виходячи з проміжної сполуки 12 (одержаної згідно з А2.а-3). Вихід: 0,73 г сполуки 18 (19%).

Приклад В6

Одержання сполуки 29

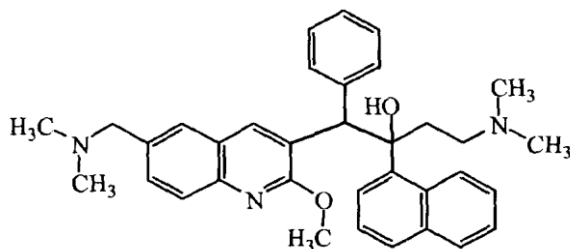


Сполука 29 (діа А)

Суміш проміжної сполуки 10 (отримані згідно з А3.а-3) (діа А) (0,0002 моль) і метилпіперазину (0,0007 моль) в CH_3CN (3 мл), ТГФ (3 мл) і AcOH (0,15 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали BH_3CN (полімерна підкладка) (0,0003 моль), потім CH_3CN (0,0003 моль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин, виливали в H_2O і екстрагували EtOAc . Органічний шар промивали насиченим водним NaCl , сушили (MgSO_4), фільтрували і випарювали розчинник. Залишок очищали колоночною хроматографією на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ від 98/2/0,2 до 92/8/0,8; 5 мкм). Збирали чисті фракції і випарювали розчинник. Вихід: 0,021 г сполуки 29 (12%).

Приклад В7

Одержання сполуки 21 і 22



Сполука 21 (діа А)

Сполука 22 (діа В)

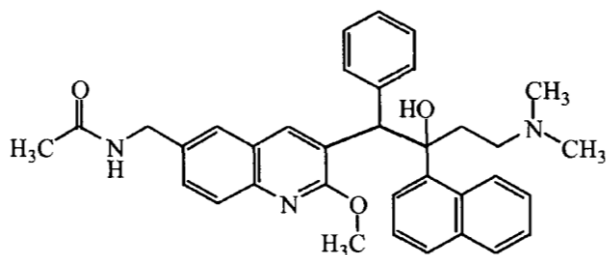
Ціаноборогідрид натрію (0,056 г, 8,9 ммоль) додавали до розчину сполуки 17 (одержаної згідно з В5) (0,15 г, 0,30 ммоль), 30%-ного формальдегіду у воді (0,24 мл, 3,0 ммоль) і оцетової кислоти (0,15 мл) в ацетонітрилі (3 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин і виливали у воду. Органічний шар екстрагували AcOEt і промивали розчином солі, сушили над MgSO_4 , фільтрували і випарювали насуху. Залишок (0,18 г) очищали колоночною хроматографією на силікагелі (Sunfire 5 мкм, елюент: від $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 98/2/0,2 до $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 94/6/0,6). Збирали чисті фракції і випарювали розчинник. Вихід: 0,07 г сполуки 21 (44%).

Сполуку 22 (діа В) одержували за тією ж самою процедурою, що і для сполуки 21, але виходячи із сполуки 20 (діа В) (одержаної згідно з В5). Вихід: 0,063 г сполуки 22 (40%).

Приклад В8

Одержання сполуки 27

5

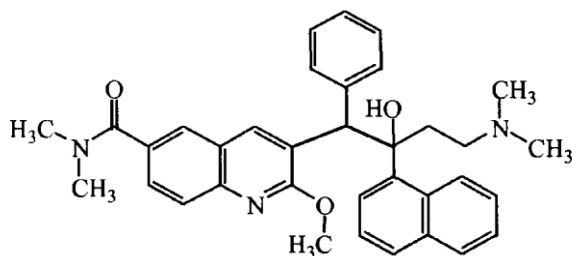


Сполука 27 (діа В)

10 Розчин сполуки 20 (одержаної згідно з В5) (80 міліграм, 0,158 ммоль), ацетилхлориду (0,011 мл, 0,158 ммоль) і триетиламіну (0,024 мл, 0,174 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Суміш виливали у воду і екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар промивали водою, сушили над MgSO_4 , фільтрували і випарювали насухо. Залишок (0,14 г) очищали колоночною хроматографією на силікагелі (Sunfire 5 мкм, елюент: від $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 98/2/0,2, до $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 94/6/0,6). Збирали чисті фракції і випарювали розчинник. Вихід: 0,084 г сполуки 27 (97%, т.пл.=203°C).

15 Приклад В9

а. Одержання сполуки 28



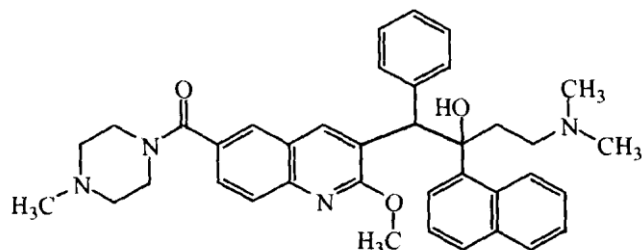
20

Сполука 28 (діа А)

25 Розчин проміжної сполуки 7 (одержаної згідно з А4.а) (0,15 г, 0,288 моль), гідрохлориду диметиламіну (0,047 г, 0,576 моль), гідроксibenзотріазолу (0,047 г, 0,346 моль), гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіміду (0,066 г, 0,346 моль), триетиламіну (0,081 мл, 0,576 моль) в ТГФ (2 мл) і CH_2Cl_2 (2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин і потім виливали у воду. Органічний шар екстрагували CH_2Cl_2 і промивали водою, сушили над MgSO_4 , фільтрували і випарювали насухо. Залишок (0,15 г) очищали колоночною хроматографією на силікагелі (Kromasil 5 мкм, елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 99/1/0,1). Збирали чисті фракції і випарювали розчинник. Вихід: 0,010 г сполуки 28 (64%).

30

б. Одержання сполуки 31

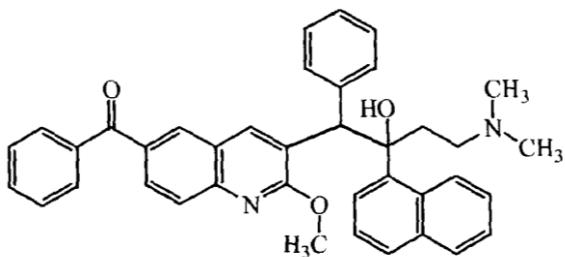


Сполука 31 (діа А)

35 Сполуку 31 одержували за процедурою для сполуки 28, але виходячи з проміжної сполуки 7 (одержаної згідно з А4.а) і 1-метилпіперазину. Вихід: 0,039 г сполуки 31 (діа А) (39%; т.пл.=195°C).

Приклад В10

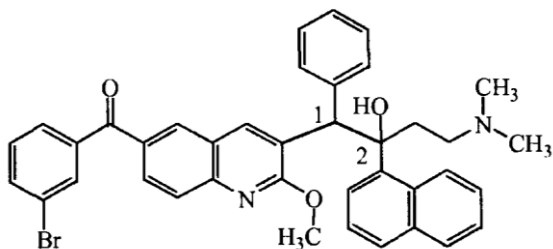
а. Одержання сполуки 37



5 Сполука 37 (діа А)

nBuLi 1,6 М в гексані (1,4 мл, 0,018 моль) додавали до розчину 6-бром- α -[2-(диметиламіно)етил]-2-метокси- α -1-нафталініл- β -феніл-3-хінолінетанолу (діа А, суміш RS і SR; сполука 14 в WO 2004/011436) (0,5 г, 0,009 моль) у ТГФ (10 моль), охолоджували при -70°C у атмосфері N_2 . Суміш перемішували протягом 2 годин при -70°C і потім по краплях додавали розчин N-метил-N-метоксибензаміду (0,3 г, 0,0018 моль) в ТГФ (2,5 мл). Реакційну суміш перемішували при -70°C протягом 3 годин і потім розбавляли водою. Органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою хіральної хроматографії SFC (ChiralPakADH 5 мкм, елюент: CO_2/MeOH 10/iPA: 92/8/0,5). Вихід: 63 мг сполуки 37 (13%).

15 б. Одержання сполуки 38 і 39



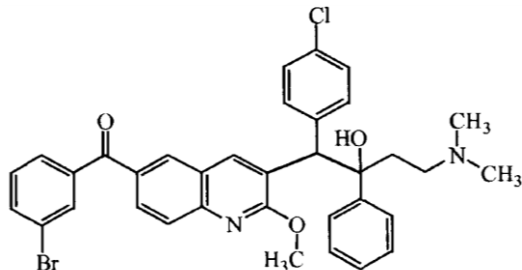
20 Сполука 38 (A1)

Сполука 39 (діа А)

Оксид марганцю (0,11 г) порціями додавали до розчину проміжної сполуки 16 (отриманому згідно з A5.a) (0,11 г, 0,166 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Отриманий розчин фільтрували через целіт і промивали CH_2Cl_2 . Фільтрат концентрували насухо. Продукт кристалізували з 2-пропанолу. Вихід: 82 мг сполуки 38 (A1; 1R,2S) (75%, т.пл.= 118°C).

Сполуку 39 одержували за процедурою для сполуки 38, але виходячи з проміжної сполуки 17 (одержаної згідно з A5.a). Вихід: 0,030 г сполуки 39 (діа А) (34%).

с. Одержання сполуки 40



30 Сполука 40 (діа В)

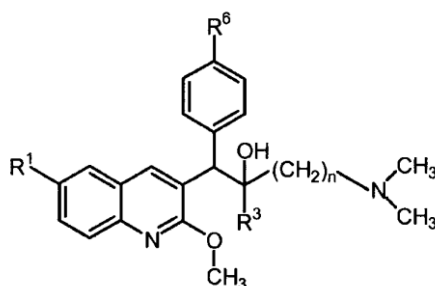
Сполуку 40 одержували за процедурою для сполуки 38, але виходячи з проміжної сполуки 18 (одержаної згідно з A5.b). Вихід: 0,13 г сполуки 40 (діа В) (36%; т.пл.= 185°C).

Таблиці 1-3 дають список сполук формули (Ia), які одержували за одною з вищезазначених процедур (№ прикладу).

Для ряду сполук точки плавлення визначали з використанням гарячого столика Кофлера,

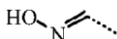
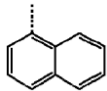
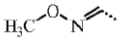
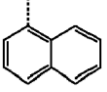
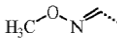
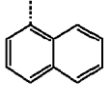
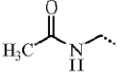
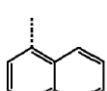
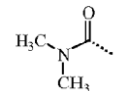
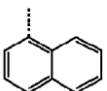
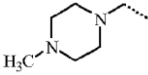
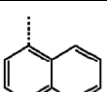

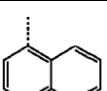
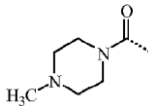
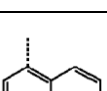
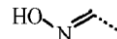
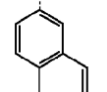
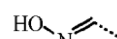
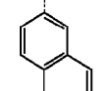

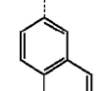

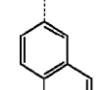
що складається з нагрітої плити з лінійним градієнтом температури, ковзаючого (повзункового) показника і температурної шкали в градусах Цельсія.

Таблиця 1

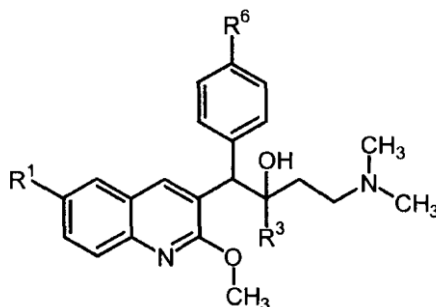


№ сполуки	№ прикладу	R ¹	R ³	R ⁶	n	Стереохімія і точки плавлення
1	B1.c			-Cl	2	діа А; 184°C
2	B1.c			-Cl	2	діа В; 187°C
3	B2.b			-H	4	діа В
4	B2.c			-H	4	діа В
36	B3.a			-H	2	діа А; 190°C
5	B3.a			-H	2	діа В; 140°C
6	B1.e			-H	2	діа А; 135°C
7	B1.e			-H	2	діа В; 156°C
8	B1.a			-H	2	діа А; 164°C

9	B1.a			-H	2	A1; 1R,2S; 152°C
10	B1.a			-H	2	діа B; 185°C
11	B1.d			-H	2	діа A; 190°C
12	B1.d			-H	2	діа B; 189°C
13	B1.b			-H	2	діа A; 100°C
14	B1.b			-H	2	діа B; 202°C
15	B4			-H	2	діа A; 205°C
16	B4			-H	2	діа B
17	B5			-H	2	діа A; 180°C
18	B5			-H	2	A1; 1R,2S
19	B5			-H	2	A2; 1S,2R
20	B5			-H	2	діа B; 184°C
21	B7			-H	2	діа A
22	B7			-H	2	діа B
23	B2.d			-H	2	діа A; 187°C

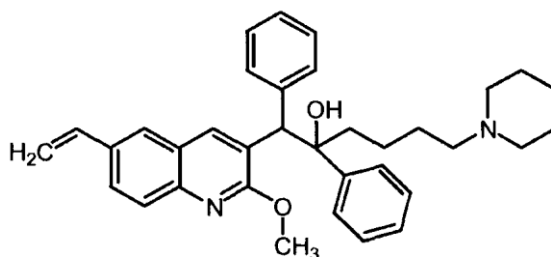
24	B2.d			-H	2	діа В; 167°C
25	B2.e			-H	2	діа В; 228°C
26	B2.e			-H	2	діа А; 170°C
27	B8			-H	2	діа В; 203°C
28	B9.a			-H	2	діа А
29	B6			-H	2	діа А
30	B3.b			-H	2	діа В; 210°C
31	B9.b			-H	2	діа А; 195°C
32	B2.a			-H	4	діа В; 218°C
33	B2.a			-H	4	діа А; 180°C
41	B1.a			-H	4	діа В
42	B1.a			-H	4	діа А

Таблиця 2



№ сполуки	№ прикладу	R ¹	R ³	R ⁶	Сtereохімія і точки плавлення
37	B10.a			-H	діа А; 202°C
38	B10.b			-H	A1; 1R,2S; 118°C
39	B10.b			-H	діа А; 170°C
40	B10.c			-Cl	діа В; 185°C

Таблиця 3



№ сполуки	№ прикладу	Сtereохімія і точки плавлення
34	B1.f	діа А
35	B1.f	діа В

С. Аналітичні методи

А. ЖХ-МС

- 5 Масу деяких сполук реєстрували за допомогою ЖХ-МС (рідинної хроматографії з мас-спектрометрією). Застосовані методики описані далі.

Загальна процедура А

- 10 БЕЖХ-вимірювання проводили з використанням системи Alliance HT 2795 (Waters), що включає чотирьохканальний насос з дегазатором, автосемплер, діодно-матричний детектор (DAD) і колонку, як вказано далі для відповідного методу; колонку тримали при температурі 30°C. Частину потоку з колонки відводили до МС-спектрометру. Конфігурація МС-детектора включала джерело електроспрей-іонізації (іонізації розпиленням в електричному полі). Напруга на капілярній голці складала 3 кВ, температуру джерела підтримували при 100°C на приладі LCT (часоплинний Zspray™ мас-спектрометр від Waters – для методів 1, 2, 3 і 4) і 3,15 кВ і 110°C на приладі ZQ™ (простий квадрупольний Zspray™ мас-спектрометр від Waters – для методів 5, 6 і 7). Для пульверизації застосовували азот. Обробку даних проводили з використанням системи Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Загальна процедура В

- 20 ЖХ-вимірювання проводили з використанням системи UPLC Acquity (Waters) (ultra performance liquid chromatography, ультра-БЕЖХ), що включає двоканальний насос з

дегазатором, автосемплер, діодно-матричний детектор (DAD) і колонку, як вказано далі для відповідних методів; колонку тримали при температурі 40°C. Потік з колонки направляли на МС-детектор. Конфігурація МС-детектора включала джерело електроспрей-іонізації. Напруга на капілярній голці складала 3 кВ, температуру джерела підтримували при 130°C на приладі Quattro (трьохквадрупольний мас-спектрометр від Waters). Для пульверизації застосовували азот. Обробку даних проводили з використанням системи Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Метод 1:

На додаток до загальної процедури А: Обернено-фазову ВЕЖХ проводили на колонці Kromasil C18 (5 мкм, 4,6?150 мм) зі швидкістю потоку 1,0 мл/хв. Три рухомі фази (рухома фаза А: 100% 7 мМ ацетату амонію; рухома фаза В: 100% ацетонітрилу; рухома фаза С: 0,2% мурашиної кислоти + 99,8% ультрачистої води) застосовували для створення градієнта від 30% А + 40% В + 30% С (протягом 1 хвилини) до 100% В через 4 хвилини, 100% В протягом 5 хвилин і повторне урівноваження з початковими умовами протягом 3 хвилин. Ін'єктуючий об'єм складав 5 мкл. Напруга на конусі складала 20 В для позитивного режиму іонізації. Мас-спектри одержували скануванням від 100 до 900 за 0,8 секунд з 0,08-секундним інтервалом між скануваннями.

Метод 2:

На додаток до загальної процедури А: Обернено-фазову ВЕЖХ проводили на колонці Xterra-MS C18 (5 мкм, 4,6?150 мм) із швидкістю потоку 1,0 мл/хв. Дві рухомі фази (рухома фаза А: 100% 7 мМ ацетату амонію; рухома фаза В: 100% ацетонітрилу) застосовували для створення градієнта від 85% А + 15% В (протягом 3 хвилин) до 20% А + 80% В через 5 хвилин, з витримкою протягом 6 хвилин при співвідношенні 20% А + 80% В і повторним урівноваженням з початковими умовами протягом 3 хвилин. Ін'єктуючий об'єм складав 20 мкл. Напруга на конусі складала 20 В для позитивного режиму іонізації. Мас-спектри одержували скануванням від 100 до 900 за 0,8 секунд з 0,08-секундним інтервалом між скануваннями.

Метод 3:

На додаток до загальної процедури А: Обернено-фазову ВЕЖХ проводили на колонці Xterra-MS C18 (5 мкм, 4,6?150 мм) із швидкістю потоку 1,0 мл/хв. Дві рухомі фази (рухома фаза А: 100% 7 мМ ацетату амонію; рухома фаза В: 100% ацетонітрилу) застосовували для створення градієнта від 85% А + 15% В (протягом 3 хвилин) до 20% А + 80% В через 5 хвилин, з витримкою протягом 6 хвилин при співвідношенні 20% А + 80% В і повторним урівноваженням з початковими умовами протягом 3 хвилин. Ін'єктуючий об'єм складав 20 мкл. Напруга на конусі складала 20 В для позитивного режиму іонізації і 20 В для негативного режиму іонізації. Мас-спектри одержували скануванням від 100 до 900 за 0,8 секунд з 0,08-секундним інтервалом між скануваннями.

Метод 4:

На додаток до загальної процедури А: Обернено-фазову ВЕЖХ проводили на колонці Kromasil C18 (5 мкм, 4,6?150 мм) із швидкістю потоку 1,0 мл/хв. Три рухомі фази (рухома фаза А: 100% 7 мМ ацетату амонію; рухома фаза В: 100% ацетонітрилу; рухома фаза С: 0,2% мурашиної кислоти + 99,8% ультрачистої води) застосовували для створення градієнта від 30% А + 40% В + 30% С (протягом 1 хвилини) до 100% В через 4 хвилини, 100% В протягом 5 хвилин і повторне урівноваження з початковими умовами протягом 3 хвилин. Ін'єктуючий об'єм складав 5 мкл. Напруга на конусі складала 20 В для позитивного і негативного режиму іонізації. Мас-спектри одержували скануванням від 100 до 900 за 0,8 секунд з 0,08-секундним інтервалом між скануваннями.

Метод 5:

На додаток до загальної процедури А: Обернено-фазову ВЕЖХ проводили на колонці Sunfire C18 (3,5 мкм, 4,6?100 мм) з початковою швидкістю потоку 0,8 мл/хв. Дві рухомі фази (рухома фаза А: 35% 6,5 мМ ацетату амонію + 30% ацетонітрилу + 35% мурашиної кислоти (2 мл/л); рухома фаза В: 100% ацетонітрилу) застосовували для створення градієнта від 100% А (протягом 1 хвилини) до 100% В через 4 хвилини, потім 100% В протягом 4 хвилин при швидкості потоку, рівній 1,2 мл/хв, і повторне урівноваження з початковими умовами протягом 3 хвилин. Ін'єктуючий об'єм складав 10 мкл. Напруга на конусі складала 20 В для позитивного і негативного режиму іонізації. Мас-спектри одержували скануванням від 100 до 1000 за 0,4 секунд з 0,3-секундним інтервалом між скануваннями.

Метод 6:

На додаток до загальної процедури А: Обернено-фазову ВЕЖХ проводили на колонці Sunfire C18 (3,5 мкм, 4,6?100 мм) з початковою швидкістю потоку 0,8 мл/хв. Дві рухомі фази (рухома фаза А: 35% 6,5 мМ ацетату амонію + 30% ацетонітрилу + 35% мурашиної кислоти (2

мл/л); рухлива фаза В: 100% ацетонітрилу) застосовували для створення градієнта від 100% А (протягом 1 хвилини) до 100% В через 4 хвилини, потім 100% В протягом 4 хвилин при швидкості потоку, рівній 1,2 мл/хв, і повторне урівноваження з початковими умовами протягом 3 хвилин. Ін'єктуємий об'єм складав 10 мкл. Застосовували позитивний режим іонізації з чотирма
 5 різними напругами на конусі (20, 40, 50 і 55 В). Мас-спектри одержували скануванням від 100 до 1000 за 0,4 секунди з 0,1-секундним інтервалом між скануваннями.

Метод 7:

На додаток до загальної процедури А: Обернено-фазову ВЕЖХ проводили на колонці Sunfire C18 (3,5 мкм, 4,6?100 мм) з початковою швидкістю потоку, рівною 0,8 мл/хв. Дві рухомі
 10 фази (рухома фаза А: 25% 7 мМ ацетату амонію + 50% ацетонітрилу + 25% мурашиної кислоти (2 мл/л); рухома фаза В: 100% ацетонітрилу) застосовували для створення градієнта від 100% А (протягом 1 хвилини) до 100% В через 4 хвилини, потім 100% В протягом 4 хвилин при швидкості потоку 1,2 мл/хв, і повторне урівноваження з початковими умовами протягом 3 хвилин. Ін'єктуємий об'єм складав 10 мкл. Напруга на конусі складала 20 В для позитивного і
 15 негативного режиму іонізації. Мас-спектри одержували скануванням від 100 до 1000 за 0,4 секунди з 0,3-секундним інтервалом між скануваннями.

Метод 8:

На додаток до загальної процедури В: Обернено-фазову ультра-ВЕЖХ проводили на колонці Waters Acquity bridged ethylsiloxane/silica hybrid (BEH) C18 (1,7 мкм, 2,1?100 мм) із
 20 швидкістю потоку 0,4 мл/хв. Дві рухомі фази (рухома фаза А: 100% 7 мМ ацетату амонію; рухома фаза В: 100% ацетонітрилу) застосовували для створення градієнта від 80% А + 20% В (протягом 0,5 хвилини) до 10% А + 90% В через 3,5 хвилин, витримку протягом 2 хвилин і повторне урівноваження з початковими умовами протягом 2 хвилин. Ін'єктуємий об'єм складав 2 мкл. Напруга на конусі складала 20, 30, 45 і 60 В для позитивного режиму іонізації. Мас-спектри
 25 одержували скануванням від 100 до 1000 за 0,2 секунди з 0,1-секундним інтервалом між скануваннями.

Для сполук, що являють собою суміш ізомерів, які дають різні піки при ЖХ-МС, в таблиці ЖХ-МС вказані лише значення часу утримування головного компонента.

Таблица 4

ЖХ-МС: (МН⁺), протонований молекулярний іон (вільної основи),
 і час утримування (R_t, в хвилинах)

№ сполуки	Метод ЖХ-МС	(МН ⁺)	R _t (хв)
1	6	487	4,98
2	6	487	4,87
3	5	498	4,21
4	5	512	4,83
5	6	512	4,25
6	6	499	4,93
7	6	499	4,92
8	1	503	6,90
9	5	503	4,98
10	5	503	4,82
11	6	517	5,23
12	6	517	5,05
13	6	515	5,10

14	6	515	4,95
15	1	492	4,50
16	4	492	3,65
17	2	506	9,34
18	3	506	8,64
19	2	506	8,40
20	2	506	8,14
21	2	534	9,53
22	2	534	9,36
23	1	520	5,00
24	1	520	4,28
25	1	534	5,51
26	1	534	6,23
27	2	548	9,27
28	1	548	4,70
29	2	589	8,97
30	5	562	4,53
31	3	603	9,18
32	3	548	8,94
33	3	548	9,20
34	5	521	5,00
35	5	521	4,92
36	6	512	4,02
37	7	581	3,47
38	5	659	5,20
39	7	659	4,35
40	5	643	5,27
41	8	531	4,20
42	8	531	4,29

В. Оптичне обертання

5 Оптичне обертання вимірювали, застосовуючи поляриметр. $[\alpha]_{D20}$ показує оптичне обертання, що було виміряне зі світлом при довжині хвилі D-лінії натрію (589 нм) при температурі 20°C. Довжина шляху світла в кюветі складає 1 дм. Після фактичного значення вказані концентрація розчину і розчинник, що застосовувався для вимірів оптичного обертання.

Дані оптичного обертання

№ сполуки	$[\alpha]_D^{20}$	Концентрація	Розчинник
9	-221,34°	C=0,328% (маса/об'єм)	DMF
38	-206,95°	C=0,518% (маса/об'єм)	DMF

D. Фармакологічні приклади

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

У плоскодонні стерильні 96-лункові мікротитрувальні планшети вносили по 100 мкл бульйонного живильного середовища Middlebrook (1?). Потім серією дублікатів в лунки стовпця 2 вносили по 25 мкл основних розчинів випробовуваних сполук (10? відносно кінцевої випробовуваної концентрації) для оцінки їх ефектів на рост бактерій. Серійні п'ятикратні розведення виконували прямо в мікротитрувальних планшетах в стовпцях 2-11, застосовуючи пристосовану роботизовану систему (Zymark Corp., Norwalk, MA). Наконечники піпеток замінювали після кожного третього розведення для мінімізації помилок піпетування високогідрофобних сполук. Необроблені контрольні зразки з інокулятом (стовпець 1) і без нього (стовпець 12) включали в кожний мікротитрувальний планшет. У кожному лунку горизонтальних рядів від А до Н, окрім стовпця 12, додавали приблизно по 5000 КОЕ *Mycobacterium tuberculosis* (штам H37RV) в об'ємі 100 мкл бульйонного живильного середовища Middlebrook (1?). Той же об'єм бульйонного живильного середовища без інокулята додавали в лунки рядів А-Н стовпця 12. Культури інкубували при 37°C протягом 7 днів у вологій атмосфері (інкубатор з відкритим повітряним клапаном і безперервною вентиляцією). За один день до кінця інкубації, через 6 днів після посіву, у всі лунки додавали ресазурин (1:5) в об'ємі 20 мкл і планшети інкубували протягом наступних 24 годин при 37°C. На сьомий день рост бактерій кількісно оцінювали флуориметрично.

Флуоресценцію реєстрували в комп'ютеризованому флуориметрі (Spectramax Gemini EM, Molecular Devices) при довжині хвилі збудження 530 нм і довжині хвилі випускання 590 нм. Відсоток інгібування росту, досягнутий цими сполуками, розраховували за допомогою стандартних способів і виражали у вигляді IC_{90} (мкг/мл), що визначає концентрацію 90%-ного інгібування росту бактерій. Див. таблицю 6.

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

У плоскодонні стерильні 96-лункові мікротитрувальні планшети вносили по 180 мкл стерильної деіонізованої води з 0,25% БСА. Потім серією дублікатів в лунки стовпця 2 вносили по 45 мкл основних розчинів випробовуваних сполук (7,8? відносно кінцевої випробовуваної концентрації) для оцінки їх ефектів на рост бактерій. Серійні п'ятикратні розведення (45 мкл в 180 мкл) виконували прямо в мікротитрувальних планшетах в стовпцях 2-11, застосовуючи пристосовану роботизовану систему (Zymark Corp., Norwalk, MA). Наконечники піпеток замінювали після кожного третього розведення для мінімізації помилок піпетування високогідрофобних сполук. Необроблені контрольні зразки з інокулятом (стовпець 1) і без нього (стовпець 12) включали в кожний мікротитрувальний планшет. У кожному лунку горизонтальних рядів від А до Н, окрім стовпця 12, додавали приблизно по 250 КОЕ бактерійного інокулята в об'ємі 100 мкл бульйонного живильного середовища Мюллера-Хінтона (2,8?). Той же об'єм бульйонного живильного середовища без інокулята додавали в лунки рядів А-Н стовпця 12. Культури інкубували при 37°C протягом 48 годин у вологій атмосфері 5% CO₂ (інкубатор з відкритим повітряним клапаном і безперервною вентиляцією). В кінці інкубації, через два дні після посіву рост бактерій кількісно оцінювали флуориметрично. Для цього у всі лунки додавали Alamar Blue (10?) в об'ємі 20 мкл і планшети інкубували протягом наступних 2 годин при 50°C.

Флуоресценцію реєстрували в комп'ютеризованому флуориметрі (Cytofluor, Biosearch) при довжині хвилі збудження 530 нм і довжині хвилі випускання 590 нм (посилання 30). Відсоток інгібування росту, досягнутий цими сполуками, розраховували за допомогою стандартних способів і виражали у вигляді IC_{90} (мкг/мл), що визначає концентрацію 90%-ного інгібування росту бактерій. Див. таблицю 6.

D.3. Спосіб тестування сполук відносно антибактеріальної активності проти різних немікобактеріальних штамів *in vitro***Приготування бактерійних суспензій для аналізу на чутливість**

Бактерії, що застосовувалися в даному дослідженні, вирощували протягом ночі в ємкостях, що містили бульйон Мюллера-Хінтона (Becton Dickinson – кат. №275730) в стерильній

деіонізований воді зі струшуванням при 37°C. Основні культури (0,5 мл в пробірці) до вживання зберігали при -70°C. Титрування бактерій проводили в мікротитрувальних планшетах для визначення TCID₅₀, яке являє собою те розведення, при якому рост бактерій складає 50% від зростання інокульованої культури.

5 Звичайно для аналізу на чутливість застосовували рівень інокулята, що складав приблизно 100 TCID₅₀.

Аналіз на антибактеріальну чутливість: визначення IC₉₀

Аналіз на мікротитрувальних планшетах

10 У плоскодонні стерильні 96-лункові мікротитрувальні планшети вносили по 180 мкл стерильної деіонізованої води з 0,25% БСА. Потім в лунки стовпця 2 вносили по 45 мкл основних розчинів випробовуваних сполук (7,8? відносно кінцевої випробовуваної концентрації). Серійні п'ятикратні розведення (45 мкл в 180 мкл) виконували прямо в мікротитрувальних планшетах в стовпцях 2-11. Необроблені контрольні зразки з інокулятом (стовпець 1) і без нього (стовпець 12) включали в кожний мікротитрувальний планшет. У кожну лунку горизонтальних

15 рядів від А до Н, окрім стовпця 12, додавали приблизно по 10-60 КОЕ (в залежності від типу бактерій) бактерійного інокулята в об'ємі 100 мкл бульйонного живильного середовища Мюллера-Хінтона (2,8?). Той же об'єм бульйонного живильного середовища без інокулята додавали в лунки рядів А-Н стовпця 12. Культури інкубували при 37°C протягом 24 годин в нормальній атмосфері (інкубатор з відкритим повітряним клапаном і безперервною

20 вентиляцією). В кінці інкубації, через один день після посіву, рост бактерій кількісно оцінювали флуориметрично. Для цього у всі лунки через 3 години після посіву додавали ресазурин (0,6 мг/мл) в об'ємі 20 мкл і планшети повторно інкубували протягом ночі. Зміна кольору з блакитного на рожевий свідчила про рост бактерій. Флуоресценцію реєстрували в комп'ютеризованому флуориметрі (Cytofluor, Biosearch) при довжині хвилі збудження 530 нм і

25 довжині хвилі випускання 590 нм. Відсоток інгібування росту, досягнутий цими сполуками, розраховували за допомогою стандартних способів. IC₉₀ (виражене в мкг/мл) визначали як концентрацію 90%-ного інгібування росту бактерій. Результати показані в таблиці 6.

Спосіб розведення в агарі

30 Значення MIC₉₉ (мінімальна концентрація для одержання 99%-ного інгібування росту бактерій) можна визначити, здійснюючи стандартний метод розведення в агарі згідно стандартам NCCLS*, при якому середовища, що застосовуються, включають агар Мюллера-Хінтона.

*Clinical laboratory standard institute. 2005. Methods for dilution Antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grows Aerobically: approved standard - sixth edition (Інститут клінічних лабораторних стандартів. 2005. Способи випробувань антимікробної чутливості при розведеннях для бактерій, які ростуть аеробно: схвалений стандарт — шосте видання).

Аналізи за часом загибелі

40 Бактерицидну або бактериостатичну активність сполук можна визначати за допомогою аналізу за часом загибелі, використовуючи метод мікорозведення в бульйоні*. У аналізі за часом загибелі на *Staphylococcus aureus* і метицилін-резистентний *S. aureus* (MRSA) вихідний інокулят *S. aureus* і MRSA складав 10⁶ КОЕ/мл в бульйоні Мюллера-Хінтона. Антибактеріальні сполуки застосовували при концентраціях, що складали від 0,1 до 10-кратної величини MIC (тобто IC₉₀, як визначено в аналізі на мікротитрувальному планшеті). Лунки, що не одержували антибактеріального агента, складали контроль зростання культури. Планшети, що містили

45 мікроорганізм і випробовувані сполуки, інкубували при 37°C. Після 0, 4, 24 і 48 годин інкубації зразки видаляли для визначення числа клітин, що вижили, за допомогою серійного розведення (від 10⁻¹ до 10⁻⁶) в стерильному PBS і посіву (200 мкл) на агар Мюллера-Хінтона. Чашки з агаром інкубували при 37°C протягом 24 годин і визначали число колоній. Криві загибелі можна отримати, наносячи на графік значення log₁₀КОЕ на мл в залежності від часу. Бактерицидний

50 ефект зазвичай визначають як зниження числа КОЕ/мл на три порядки в порівнянні з необробленим інокулятом. Можливий ефект перенесення лікарських засобів усували серійними розведеннями і підрахунком колоній при найбільшому розведенні, що застосовувалося при посіві в чашки.

55 *Zurenko, G.E. et al. In vitro activities of U-100592 і U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents (Активності U-100592 і U-100766, нових оксазолідинонових антибактеріальних агентів in vitro). Antimicrob. Agents Chemother. 40, 839-845 (1996).

Визначення клітинних рівнів АТФ

60 Для аналізу зміни загальної клітинної концентрації АТФ (з використанням АТФ-біоломінесцентного набору фірми Roche), проводили дослідження, вирощуючи основну культуру *S. aureus* (ATCC29213) в 100-мл емкостях Мюллера-Хінтона при інкубації в шейкері-

- інкубаторі протягом 24 годин при 37°C (300 об./хв). Вимірювали оптичну щільність при 405 нм і розраховували КОЕ/мл. Культури розбавляли до $1 \cdot 10^6$ КОЕ/мл (кінцева концентрація для вимірювання АТР: $1 \cdot 10^5$ КОЕ/100 мкл на лунку) і додавали випробовувану сполуку в концентрації, що складала від 0,1 до 10-кратної величини МІС (тобто IC_{90} , як визначено в аналізі на мікротитрувальному планшеті). Ці пробірки інкубували протягом 0, 30 і 60 хвилин при 300 об./хв і 37°C. З цих пробірок відбирали по 0,6 мл бактерійної суспензії і додавали в нові 2-мл пробірки еппендорф. Додавали 0,6 мл реагенту для лізису клітин (набір фірми Roche), перемішували на вортексі при максимальній швидкості і інкубували 5 хвилин при кімнатній температурі. Охолоджували на льоду. Люмінометру давали нагрітися до 30°C (Luminoskan Ascent Labsystems з інжектором). В один стовпець планшета (6 лунок) вносили по 100 мкл того ж зразка. У кожен лунку інжекторною системою вносили 100 мкл люциферазного реагенту. Люмінесценцію вимірювали протягом 1 секунди.

Таблиця 6

Значення IC_{90} (мкг/мл)

№ спол.	STA1 B29213	SPN1 6305	MTB1 H37RV	MSM1 ATCC607	EFA 29212	SPY 8668	PAE 27853	ECO 35218
29	9,3	10,5		2,6				
25	8,5	2,1	1,7	0,3	8,46	8,46	8,46	53,37
26	53,4	18,9	8,5	0,3	53,37	53,37	53,37	53,37
2	48,7	1,7		1,4	38,69	1,22		
1	48,7	1,7		0,0				
24	8,2	1,6		2,3				
23	6,5	0,3	7,3	0,3	18,44	8,24	8,24	51,97
21	10,7	13,4		0,7				
22	9,5	21,3		18,9				
13	51,5	0,3		0,003	51,47	51,47		
14	45,9	1,5		0,3	51,47	40,88		
12	51,7	0,7		0,3	51,67	51,67		
10	50,3	20,0		8,0				
8	50,3	2,0	3,6	0,0	50,27	50,27	44,8	50,27
9	50,3	0,3	0,2	0,003	50,27	50,27	50,27	50,27
30	44,6	14,1	8,9	0,1	44,62	44,62	22,36	56,17
11	51,7	1,8		0,01	51,67	51,67	51,67	
5	40,6	9,1		0,04	40,64	40,64		51,17
20	35,8	8,0		40,2				
17	8,0	8,0	3,6	0,4				
31	38,0	10,7	4,8	0,4				
19	8,0	1,8	8,0	1,6	40,17	8,01	8,01	40,17
18	8,0	3,6	1,6	0,4	17,94	6,37	8,01	8,01
27	34,6	8,7	21,8	4,4				
16	43,8	24,6	31,0	7,8				
15	7,8	7,8	1,6	0,3				
28	43,5	10,9	3,5	0,1				
6	1,6	1,3		0,1				
7	1,6	1,3		1,3				
3	7,9	49,8		7,9				
32	1,7	10,9		7,7				
33	1,7	1,9		1,7				
34	1,7	2,1		1,7				
35	1,7	10,4		1,7				
4	8,1	10,2		1,6				
41	1,7	1,7		1,3				
42	1,7	1,7		1,5				
36	51,2	51,2		8,1	51,2	40,6		51,2

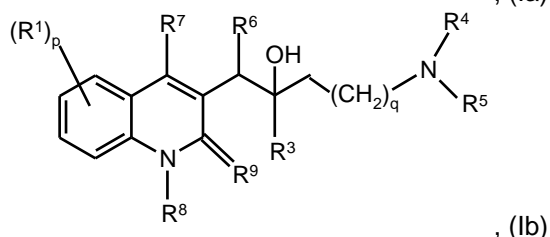
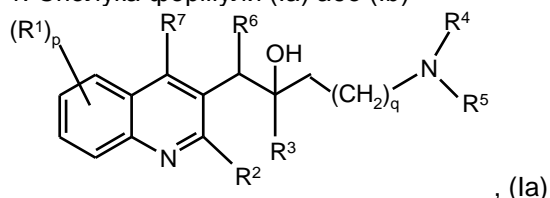
- ECO 35218 означає *Escherichia coli* (ATCC35218); EFA 29212 означає *Enterococcus faecalis* (ATCC29212); PAE 27853 означає *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC27853); SPN 6305 означає

Streptococcus pneumoniae (ATCC6305); SPY 8668 означає *Streptococcus pyogenes* (ATCC8668); STA 29213 означає *Staphylococcus aureus* (ATCC29213); MSM 607 означає *M. Smegmatis* (ATCC607); MTB H37RV означає *Mycobacterium tuberculosis* (штам H37RV); ATCC означає American type tissue culture (американська типова культура тканини).

5

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (Ia) або (Ib)



10

включаючи її будь-яку стереохімічно ізомерну форму, де

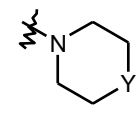
q є цілим числом, рівним нулю, 1, 2, 3 або 4;

r є цілим числом, рівним 1, 2, 3 або 4;

15

R¹ являє собою алкеніл, алкініл, -ON-OR¹¹, аміногрупу, моно- або ді(алкіл)аміногрупу, аміноалкіл, моно- або ді(алкіл)аміноалкіл, алкілкарбоніламіноалкіл, амінокарбоніл, моно- або ді(алкіл)амінокарбоніл, арилкарбоніл, R^{5a}R^{4a}N-алкіл, R^{5a}R^{4a}N-, R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-;

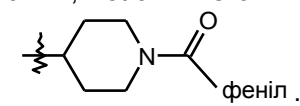
R² являє собою водень, алкілоксигрупу, арил, арилоксигрупу, гідроксигрупу, меркаптогрупу, алкілоксіалкілоксигрупу, алкілтіогрупу, моно- або ді(алкіл)аміногрупу, піролідиногрупу або радикал формули



20

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

R³ являє собою алкіл, арилалкіл, арил-О-алкіл, арилалкіл-О-алкіл, арил, Het, Het-алкіл, Het-О-алкіл, Het-алкіл-О-алкіл або



25

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

R⁴ і R⁵ спільно і включаючи N, до якого вони приєднані, утворюють радикал, вибраний з групи, що включає піролідініл, 2-піролініл, 3-піролініл, піроліл, імідазолідініл, піразолідініл, 2-імідазолініл, 2-піразолініл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, піперидиніл, піридиніл, піперазиніл, імідазолідініл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазиніл, морфолініл і тіоморфолініл, і кожен радикал необов'язково заміщений алкілом, галогеном, галогеналкілом, гідроксигрупою, алкілоксигрупою, аміногрупою, моно- або діалкіламіногрупою, алкілтіогрупою, алкілоксіалкілом, алкілтіоалкілом і піримідинілом;

30

R^{4a} і R^{5a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, вибраний з групи, що включає піролідиногрупу, піперидиногрупу, піперазиногрупу, морфоліногрупу, 4-тіоморфоліногрупу, 2,3-дигідроізоіндол-1-іл, тіазолідин-3-іл, 1,2,3,6-тетрагідропіридил, гексагідро-1H-азепініл, гексагідро-1H-1,4-діазепініл, гексагідро-1,4-оксазепініл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-іл, піролініл, піроліл, імідазолідініл, піразолідініл, 2-імідазолініл, 2-піразолініл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, піридиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл і триазиніл, причому кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками і кожен замісник незалежно вибраний з групи, що включає алкіл, галогеналкіл, галоген, арилалкіл, гідроксигрупу, алкілоксигрупу, аміногрупу, моно- або діалкіламіногрупу, алкілтіогрупу, алкілтіоалкіл, арил, піридил або піримідиніл;

40

R^6 являє собою арил¹ або Het;

R^7 являє собою водень, галоген, алкіл, арил або Het;

R^8 являє собою водень або алкіл;

R^9 являє собою оксогрупу; або

5 R^8 і R^9 спільно утворюють радикал $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{}$;

R^{11} являє собою водень або алкіл;

арил являє собою гомоцикл, вибраний з фенілу, нафтилу, аценафтилу або тетрагідронафтилу, причому кожен з них необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками і кожен замісник незалежно вибраний з групи, що включає гідроксигрупу, галоген, ціаногрупу, нітрогрупу, аміногрупу, моно- або діалкіламіногрупу, алкіл, галогеналкіл, алкілоксигрупу, галогеналкілоксигрупу, карбоксил, алкілоксикарбоніл, амінокарбоніл, морфолініл або моно- або діалкіламінокарбоніл;

10 арил¹ являє собою гомоцикл, вибраний з фенілу, нафтилу, аценафтилу або тетрагідронафтилу, причому кожен з них необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками і кожен замісник незалежно вибраний з групи, що включає гідроксигрупу, галоген, ціаногрупу, нітрогрупу, аміногрупу, моно- або діалкіламіногрупу, алкіл, галогеналкіл, алкілоксигрупу, алкілтіогрупу, галогеналкілоксигрупу, карбоксил, алкілоксикарбоніл, амінокарбоніл, морфолініл, Het або моно- або діалкіламінокарбоніл;

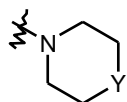
20 Het являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що включає N-феноксипіперидиніл, піперидиніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, фураніл, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл, ізотіазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл або піридазиніл; або біциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що включає хінолініл, хіноксалініл, індоліл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензотіазоліл, бензізотіазоліл, бензофураніл, бензотієніл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл або бензо[1,3]діоксоліл; причому кожен моноциклічний і біциклічний гетероцикл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками і кожен замісник незалежно вибраний з галогену, гідроксигрупи, алкілу або алкілоксигрупи;

її N-оксид, її фармацевтично прийнятна сіль або її сольват.

2. Сполука за п. 1, де

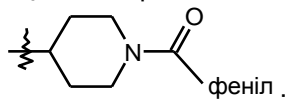
30 R^1 являє собою C_{2-6} -алкеніл, C_{2-6} -алкініл- $\text{C}=\text{N}-\text{OR}^{11}$, аміногрупу, моно- або ді-(C_{1-6} -алкіл)аміногрупу, аміно- C_{1-6} -алкіл, моно- або ді-(C_{1-6} -алкіл)аміно- C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -алкілкарбоніламіно- C_{1-6} -алкіл, амінокарбоніл, моно- або ді-(C_{1-6} -алкіл)амінокарбоніл, арилкарбоніл, $\text{R}^{5a}\text{R}^{4a}\text{N}$ -алкіл, $\text{R}^{5a}\text{R}^{4a}\text{N}$ -, $\text{R}^{5a}\text{R}^{4a}\text{N}-\text{C}(=\text{O})$ -;

35 R^2 являє собою водень, C_{1-6} -алкілоксигрупу, арил, арилоксигрупу, гідроксигрупу, меркаптогрупу, C_{1-6} -алкілокси- C_{1-6} -алкілоксигрупу, C_{1-6} -алкілтіогрупу, моно- або ді-(C_{1-6} -алкіл)аміногрупу, піролідіногрупу або радикал формули



де Y являє собою CH_2 , O, S, NH або N- C_{1-6} -алкіл;

R^3 являє собою C_{1-6} -алкіл, C_{3-6} -циклоалкіл, арил- C_{1-6} -алкіл, арил-O- C_{1-6} -алкіл, арил- C_{1-6} -алкіл-O- C_{1-6} -алкіл, арил, Het, Het- C_{1-6} -алкіл, Het-O- C_{1-6} -алкіл або Het- C_{1-6} -алкіл-O- C_{1-6} -алкіл, або



40

кожен R^4 і R^5 незалежно являє собою водень, C_{1-6} -алкіл або бензил; або

R^4 і R^5 спільно і включаючи N, до якого вони приєднані, можуть утворювати радикал, вибраний з групи, що включає піролідиніл, 2-піролініл, 3-піролініл, піроліл, імідазолідиніл, піразолідиніл, 2-імідазолініл, 2-піразолініл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, піперидиніл, піридиніл, піперазиніл, імідазолідиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазиніл, морфолініл і тіоморфолініл, причому кожен радикал необов'язково заміщений C_{1-6} -алкілом, галогеном, галоген- C_{1-6} -алкілом, гідроксигрупою, C_{1-6} -алкілоксигрупою, аміногрупою, моно- або ді-(C_{1-6} -алкіл)аміногрупою, C_{1-6} -алкілтіогрупою, C_{1-6} -алкілокси- C_{1-6} -алкілом, C_{1-6} -алкілтіо- C_{1-6} -алкілом і піримідинілом;

45 R^{4a} і R^{5a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, вибраний з групи, що включає піролідіногрупу, піперидиногрупу, піперазиногрупу, морфоліногрупу, 4-тіоморфоліногрупу, 2,3-дигідроізоіндол-1-іл, тiazолідин-3-іл, 1,2,3,6-тетрагідропіридил, гексагідро-1H-азепініл, гексагідро-1H-1,4-діазепініл, гексагідро-1,4-оксазепініл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-іл, піролініл, піроліл, імідазолідиніл, піразолідиніл, 2-імідазолініл, 2-піразолініл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, піридиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл і

- триазиніл, причому кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками і кожен замісник незалежно вибраний з групи, що включає C_{1-6} -алкіл, полігалоген- C_{1-6} -алкіл, галоген, арил- C_{1-6} -алкіл, гідроксигрупу, C_{1-6} -алкілоксигрупу, C_{1-6} -алкілокси- C_{1-6} -алкіл, аміногрупу, моно- або ді-(C_{1-6} -алкіл)аміногрупу, C_{1-6} -алкілтіогрупу, C_{1-6} -алкілокси- C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -алкілтіо- C_{1-6} -алкіл, арил, піридил або піримідиніл;
 R^6 являє собою арил¹ або Het;
 R^7 являє собою водень, галоген, C_{1-6} -алкіл, арил або Het;
 R^8 являє собою водень або C_{1-6} -алкіл;
 R^9 являє собою оксогрупу; або
 R^8 і R^9 спільно утворюють радикал $-CH=N-$;
 R^{11} являє собою водень або C_{1-6} -алкіл;
арил являє собою гомоцикл, вибраний з фенілу, нафтилу, аценафтилу або тетрагідронафтилу, причому кожен з них необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками і кожен замісник незалежно вибраний з групи, що включає гідроксигрупу, галоген, ціаногрупу, нітрогрупу, аміногрупу, моно- або ді-(C_{1-6} -алкіл)аміногрупу, C_{1-6} -алкіл, полігалоген- C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -алкілоксигрупу, галоген- C_{1-6} -алкілоксигрупу, карбоксил, C_{1-6} -алкілоксикарбоніл, амінокарбоніл, морфолініл або моно- або ді-(C_{1-6} -алкіл)амінокарбоніл;
арил¹ являє собою гомоцикл, вибраний з фенілу, нафтилу, аценафтилу або тетрагідронафтилу, причому кожен з них необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками і кожен замісник вибраний з групи, що включає гідроксигрупу, галоген, ціаногрупу, нітрогрупу, аміногрупу, моно- або ді-(C_{1-6} -алкіл)аміногрупу, C_{1-6} -алкіл, полігалоген- C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -алкілоксигрупу, C_{1-6} -алкілтіогрупу, галоген- C_{1-6} -алкілоксигрупу, карбоксил, C_{1-6} -алкілоксикарбоніл, амінокарбоніл, морфолініл, Het або моно- або ді-(C_{1-6} -алкіл)амінокарбоніл;
Het являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що включає N-феноксипіперидиніл, піперидиніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, фураніл, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл, ізотіазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл або піридазиніл; або біциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що включає хінолініл, хіноксалініл, індоліл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензотіазоліл, бензізотіазоліл, бензофураніл, бензотієніл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл або бензо[1,3]діоксоліл; причому кожен моноциклічний і біциклічний гетероцикл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками і кожен замісник незалежно вибраний з галогену, гідроксигрупи, C_{1-6} -алкілу або C_{1-6} -алкілоксигрупи.
3. Сполука за п. 1 або 2, де R^1 являє собою C_{2-6} -алкеніл, C_{2-6} -алкініл, $-C=N-OR^{11}$, аміногрупу, моно- або ді-(C_{1-6} -алкіл)аміногрупу, аміно- C_{1-6} -алкіл, моно- або ді-(C_{1-6} -алкіл)аміно- C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -алкілкарбоніламіно- C_{1-6} -алкіл, амінокарбоніл, моно- або ді-(C_{1-6} -алкіл)амінокарбоніл, $R^{5a}R^{4a}N$ -алкіл, $R^{5a}R^{4a}N$ -, $R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-$.
4. Сполука за п. 3, де R^1 являє собою C_{2-6} -алкеніл, C_{2-6} -алкініл, $-C=N-OR^{11}$, $R^{5a}R^{4a}N$ -алкіл, $R^{5a}R^{4a}N$ -, $R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-$.
5. Сполука за п. 4, де R^1 являє собою C_{2-6} -алкеніл або $-C=N-OR^{11}$.
6. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де p дорівнює 1.
7. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R^2 являє собою C_{1-6} -алкілоксигрупу.
8. Сполука за п. 7, де R^2 являє собою метилоксигрупу.
9. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R^3 являє собою арил- C_{1-6} -алкіл або арил.
10. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де q дорівнює 1 або 3.
11. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R^4 і R^5 являють собою C_{1-6} -алкіл.
12. Сполука за будь-яким з пп. 1-10, де R^4 і R^5 спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піперидиногрупу.
13. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R^6 являє собою феніл, необов'язково заміщений галогеном.
14. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R^7 являє собою водень.
15. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де сполука являє собою сполуку формули (Ia).
16. Сполука за п. 1, де сполука являє собою сполуку формули (Ia) і в якій R^1 являє собою C_{2-6} -алкеніл, C_{2-6} -алкініл, $-C=N-OR^{11}$, аміногрупу, аміно- C_{1-6} -алкіл, моно- або ді-(C_{1-6} -алкіл)аміно- C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -алкілкарбоніламіно- C_{1-6} -алкіл, моно- або ді-(C_{1-6} -алкіл)амінокарбоніл, арилкарбоніл, $R^{5a}R^{4a}N$ -алкіл, $R^{5a}R^{4a}N$ -, $R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-$; R^2 являє собою алкілоксигрупу; R^3 являє собою арилалкіл або арил; R^4 і R^5 являють собою C_{1-6} -алкіл; або R^4 і R^5 спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піперидиногрупу; R^6 являє собою феніл, необов'язково заміщений галогеном; R^7 являє собою водень; R^{11} являє собою водень або C_{1-4} -алкіл; q дорівнює 1 або 3; p дорівнює 1.
17. Застосування сполуки за будь-яким з попередніх пунктів як лікарського засобу.

18. Застосування за п. 17, де лікарський засіб застосовують для лікування бактеріальної інфекції, включаючи мікобактеріальну інфекцію.

19. Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій і, як активний інгредієнт, терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-16.

20. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-16 для виробництва лікарського засобу для лікування бактеріальної інфекції.

21. Застосування за п. 20, де бактеріальна інфекція являє собою інфекцію, що викликана грамположитивною бактерією.

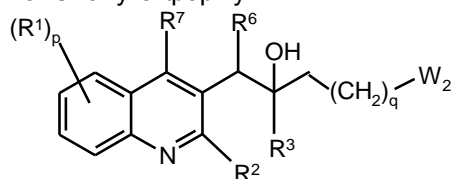
22. Застосування за п. 21, де грамположитивна бактерія являє собою *Streptococcus pneumoniae*.

23. Застосування за п. 21, де грамположитивна бактерія являє собою *Staphylococcus aureus*.

24. Застосування за п. 23, де *Staphylococcus aureus* являє собою метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus*.

25. Застосування за п. 20, де бактеріальна інфекція являє собою інфекцію, що викликана *Mycobacterium tuberculosis*.

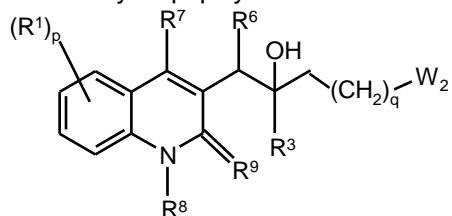
26. Сполука формули



, (VIII-a)

де W_2 являє собою прийнятну рухому групу.

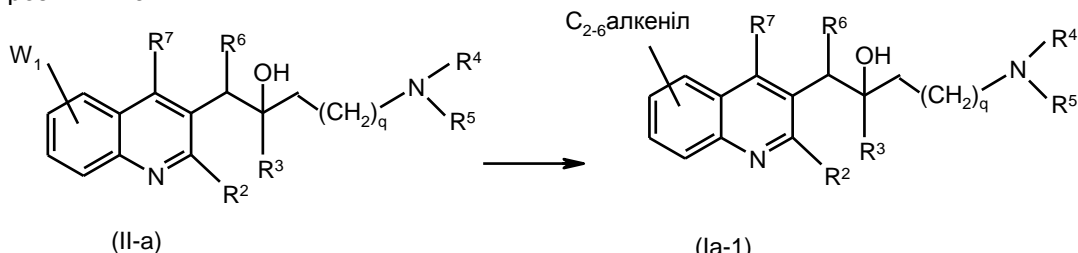
27. Сполука формули



, (VIII-b)

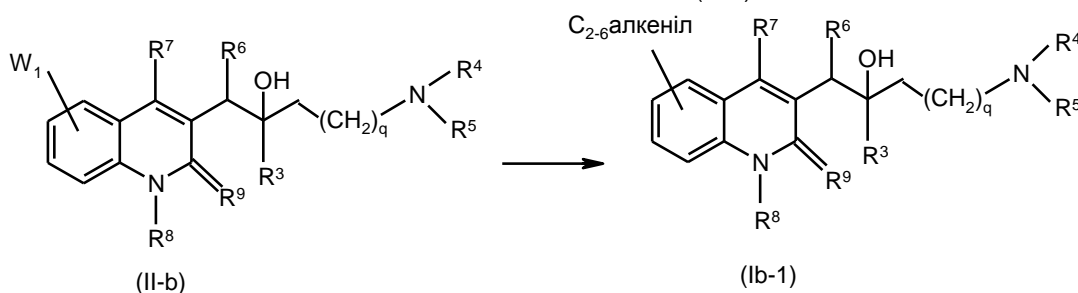
де W_2 являє собою прийнятну рухому групу.

28. Спосіб одержання сполуки за п. 1, який відрізняється тим, що проміжну сполуку формули (II-a) або (II-b), де W_1 являє собою прийнятну рухому групу, піддають реакції з трибутил(С₂₋₆-алкеніл)оловом у присутності відповідного каталізатора і відповідного розчинника



(II-a)

(Ia-1)



(II-b)

(Ib-1)

де всі змінні визначені як в п. 1;

або, при необхідності, сполуки формули (Ia) або (Ib) перетворюють одна в одну, додержуючись перетворень відомих в даній галузі, і далі, якщо бажано, сполуку формули (Ia) або (Ib) перетворюють в терапевтично активну нетоксичну кислотно-адитивну сіль за допомогою обробки кислотою або в терапевтично активну нетоксичну основно-адитивну сіль за допомогою обробки основою або, навпаки, перетворюють кислотно-адитивну сольову форму у вільну

основу за допомогою обробки лугом або перетворюють основно-адитивну сіль у вільну кислоту за допомогою обробки кислотою; і, якщо бажано, отримують їх стереохімічно ізомерні форми, четвертинні аміни або N-оксидні форми.

29. Комбінація (а) сполуки за будь-яким з пп. 1-16 і (b) будь-якого одного або більше інших антибактеріальних засобів.

30. Застосування продукту, що містить (а) сполуку за будь-яким з пп. 1-16 і (b) один або більше інших антибактеріальних засобів, як комбінованого препарату для одночасного, роздільного або послідовного лікування бактеріальної інфекції.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601