



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **92175** (13) **C2**

(51) МПК (2009)

A61K 31/47**A61P 31/04** (2006.01)**C07D 215/22** (2006.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС**
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) ПОХІДНІ ХІНОЛІНУ ЯК АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ АГЕНТИ**

1

2

(21) a200714927

(22) 26.06.2006

(24) 11.10.2010

(86) PCT/EP2006/063553, 26.06.2006

(31) 05105762.8

(32) 28.06.2005

(33) EP

(46) 11.10.2010, Бюл. № 19, 2010 р.

(72) АНДРІЄС КОНРААД ЙОЗЕФ ЛОДЕВІЙК МАР-
СЕЛЬ, BE, КУЛ АНІЛ, IN/BE, ЖИЛЬМОН ЖЕРОМ
ЕМІЛЬ ЖОРЖ, FR, ЛАНКУА ДАВІД ФРЕНСІС
АЛЕН, FR, МОТТ МАГАЛІ МАДЛЕН СІМОН, FR,
ДОРАНЖ ІСМЕТ, FR, БАКС ЛЕО ЯКОБУС ЙОЗЕФ,
BE, МЕЕРПОЕЛ ЛІВЕН, BE

(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., BE

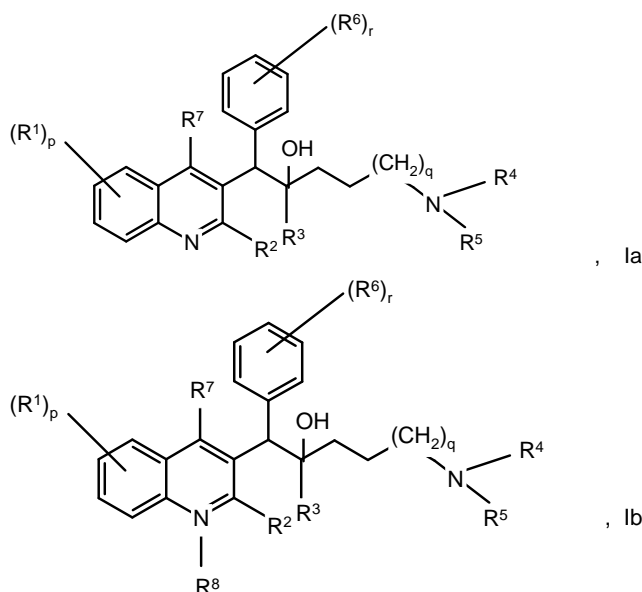
(56) WO2004011436 A 05.02.2004

DESAI P K ET AL: "QUINOLINE DERIVATIVES AS
ANTITUBERCULAR/ANTIBACTERIAL AGENTS"
INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, JODHPUR, IN,
vol. 35B, no. 8, August 1996 (1996-08), pages 871-
873, XP000944820

WO2005033108 A 14.04.2005

WO2005117875 A 15.12.2005

WO2006067048 A 29.06.2006

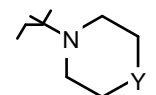
(57) 1. Застосування сполуки для виготовлення
лікарського засобу для лікування бактеріальної
інфекції, причому зазначена сполука являє собою
сполуку формули (Ia) або (Ib)

її фармацевтично прийнятну кислотну- або основ-
но-адитивну сіль, її стереохімічно ізомерну форму,
її таутомерну форму або її N-оксидну форму, де
R¹ являє собою водень, галоген, галогеналкіл,
ціано, гідрокси, Ar, Het, алкіл, алкілокси, алкілтіо,
алкілоксіалкіл, алкілтіоалкіл, Ar-алкіл або
ді(Ar)алкіл;

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

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

ді(алкіл)аміно або радикал формули



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

(13) **C2**(11) **92175**(19) **UA**

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

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

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

R^4 та R^5 , взяті разом з атомом 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, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазиніл, морфолініл та тіоморфолініл, необов'язково заміщений алкілом, галогеном, галогеналкілом, гідрокси, алкілокси, аміно, моно- або діалкіламіно, алкілтїо, алкілоксіалкілом, алкілтїоалкілом або піримідинілом;

R^6 являє собою водень, галоген, галогеналкіл, гідрокси, Ar, алкіл, алкілокси, алкілтїо, алкілоксіалкіл, алкілтїоалкіл, Ar-алкіл або ді(Ar)алкіл; або два сусідні радикали R^6 можуть бути взяті разом, утворюючи двовалентний радикал формули -CH=CH-CH=CH-;

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

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

R^8 являє собою водень або алкіл;

R^9 являє собою оксо; або

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

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

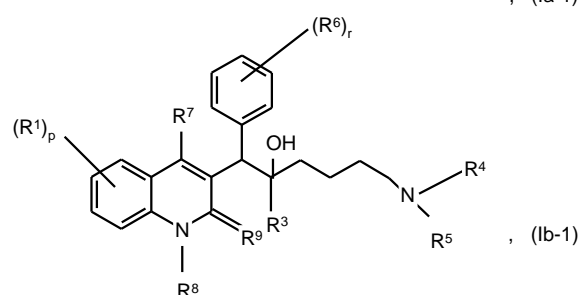
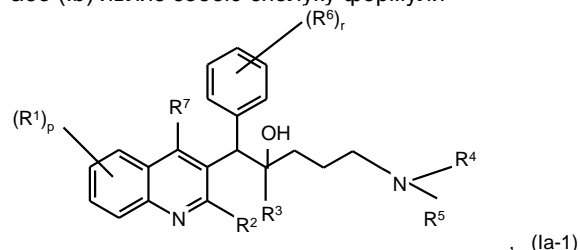
Ar означає гомоцикл, вибраний з групи, що включає феніл, нафтил, аценафтил, тетрагідронафтил, кожен гомоцикл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, кожен замісник незалежно вибраний з групи, що включає гідрокси, галоген, ціано, нітро, аміно, моно- або діалкіламіно, алкіл, і галогеналкіл, алкілокси,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

Het являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що включає N-феноксипіперидиніл, піперидиніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, фураніл, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тїазоліл, ізотїазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл та піридазиніл; або біциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що включає хінолініл, хіноксалініл, індоліл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензотїазоліл, бензізотїазоліл, бензофураніл, бензотїєніл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл та бензо[1,3]діоксоліл; кожен моноциклічний та біциклічний гетероцикл може необов'язково бути заміщений 1, 2 або 3 замісниками, кожен замісник незалежно вибраний з групи, що включає галоген, гідрокси, алкіл, алкілокси та Ar-карбоніл; галоген являє собою замісник, вибраний з групи, що включає фтор, хлор, бром та йод;

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

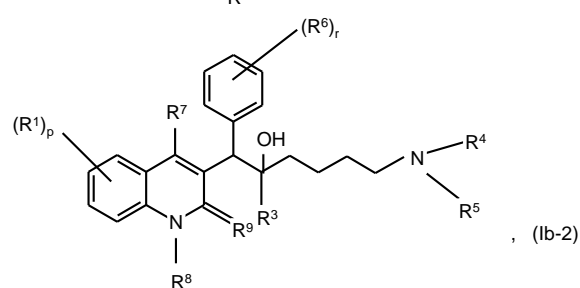
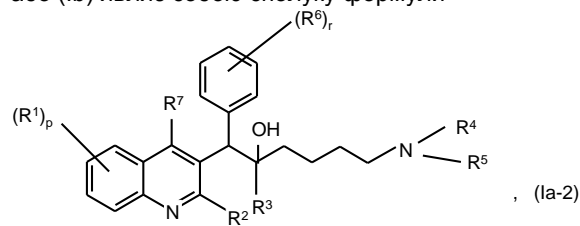
за умови, що бактеріальна інфекція не є мікобактеріальною інфекцією.

2. Застосування за п. 1, де сполука формули (Ia) або (Ib) являє собою сполуку формули



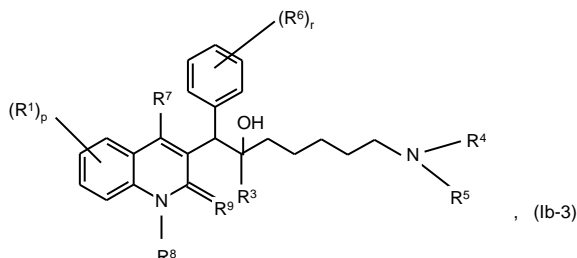
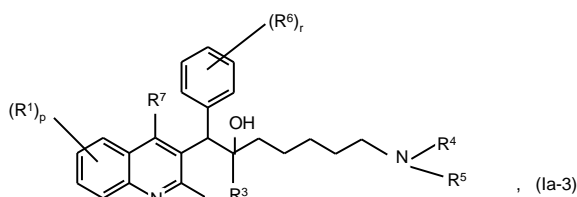
її фармацевтично прийнятну кислотну- або основно-адитивну сіль, її стереохімічно ізомерну форму, її таутомерну форму або її N-оксидну форму.

3. Застосування за п. 1, де сполука формули (Ia) або (Ib) являє собою сполуку формули



її фармацевтично прийнятну кислотну- або основно-адитивну сіль, її стереохімічно ізомерну форму, її таутомерну форму або її N-оксидну форму.

4. Застосування за п. 1, де сполука формули (Ia) або (Ib) являє собою сполуку формули



її фармацевтично прийнятну кислотну- або основно-адитивну сіль, її стереохімічно ізомерну форму, її таутомерну форму або її N-оксидну форму.

5. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де R^1 являє собою водень, галоген, Ar, Het або алкіл.

6. Застосування за п. 5, де R^1 являє собою водень, галоген, Ar або Het.

7. Застосування за п. 6, де R^1 являє собою галоген або Het.

8. Застосування за п. 7, де R^1 являє собою галоген.

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

10. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де R^2 являє собою алкілокси або алкілтію.

11. Застосування за п. 10, де R^2 являє собою C_{1-4} алкілокси.

12. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де R^3 являє собою Ar, Het, Ar-алкіл або Het-алкіл.

13. Застосування за будь-яким з пп. 1-11, де R^3 являє собою C_{1-4} алкіл, нафтил, феніл, необов'язково заміщений алкілом або алкілокси, піридинілом, бензо[1,3]діоксолілом, $-CH_2-(CH_2)_n-R^{3a}$, де R^{3a} являє собою циклогексил, феніл, нафтил або фураніл, причому R^{3a} необов'язково заміщений алкілом, та де n дорівнює 0 або 1.

14. Застосування за п. 13, де R^3 являє собою нафтил або феніл.

15. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де кожен R^4 та R^5 незалежно являє собою водень або C_{1-4} алкіл.

16. Застосування за будь-яким з пп. 1-14, де R^4 та R^5 взяті разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють радикал, вибраний з групи, що включає піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл або морфолініл, необов'язково заміщений алкілом, аміно або моно- або ді(алкіл)аміно.

17. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де R^6 являє собою водень або галоген.

18. Застосування за будь-яким з пп. 1-16, де R^6 являє собою водень.

19. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де r дорівнює 1.

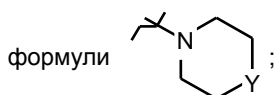
20. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де R^7 являє собою водень.

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

22. Застосування за п. 1, де сполука являє собою сполуку формули (Ia), де R^1 являє собою водень, галоген, алкіл, Ar або Het;

r дорівнює 1;

R^2 являє собою алкілокси, алкілтію, або радикал



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

q дорівнює 1, 2 або 3;

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

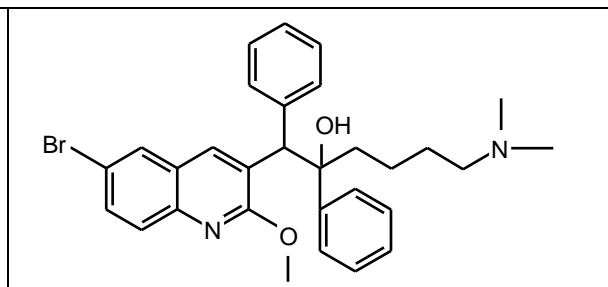
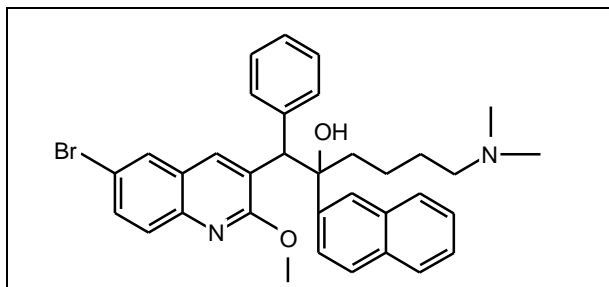
або R^4 та R^5 взяті разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють радикал, вибраний з групи, що включає піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл або морфолініл, необов'язково заміщений алкілом або моно- або ді(алкіл)аміно;

R^6 являє собою водень, галоген, алкілокси, алкіл або феніл, необов'язково заміщений алкілокси;

r дорівнює 1 або 2;

R^7 являє собою водень.

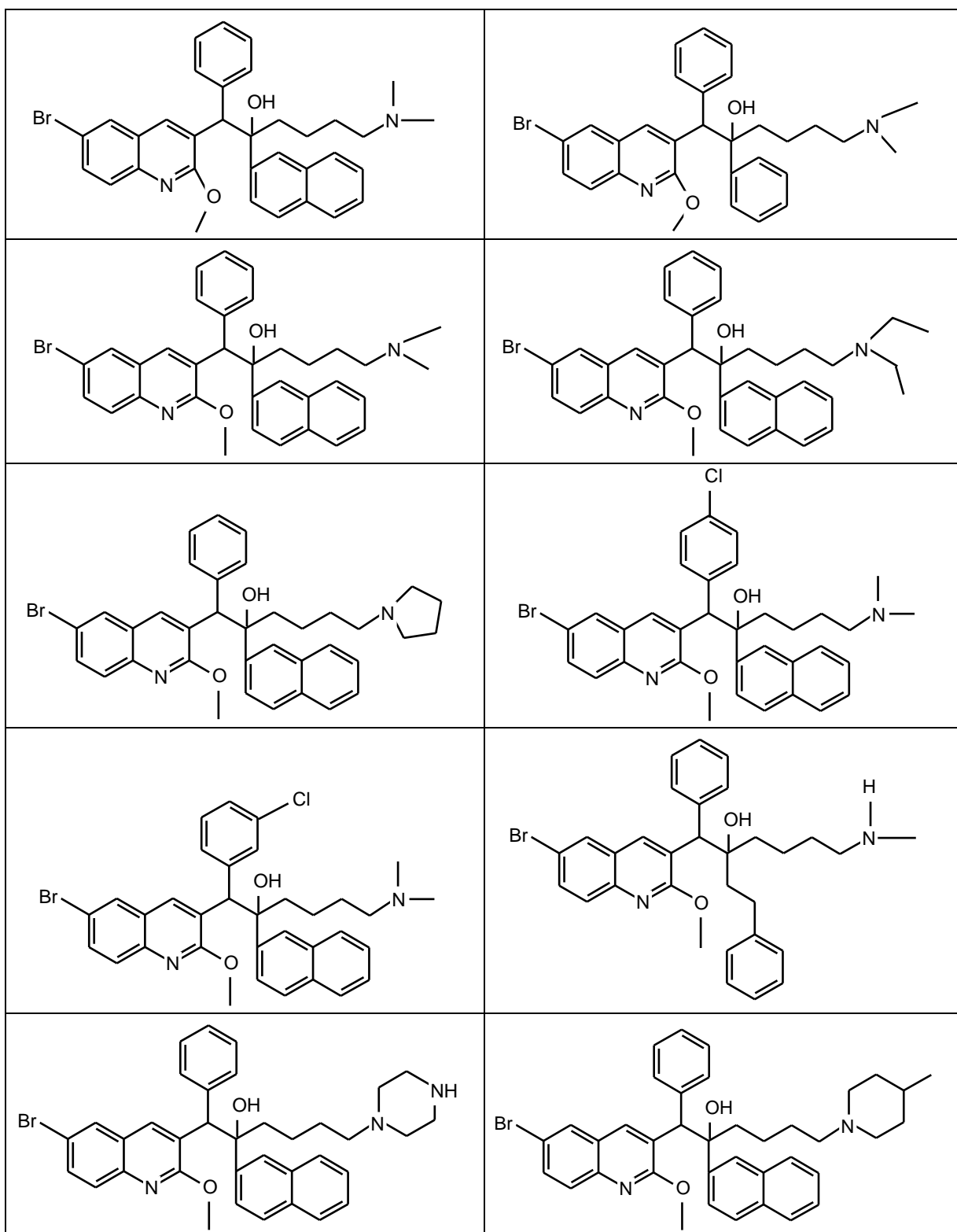
23. Застосування за п. 1, де сполуку вибирають з наступних сполук

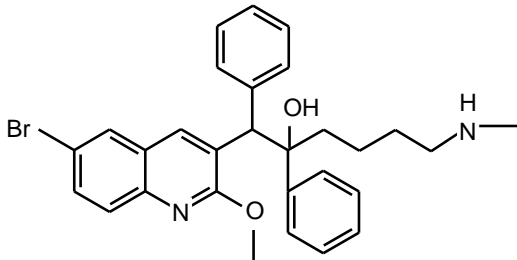
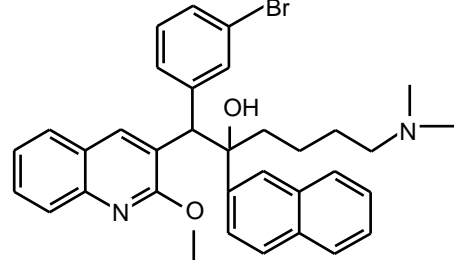
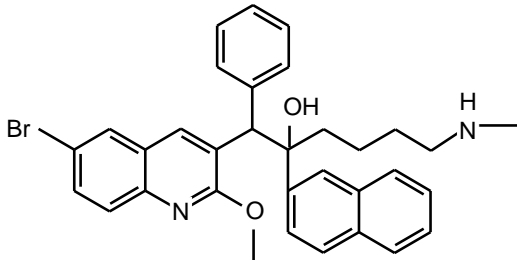
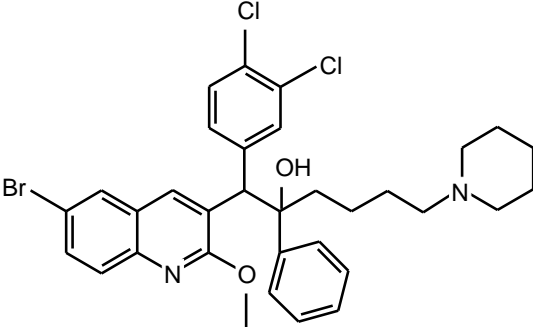
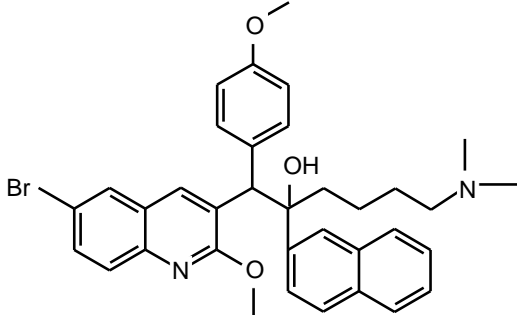
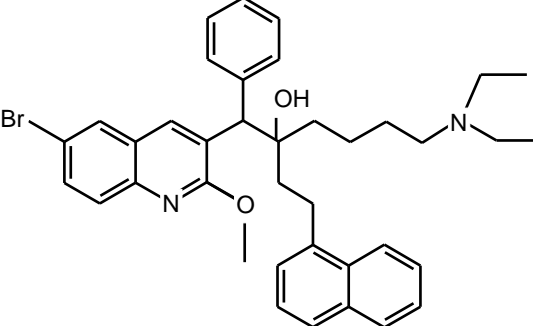
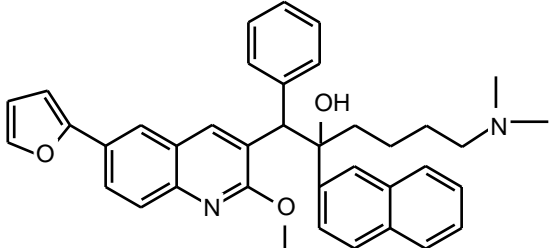


7

92175

8



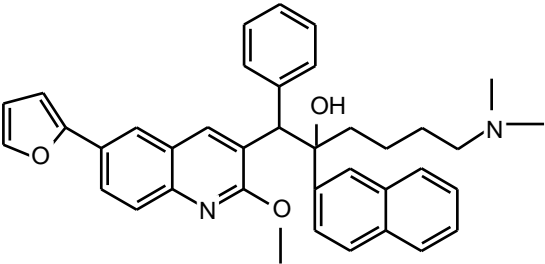
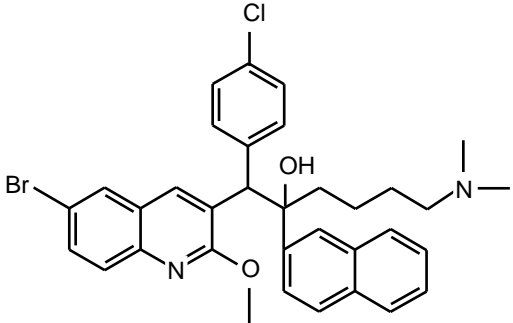
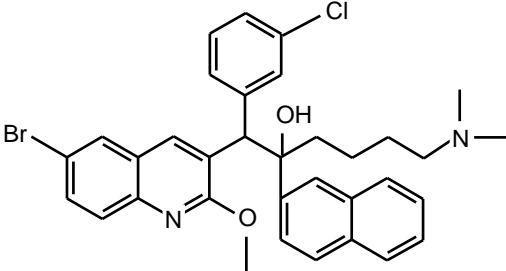
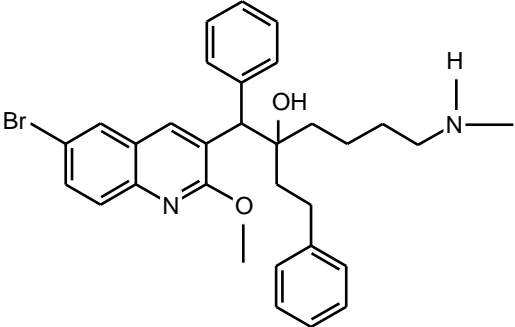
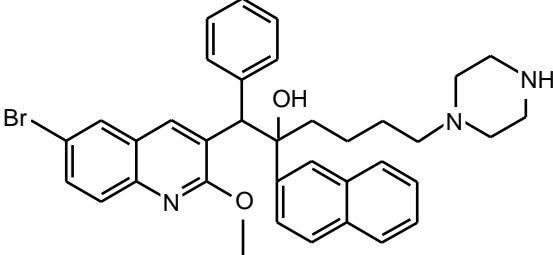
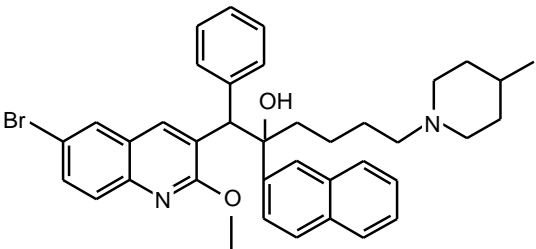
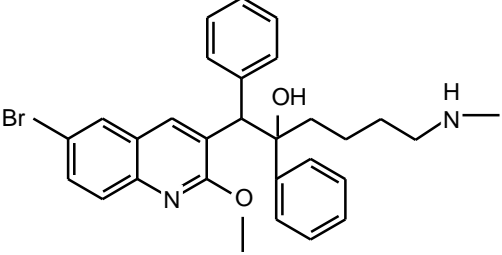
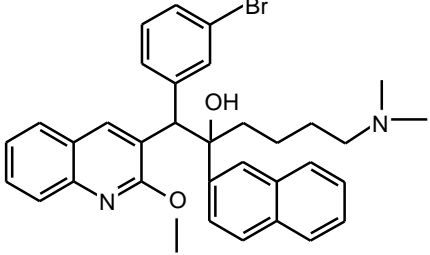
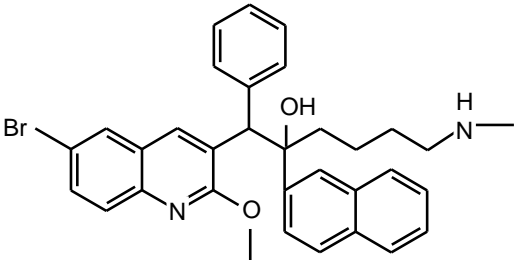
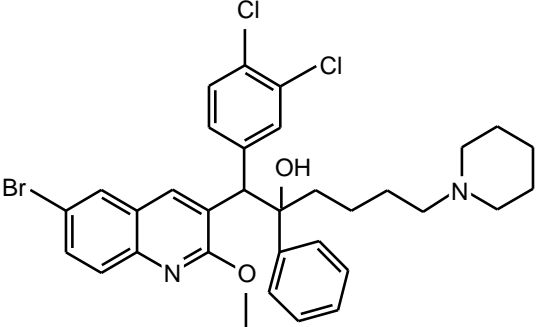
	
	
	
	

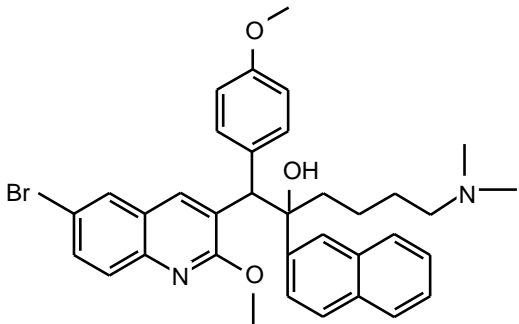
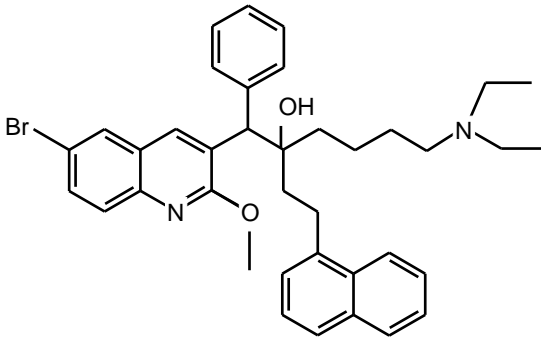
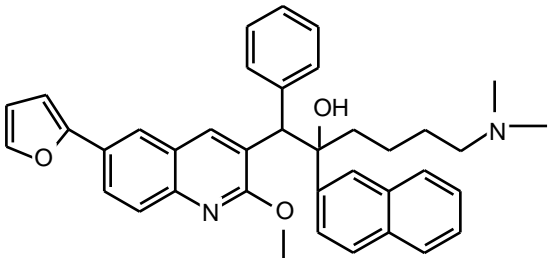
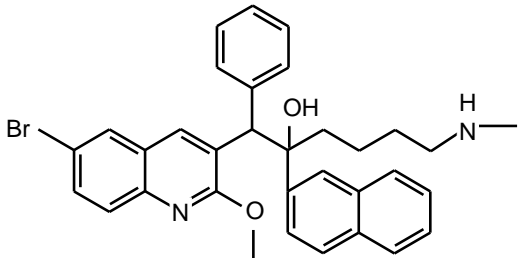
їх фармацевтично прийнятної кислотно- або основно-адитивної солі, їх стереохімічно ізомерної форми, їх таутомерної форми або їх N-оксидної форми.

24. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де бактеріальна інфекція є інфекцією з грам-позитивною бактерією.

25. Застосування за п. 24, де грам-позитивна бактерія являє собою *Staphylococcus aureus* або *Streptococcus pneumoniae*.

26. Сполука, де сполуку вибирають з

	
(діа В)	(B2)
	
(B1)	(діа А)
	
(діа В)	(B1)
	
(діа В)	(B1)
	
(діа В)	(діа В)

	
(B2)	(dia A)
	
(dia A)	(dia A)

їх фармацевтично прийнятної кислотно- або основно-адитивної солі, їх стереохімічно ізомерної форми, їх таутомерної форми або їх N-оксидної форми.

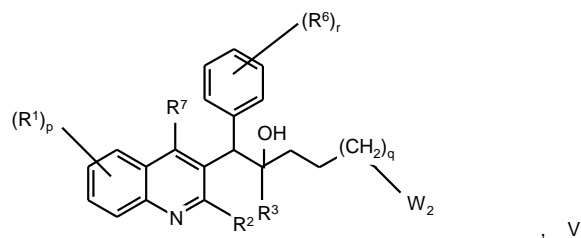
27. Комбінація (а) сполуки формули (Ia) або (Ib) за будь-яким з попередніх пунктів, та (б) одного або більше інших антибактеріальних агентів, за умови, що один або більше інших антибактеріальних агентів не є антимікобактеріальними агентами.

28. Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій та, як активний інгредієнт, терапевтично ефективну кількість (а) сполуки формули (Ia) або (Ib), яку визначено в будь-якому з пп. 1-26, та (б) один або більше інших антибактеріальних агентів, за умови, що один або більше інших антибактеріальних агентів не є антимікобактеріальними агентами.

29. Застосування комбінації за п. 27 або фармацевтичної композиції за п. 28 для лікування бактеріальної інфекції.

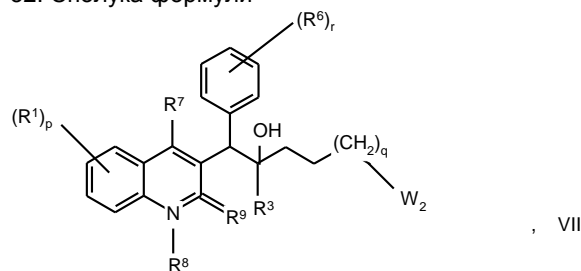
30. Продукт, що містить (а) сполуку формули (Ia) або (Ib), яку визначено в будь-якому з пп. 1-26, та (б) один або більше інших антибактеріальних агентів, за умови, що один або більше інших антибактеріальних агентів не є антимікобактеріальними агентами, як комбінований препарат для одночасного, роздільного або послідовного застосування при лікуванні бактеріальної інфекції.

31. Сполука формули



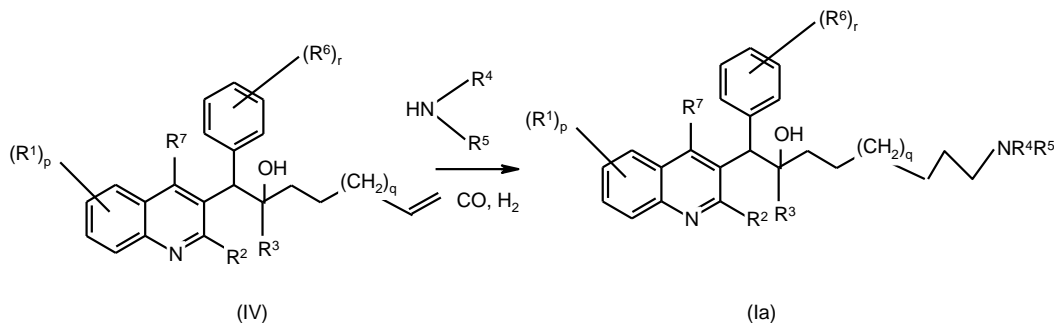
де W_2 являє собою придатну відхідну групу, а R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , q , p та r мають значення, визначені в п. 1.

32. Сполука формули



де W_2 являє собою придатну відхідну групу, а R^1 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , q , p та r мають значення, визначені в п. 1.

33. Спосіб одержання сполуки формули (Ia), який відрізняється тим, що проміжну сполуку формули (IV) піддають взаємодії з аміном формули HNR^4R^5 у присутності CO або H_2 , придатного каталізатора, необов'язково, другого каталізатора, придатного ліганду та придатного розчинника



де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , p та q мають значення, визначені в п. 1, та де q дорівнює 0, 1 або 2.

34. Застосування за будь-яким з пп. 1-24 та 29, яке **відрізняється** тим, що бактеріальна інфекція є інфекцією зі стафілококами, ентерококами або стрептококами.

35. Застосування за будь-яким з пп. 1-24 та 29, яке **відрізняється** тим, що бактеріальна інфекція є інфекцією з метицилінрезистентним

Staphylococcus aureus (MRSA), метицилінрезистентними коагулазанегативними стафілококами (MRCNS), пеніцилінрезистентним *Streptococcus pneumoniae* або мультирезистентним *Enterococcus faecium*.

36. Застосування за будь-яким з пп. 1-25 та 29, яке **відрізняється** тим, що бактеріальна інфекція є інфекцією з метицилінрезистентним *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Даний винахід відноситься до застосування похідних хіноліну для одержання лікарського засобу для лікування бактеріальної інфекції.

В даний час постала проблема резистентності до антибіотичних засобів першої лінії. Деякі важливі приклади включають пеніцилін-резистентний *Streptococcus pneumoniae*, ванкоміцин-резистентні ентерококі, метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus*, мультирезистентні *salmonellae*.

Наслідки резистентності до антибіотичних засобів є важкими. Інфекції, які викликані резистентними мікроорганізмами, не реагують на лікування, призводячи до тривалої хвороби та підвищеного ризику летального результату. Невдачі в лікуванні також призводять до більш тривалих інфекційних періодів, які збільшують кількість інфікованих людей, що з'являються в громадських місцях, та, таким чином, піддають загальну популяцію ризику інфікування резистентним штамом. Лікарні є критичним компонентом проблеми протимікробної резистентності у всьому світі. Комбінація дуже сприйнятливих пацієнтів, інтенсивного та пролонгованого використання протимікробних засобів та перехресної інфекції призводить до інфекцій з дуже резистентними бактеріальними патогенами.

Самолікування з використанням протимікробних засобів є іншим основним фактором, що сприяє виникненню резистентності. Прийняті в рамках самолікування протимікробні засоби можуть бути непотрібними, часто неправильно приймаються

або, можливо, не містять потрібних кількостей активного лікарського засобу.

Згода пацієнта з рекомендованим лікуванням є іншою важливою проблемою. Пацієнти забувають приймати ліки, переривають лікування, коли починають почувати себе краще, або можуть бути не в змозі пройти повний курс лікування, таким чином, створюючи ідеальне середовище для адаптації мікроорганізмів замість їх знищення.

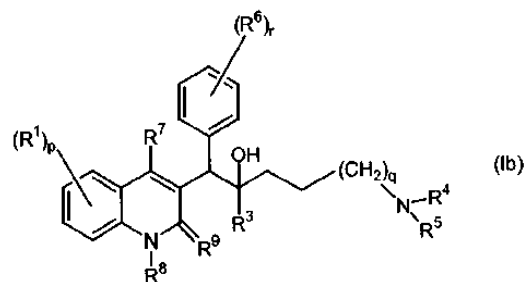
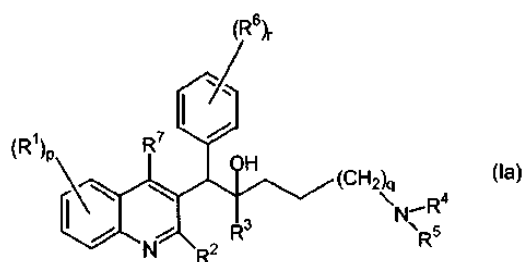
Через виникаючу резистентність до безлічі антибіотиків, лікарі зіштовхуються з інфекціями, для яких не існує ефективної терапії. Ускладнений перебіг, летальність та фінансові витрати при лікуванні таких інфекцій накладають підвищений тягар на системи охорони здоров'я у всьому світі.

Таким чином, існує висока потреба в нових сполуках для лікування бактеріальних інфекцій, особливо для лікування інфекцій, викликаних резистентними штамми.

У WO 2004/011436 розкриті заміщені похідні хіноліну, що мають активність у відношенні мікобактерій, особливо проти *Mycobacterium tuberculosis*. Одна конкретна сполука з цих заміщених похідних хіноліну описана в Science (2005), 307, 223-227.

В даний час виявлено, що похідні хіноліну, описані у WO 2004/011436, також проявляють активність проти інших бактерій, крім мікобактерій.

Таким чином, даний винахід відноситься до застосування сполуки для одержання лікарського засобу для лікування бактеріальної інфекції, причому зазначена сполука є сполукою формули (1a) або (1b)

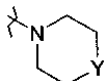


її фармацевтично прийнятною кислотною або основно-адитивною сіллю, її стереохімічно ізомерною формою, її таутомерною формою або її N-оксидною формою, де

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

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

R² являє собою водень, гідрокси, меркапто, алкілокси, алкілоксалкілокси, алкілтіо, моно або ді(алкіл)аміно або радикал формули



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

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

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

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

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

R⁶ являє собою водень, галоген, галогеналкіл, гідрокси, Ar, алкіл, алкілокси, алкілтіо, алкілоксалкіл, алкілтіоалкіл, Ar-алкіл або ді(Ar)алкіл; або

два сусідні радикали R⁶ можуть бути взяті разом, утворюючи двовалентний радикал формули -CH=CH-CH=CH-;

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

R⁷ являє собою водень, алкіл, Ar або Het;

R⁸ являє собою водень або алкіл;

R⁹ являє собою оксо; або

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

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

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

Het являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що включає N-феноксипіперидиніл, піперидиніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, фураніл, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл та піридазиніл; або біциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що включає хінолініл, хіноксалиніл, індоліл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензизоксазоліл, бензотіазоліл, бензизотіазоліл, бензофураніл, бензотієніл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл та бензо[1,3]діоксоліл; кожен моноциклічний та біциклічний гетероцикл необов'язково може бути заміщений 1, 2 або 3 замісниками, де кожен замісник незалежно вибраний з групи, що включає галоген, гідрокси, алкіл, алкілокси та Ar-карбоніл;

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

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

за умови, що бактеріальна інфекція не є мікобактеріальною інфекцією.

Даний винахід також відноситься до способу лікування бактеріальної інфекції у ссавця, зокрема теплокровного ссавця, більш конкретно, у людини, що включає введення ссавцю ефективної кількості сполуки за винаходом.

Сполуки відповідно до Формули (Ia) та (Ib) взаємозв'язані одна з одною в тому, наприклад, що сполука відповідно до Формули (Ib), в якій R⁹ являє собою оксо, є таутомерним еквівалентом сполуки відповідно до Формули (Ia), в якій R² являє собою гідрокси (кето-єнольна таутомерія).

У межах даної заявки алкіл являє собою прямий або розгалужений насичений вуглеводневий радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю; або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю; або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю, приєднаний до прямого або розгалуженого насиченого вуглеводневого радикалу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю; причому кожен атом вуглецю може бути необов'язково заміщений гідрокси, алкілокси або оксо. Переважно, алкіл є метилом, етилом або циклогексилметилом, більш переважно, метилом або етилом. Варіантом алкілу, що представляє інтерес, у всіх визначеннях, що використовуються вище або надалі, є C_{1-6} -алкіл, що являє собою прямий або розгалужений насичений вуглеводневий радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, такий як наприклад метил, етил, пропіл, 2-метилетил, пентил, гексил, тощо. Переважною підгрупою C_{1-6} -алкілу є C_{1-4} -алкіл, що являє собою прямий або розгалужений насичений вуглеводневий радикал, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, такий як наприклад метил, етил, пропіл, 2-метилетил, тощо.

У межах даної заявки, Аг являє собою гомоцикл, вибраний з групи, що включає феніл, нафтил, аценафтил, тетрагідронафтил, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, причому кожен замісник незалежно вибраний з групи, що включає гідрокси, галоген, ціано, нітро, аміно, моно- або діалкіламіно, алкіл, галогеналкіл, алкілокси, галогеналкілокси, карбоксил, алкілоксикарбоніл, амінокарбоніл, морфолініл та моно- або діалкіламінокарбоніл. Переважно, Аг являє собою нафтил або феніл, кожний з яких необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з галогену або алкілокси.

У межах даної заявки, 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 та піридазиніл; або біциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що включає хінолініл, хіноксалініл, індоліл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензизоксазоліл, бензотіазоліл, бензотіазоліл, бензофураніл, бензотієніл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл та бензо[1,3]діоксоліл; кожен моноциклічний та біциклічний гетероцикл може бути заміщений 1, 2 або 3 замісниками, причому кожен замісник незалежно вибраний з групи, що включає галоген, гідрокси, алкіл, алкілокси та Аг-карбоніл. Переважно, Het являє собою фураніл, піперидиніл, піридиніл або бензо[1,3]діоксоліл, або Het являє собою тієніл, фураніл, піридиніл або бензо[1,3]діоксоліл.

У межах даної заявки, галоген являє собою замісник, вибраний з групи, що включає фтор, хлор, бром та йод, та галогеналкіл являє собою прямий або розгалужений насичений вуглеводневий радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю, або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю, приєднаний до прямого

або розгалуженого насиченого вуглеводневого радикалу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю; причому один або більше атомів вуглецю заміщені одним або більше атомами галогену. Переважно, галоген являє собою бром, фтор або хлор та переважно галогеналкіл являє собою полігалоген- C_{1-6} -алкіл, що визначають як моно- або полігалоген-заміщений C_{1-6} -алкіл, наприклад, метил з одним або більше атомами фтору, наприклад, дифторметил або трифторметил, 1,1-дифторетил, тощо. У випадку, якщо більше, ніж один атом галогену приєднаний до алкільної групи в рамках значення «галогеналкіл» або полігалоген- C_{1-6} -алкіл, вони можуть бути однаковими або різними.

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

Аг або Het, перераховані у визначеннях замісників сполук формули (Ша) або (Ib) (див. наприклад R^3), як зазначено вище або надалі, можуть бути приєднані до залишку молекули формули (Ia) або (Ib) через будь-який придатний для цього кільцевий атом вуглецю або гетероатом, якщо не зазначено інше. Таким чином, наприклад, коли Het являє собою імідазоліл, це може бути 1-імідазоліл, 2-імідазоліл, 4-імідазоліл, тощо.

Лінії, наведені від замісників у кільцевій системі, вказують, що зв'язок може бути приєднаний до будь-якого з підходящих кільцевих атомів.

Коли два сусідні радикали R^6 разом утворюють двовалентний радикал формули $-CH=CH-$ R^6 , це означає, що два сусідні радикали R^6 разом з фенільним кільцем, до якого вони приєднані, утворюють нафтил.

Для терапевтичного застосування солями сполук формули (Ia) або (Ib) є солі, в яких протиіон є фармацевтично прийнятним. Проте, солі кислот та основ, що не є фармацевтично прийнятними, можуть також знайти застосування, наприклад, при одержанні або очищенні фармацевтично прийнятної сполуки. Всі солі, як фармацевтично прийнятні, так і не фармацевтично прийнятні, включені в межі даного винаходу.

Фармацевтично прийнятні адитивні солі, як зазначено вище або надалі, включають терапевтично активні нетоксичні форми кислот-адитивних солей, які можуть утворювати сполуки формули (Ia) або (Ib). Останні можуть бути легко отримані шляхом обробки основної форми такими підходящими кислотами, як неорганічні кислоти, наприклад, галогеноводневі кислоти, наприклад, хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, тощо; сірчана кислота; азотна кислота; фосфорна кислота, тощо; або органічні кислоти, наприклад, оцтова кислота, пропіонова кислота, гідроксіоцтова кислота, 2-гідроксипропанова кислота, 2-оксипропанова кислота, щавлева кислота, малінова кислота, бурштинова кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, яблучна кислота, винна кислота, 2-гідрокси-1,2,3-пропантрикарбонова кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, 4-метилбензолсульфонова кислота, циклогексансульфамова кислота, 2-гідроксibenзойна кислота, 4-аміно-2-

гідроксибензойна кислота та подібні. Навпаки, сольова форма може бути перетворена обробкою лугом на форму вільної основи.

Сполуки формули (Ia) або (Ib), що містять протони кислоти, можуть бути перетворені на їх терапевтично активні форми адитивних солей нетоксичного металу або аміну шляхом обробки підходящими органічними та неорганічними основами. Підходящі солові форми з основою включають, наприклад, солі амонію, солі лужних та лужноземельних металів, наприклад, солі літію, натрію, калію, магнію, кальцію, тощо, солі з органічними основами, наприклад, солі з первинними, вторинними та третинними аліфатичними та ароматичними амінами, такими як метиламін, етиламін, пропіламін, ізопропіламін, чотири ізомери бутіламіну, диметиламін, діетиламін, діетаноламін, дипропіламін, діізопропіламін, ди-н-бутиламін, піролідин, піперидин, тетрагідрооксазин, триметиламін, триетиламін, трипропіламін, хінуклідин, піридин, хінолін та ізохінолін, бензатин, N-метил-D-глюкамін, 2-аміно-2-(гідроксиметил)-1,3-пропандіол, гідрабамін, та солі з амінокислотами, такими як, наприклад, аргінін, лізин, тощо. Навпаки, сольова форма може бути перетворена шляхом обробки кислотою у форму вільної кислоти.

Термін «адитивна сіль» також включає гідрати та форми приєднання з розчинником, які можуть утворювати сполуки формули (Ia) або (Ib). Прикладами таких форм є, наприклад, гідрати, алкогولاتи, тощо.

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

Сполуки формули (Ia) та (Ib) можуть бути перетворені на відповідні N-оксидні форми за допомогою відомих фахівцю в даній галузі техніки методик перетворення тривалентного азоту на його N-оксидну форму. Зазначена реакція N-окиснення звичайно може бути здійснена шляхом введення в реакцію вихідної речовини формули (I) з підходящим органічним або неорганічним пероксидом. Підходящі неорганічні пероксиди включають, наприклад, пероксид водню, пероксиди лужних металів або лужноземельних металів, наприклад, пероксид натрію, пероксид калію; підходящі органічні пероксиди можуть включати пероксикислоти, такі як, наприклад, бензолкарбопероксова кислота, або галогензаміщена бензолкарбопероксова кислота, наприклад, 3-хлорбензолкарбопероксова кислота, пероксоалканові кислоти, наприклад, пероксооцтова кислота, алкілгідропероксиди, наприклад, трет-бутилгідропероксид. Підходящими розчинниками є, наприклад, вода, нижчі спирти, наприклад етанол, тощо, вуглеводні, наприклад, толуол, кетони, наприклад, 2-бутанон, галогеновані вуглеводні, наприклад, дихлорметан, та суміші таких розчинників.

Варто розуміти, що деякі зі сполук формули (I) та їх N-оксидів або адитивних солей можуть містити один або більш хіральних центри та існувати як стереохімічно ізомерні форми.

Сполуки формули (Ia) або (Ib) та деякі з проміжних сполук незмінно мають щонайменше два

стереогенних центри у своїй структурі, що може привести до щонайменше 4 стереохімічно різних структур.

Термін "стереохімічно ізомерні форми", як він використовується вище або надалі, визначає всі можливі стереоізомерні форми, які можуть мати сполуки формули (Ia) та (Ib) та їх N-оксиди, адитивні солі або фізіологічно функціональні похідні. Якщо не зазначено або не вказано інше, хімічне позначення сполуки включає суміш усіх можливих стереохімічно ізомерних форм, причому зазначена суміш містить всі діастереомери та енантіомери основної молекулярної структури. Зокрема, стереогенні центри можуть мати R- або S-конфігурацію; замісники на двовалентних циклічних (частково) насичених радикалах можуть мати або цис- або транс-конфігурацію. Сполуки, що містять подвійні зв'язки, можуть мати E (entgegen) або Z (zusammen)-стереохімію при зазначеному подвійному зв'язку. Терміни цис, транс, R, S, E та Z відомі фахівцям в даній галузі техніки.

Сtereохімічно ізомерні форми сполук формули (Ia) та (Ib) очевидно входять у межі даного винаходу.

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

Коли вказана конкретна стереоізомерна форма, це означає, що зазначена форма по суті вільна, тобто, зв'язана з менше, ніж 50%, переважно, менше, ніж 20%, більш переважно, менше, ніж 10%, ще більш переважно, менше, ніж 5%, ще більш переважно, менше, ніж 2% та найбільше переважно, менше, ніж 1% іншого ізомеру(ів). Таким чином, коли сполука формули (Ia) або (Ib), наприклад, визначена як (αS, βR), це означає, що сполука по суті не містить (αR, βS) ізомеру.

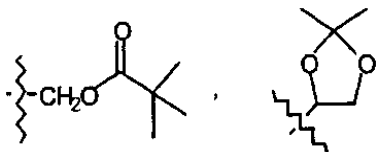
Сполуки формули (Ia) або (Ib) можуть бути синтезовані у формі рацемічних сумішей енантіомерів.

рів, що можуть бути відділені один від одного за допомогою відомих фахівцю в даній галузі техніки методик розділення. Рацемічні сполуки формули (Ia) або (Ib) можуть бути перетворені на відповідні діастереомерні сольові форми за допомогою реакції з підходящою хіральною кислотою. Зазначені діастереомерні сольові форми потім відокремлюють, наприклад, селективною або фракційною кристалізацією, та енантіомери вивільняють лугом. Альтернативний спосіб розділення енантіомерних форм сполук формули (Ia) або (Ib) включає рідинну хроматографію з використанням хіральної стаціонарної фази. Зазначені чисті стереохімічно ізомерні форми можуть також бути отримані з відповідних чистих стереохімічно ізомерних форм підходящих вихідних речовин, за умови, що реакція відбувається стереоспецифічно. Переважно, якщо бажаним є визначений стереоізомер, зазначену сполуку синтезують за допомогою стереоспецифічного способу одержання. У цих способах переважно використовують енантіомерно чисті вихідні речовини.

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

Винахід також включає похідні сполуки (звичайно називані "проліками") фармакологічно-активних сполук відповідно до винаходу, що розкладаються *in vivo* з утворенням сполук відповідно до винаходу. Проліки звичайно (але не завжди) мають більш низький потенціал у відношенні рецептора-мішені, ніж сполуки, до яких вони розкладаються. Проліки особливо придатні, коли бажана сполука має хімічні або фізичні властивості, що роблять її введення важким або неефективним. Наприклад, бажана сполука може бути погано розчинною, вона може погано транспортуватися через епітелій слизової оболонки або вона може мати занадто короткий період напіврозпаду в плазмі. Більш повне обговорення проліків можна знайти в Stella, V. J. et al, "Prodrugs", Drug Delivery Systems, 1985, pp. 112-176, та Drugs, 1985, 29, pp. 455-473.

Форми проліків фармакологічно-активних сполук відповідно до винаходу взагалі є сполуками відповідно до Формули (Ia) та (Ib), їх фармацевтично прийнятними кислотно- або основно-адитивними солями, їх стереохімічно ізомерними формами, їх таутомерними формами та їх N-оксидними формами, що мають кислотну групу, яка естерифікована або амідована. У такі естерифіковані кислотні групи включені групи формули -COOR^x, де R^x являє собою C₁₋₆алкіл, феніл, бензил або одну з наступних груп:



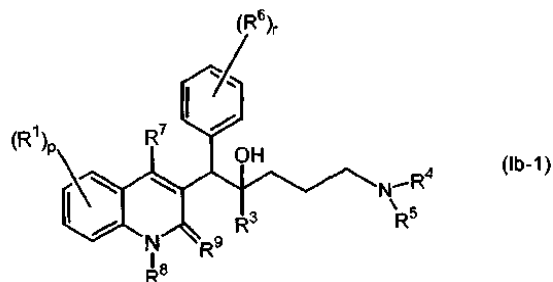
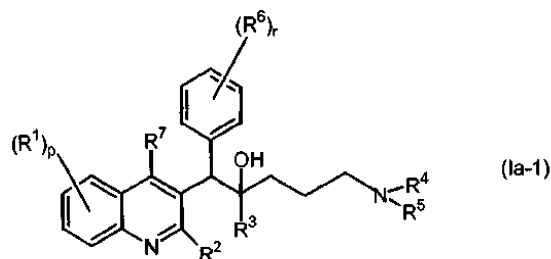
Амідовані групи включають групи формули -CONR^yR^z, в яких R^y являє собою H, C₁₋₆-алкіл, фе-

ніл або бензил, та R^z являє собою -OH, H, C₁₋₆-алкіл, феніл або бензил.

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

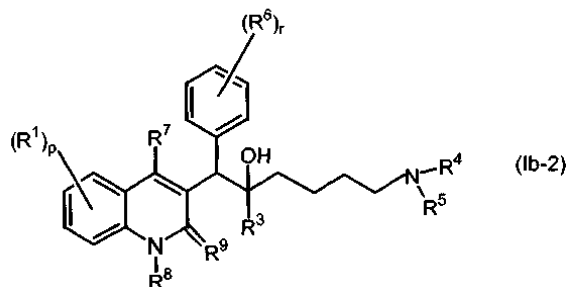
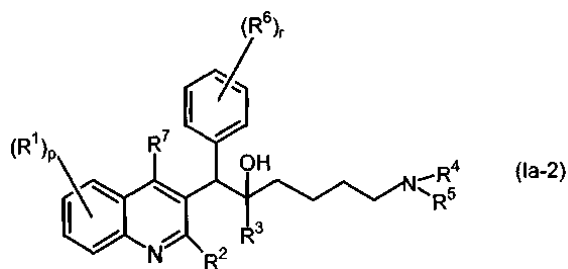
Кожного разу при використанні в даному винаході, термін "сполуки формули (Ia) або (Ib)" також включає їх фармацевтично прийнятні кислотно- або основно-адитивні солі, їх N-оксидні форми, їх таутомерні форми або їх стереохімічно ізомерні форми. Особливий інтерес представляють сполуки формули (Ia) або (Ib), що є стереохімічно чистими.

Перший переважний варіант здійснення даного винаходу відноситься до сполуки формули (Ia-1) або (Ib-1)



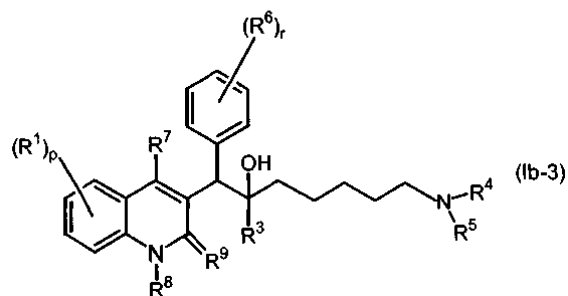
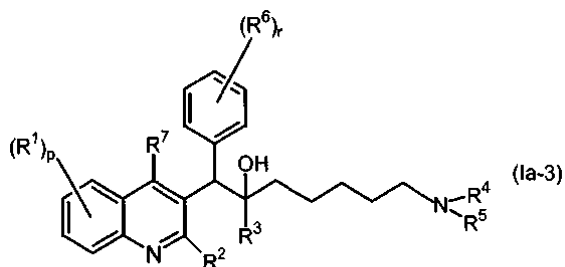
її фармацевтично прийнятної кислотно- або основно-адитивної солі, її стереохімічно ізомерної форми, їх таутомерної форми або її N-оксидної форми.

Другий переважний варіант здійснення даного винаходу відноситься до сполуки формули (Ia-2) або (Ib-2)



її фармацевтично прийнятної кислотної або основно-адитивної солі, її стереохімічно ізомерної форми, їх таутомерної форми або її N-оксидної форми.

Третій переважний варіант здійснення даного винаходу відноситься до сполуки формули (Ia-3) або (Ib-3)



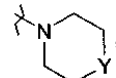
її фармацевтично прийнятної кислотної або основно-адитивної солі, її стереохімічно ізомерної форми, їх таутомерної форми або її N-оксидної форми.

Четвертий переважний варіант здійснення відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або до будь-якої їх підгрупи, зазначеної вище в даному описі як переважний варіант здійснення, де

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

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

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



де Y являє собою O;

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

q означає ціле число, рівне 1 або 2;

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

R^6 являє собою водень, галоген або алкіл; або два сусідні радикали R^6 можуть бути взяті разом, утворюючи двовалентний радикал формули -CH=CH-CH=CH-;

g означає ціле число, рівне 1;

R^7 являє собою водень;

R^8 являє собою водень або алкіл;

R^9 являє собою оксо; або

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

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

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

Het являє собою гетероцикл, вибраний з групи, що включає N-феноксипіперидиніл, піперидиніл, фураніл, тієніл, піридиніл, піримідиніл; або біциклічний гетероцикл, вибраний з групи, що включає бензотієніл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл або бензо[1,3]діоксоліл; кожен моноциклічний та біциклічний гетероцикл може необов'язково бути заміщений 1, 2 або 3 алкільними або Ar-карбонільними замісниками; та

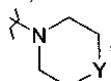
галоген являє собою замісник, вибраний з групи, що включає фтор, хлор, бром та йод.

П'ятий переважний варіант здійснення відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або до будь-якої їх підгрупи, зазначеної вище в даному описі як переважний варіант здійснення, де R^1 являє собою водень, галоген, Ar, Het, алкіл або алкілокси; переважно, R^1 являє собою водень, галоген, Ar або Het, зокрема, R^1 являє собою водень, галоген, феніл, фураніл або піперидиніл; більш переважно, R^1 являє собою галоген або Het; найбільш переважно, R^1 являє собою галоген, зокрема бром.

Шостий переважний варіант здійснення відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або до будь-якої їх підгрупи, зазначеної вище в даному описі як переважний варіант здійснення, де p дорівнює 1; переважно, де p дорівнює 1, а R^1 не являє собою водень.

Сьомий переважний варіант здійснення відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або до будь-якої їх підгрупи, зазначеної вище в даному описі як переважний варіант здійснення, де p дорівнює 1, а зазначений замісник R^1 знаходиться у положенні 5, 6 або 7 хінолінового кільця; переважно, у положенні 6.

Восьмий переважний варіант здійснення відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або до будь-якої їх підгрупи, зазначеної вище в даному описі як переважний варіант здійснення, де R^2 являє собою водень, алкілокси або алкілтіо, або

радикал формули , переважно, R^2 являє

собою водень, алкілокси або алкілтіо; більш переважно, R^2 являє собою алкілокси або алкілтіо; ще більш переважно, алкілокси, зокрема, C_{1-4} алкілокси; найбільш переважно, R^2 являє собою метилокси.

Дев'ятий переважний варіант здійснення відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або до будь-якої їх підгрупи, зазначеної вище в даному описі як переважний варіант здійснення, де R являє собою Ar , Het , Ar -алкіл, Het -алкіл або алкіл, кожен необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, причому цей замісник переважно являє собою галоген, алкіл, галогеналкіл або алкілокси, зокрема, R^3 являє собою C_{1-4} алкіл, нафтил, феніл, необов'язково заміщений алкілом або алкілокси, піридинілом, бензо[1,3]діоксолілом, $-CH_2-(CH_2)_n-R^{3a}$, де R^{3a} являє собою циклогексил, феніл, нафтил або фураніл, причому R^{3a} необов'язково заміщений алкілом, та де n дорівнює 0 або 1; переважно, R^3 являє собою Ar , Het або Ar -алкіл, кожен необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, причому цей замісник переважно являє собою галоген, галогеналкіл або алкілокси, переважно являє собою галоген або алкілокси, найбільше переважно, являє собою галоген; переважно, R^3 являє собою Ar або Het , кожен необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, вибраними з галогену або алкілокси; більш переважно, R^3 являє собою нафтил, феніл або Het ; ще більш переважно, R^3 являє собою нафтил, феніл, піридиніл або бензо[1,3]діоксоліл; найбільш переважно, R^3 являє собою нафтил. зокрема, 1-нафтил або 2-нафтил, або феніл. Інший переважний варіант здійснення являє собою варіант, коли R^3 представляє Ar -алкіл, необов'язково заміщений галогеном, алкілом, галогеналкілом або алкілокси.

Десятий переважний варіант здійснення відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або до будь-якої їх підгрупи, зазначеної вище в даному описі як переважний варіант здійснення, де кожен R^4 та R^3 незалежно являє собою водень, алкіл або бензил; переважно, водень або алкіл, зокрема, водень або C_{1-4} алкіл; більш переважно, C_{1-4} алкіл; найбільш переважно, метил.

Одинадцятий переважний варіант здійснення відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або до будь-якої їх підгрупи, зазначеної вище в даному описі як переважний варіант здійснення, де R^4 та R^5 , взяті разом з атомом N , до якого вони приєднані, можуть утворювати радикал, вибраний з гру-

пи, що включає піролідиніл, 2-піролініл, 3-піролініл, піроліл, імідазолідиніл, піразолідиніл, 2-імідазолініл, 2-піразолініл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, піперидиніл, піридиніл, піперазиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазиніл, морфолініл та тіоморфолініл, необов'язково заміщений алкілом, галогеном, галогеналкілом, гідрокси, алкілокси, аміно, моно- або діалкіламіно, алкілтіо, алкілоксіалкілом, алкілтіоалкілом або піримідинілом; переважно, R^4 та R^5 , взяті разом з атомом N , до якого вони приєднані, можуть утворювати радикал, вибраний з групи, що включає піролідиніл, імідазолідиніл, піразолідиніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл та тіоморфолініл, необов'язково заміщений алкілом, галогеном, галогеналкілом, гідрокси, алкілокси, аміно, моно- або діалкіламіно, алкілтіо, алкілоксіалкілом, алкілтіоалкілом або піримідинілом; ще більш переважно, R^4 та R^5 , взяті разом з атомом N , до якого вони приєднані, можуть утворювати радикал, вибраний з групи, що включає піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл та тіоморфолініл, необов'язково заміщений алкілом, галогеном, галогеналкілом, гідрокси, алкілокси, аміно, моно- або діалкіламіно, алкілтіо, алкілоксіалкілом, алкілтіоалкілом або піримідинілом; ще більш переважно, R^4 та R^5 , взяті разом з атомом N , до якого вони приєднані, можуть утворювати радикал, вибраний з групи, що включає піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл або морфолініл, необов'язково заміщений алкілом, аміно або моно- або ді(алкіл)аміно.

Дванадцятий переважний варіант здійснення відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або до будь-якої їх підгрупи, зазначеної вище в даному описі як переважний варіант здійснення, де R^6 являє собою водень, алкіл, алкілокси, галоген або Ar , зокрема, R^6 являє собою водень, галоген, алкілокси, алкіл або феніл, необов'язково заміщений алкілокси; переважно, R^6 являє собою водень, алкіл, алкілокси або галоген; більш переважно, R^6 являє собою водень або галоген; найбільш переважно, R^6 являє собою водень.

Тринадцятий переважний варіант здійснення відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або до будь-якої їх підгрупи, зазначеної вище в даному описі як переважний варіант здійснення, де g дорівнює 1 або 2; переважно, g дорівнює 1.

Чотирнадцятий переважний варіант здійснення відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або до будь-якої їх підгрупи, зазначеної вище в даному описі як переважний варіант здійснення, де R^7 являє собою водень або метил; переважно, R^7 являє собою водень.

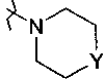
П'ятнадцятий переважний варіант здійснення відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або до будь-якої їх підгрупи, зазначеної вище в даному описі як переважний варіант здійснення, тільки для сполук відповідно до формули (Ib), де R^8 являє собою алкіл, переважно, метил, а R^9 являє собою кисень.

Шістнадцятий переважний варіант здійснення відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або до будь-якої їх підгрупи, зазначеної вище в даному описі як переважний варіант здійснення, де сполу-

ка являє собою сполуку відповідно до формули (Ia).

Сімнадцятий переважний варіант здійснення відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або до будь-якої їх підгрупи, зазначеної вище в даному описі як переважний варіант здійснення, де застосовують одне або більшу, переважно, всі з наступних визначень:

R^1 являє собою водень, галоген, алкіл, Ar або Het; зокрема, водень, галоген, C_{1-4} алкіл, феніл, фураніл або піперидиніл; переважно, R^1 являє собою галоген або Het зокрема, бром або фураніл; р дорівнює 1;

R^2 являє собою алкілокси, алкілтіо або радикал формули , переважно, алкілокси або

алкілтіо, зокрема, C_{1-4} алкілокси або C_{1-4} алкілтіо;

R^3 являє собою алкіл, Ar, Het, Ar-алкіл або Het-алкіл; зокрема, C_{1-4} алкіл, нафтил, феніл, необов'язково заміщений алкілом або алкілокси, піридиніл, бензо[1,3]діоксоліл, $-CH^2-(CH_2)_n-R^{3a}$, де R^{3a} являє собою циклогексил, феніл, нафтил або фураніл, причому R^{3a} необов'язково заміщений алкілом, та де n дорівнює 0 або 1;

q дорівнює 1, 2 або 3; зокрема, 1 або 2;

кожний з R^4 та R^5 незалежно являє собою водень, алкіл або бензил, зокрема, водень або C_{1-4} алкіл; або

R^4 та R^5 , взяті разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють радикал, вибраний з групи, що включає піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл або морфолініл, необов'язково заміщений алкілом, аміно або моно- або ді(алкіл)аміно;

R^6 являє собою водень, галоген, алкілокси, алкіл або феніл, необов'язково заміщений алкілокси; переважно, водень або галоген; більш переважно, водень;

r дорівнює 1 або 2; зокрема, 1;

R^7 являє собою водень.

Вісімнадцятий переважний варіант здійснення являє собою застосування сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої їх підгрупи, зазначеної вище в даному описі як переважний варіант здійснення, для одержання лікарського засобу для лікування інфекції, викликаной грам-позитивною та/або грам-негативною бактерією.

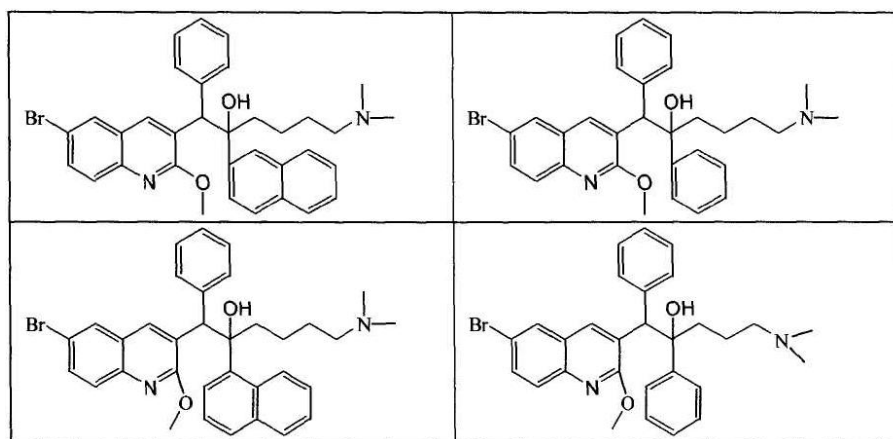
Дев'ятнадцятий переважний варіант здійснення являє собою застосування сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої їх підгрупи, зазначеної вище в даному описі як переважний варіант здійснення, для одержання лікарського засобу для лікування інфекції, викликаной грам-позитивною бактерією.

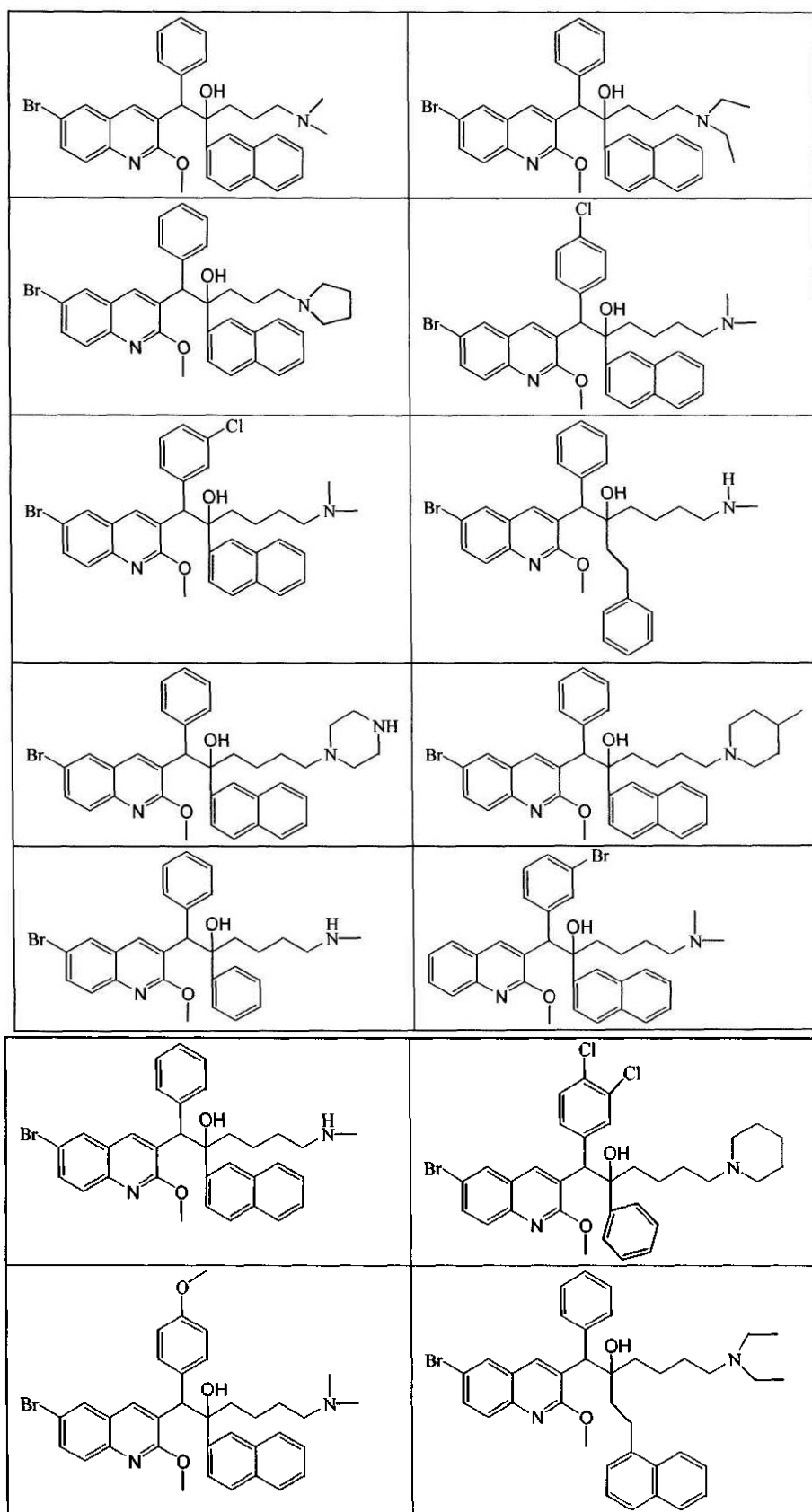
Двадцятий переважний варіант здійснення являє собою застосування сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої їх підгрупи, зазначеної вище в даному описі як переважний варіант здійснення, для одержання лікарського засобу для лікування інфекції, викликаной грам-негативною бактерією.

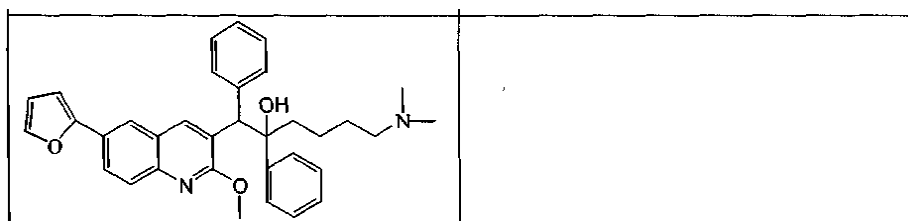
Двадцять перший переважний варіант здійснення являє собою застосування сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої їх підгрупи, зазначеної вище в даному описі як переважний варіант здійснення, для одержання лікарського засобу для лікування бактеріальної інфекції, де сполука формули (Ia) або (Ib) має $IC_{90} < 15$ мкл/мл проти щонайменше однієї бактерії, зокрема, грам-позитивної бактерії; переважно, $IC_{90} < 10$ мкл/мл; більш переважно, $IC_{90} < 5$ мкл/мл; причому значення IC_{90} визначають, як описано нижче.

Переважно, у сполуках формули (Ia) або (Ib) або в будь-якій їх підгрупі, зазначеній вище в даному описі як переважний варіант здійснення, термін «алкіл» являє собою C_{1-6} алкіл, більш переважно, C_{1-4} алкіл.

Переважні сполуки вибрані з наступних:







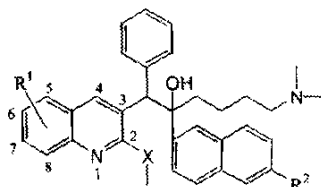
їх фармацевтично прийнятної кислотно- або основно-адитивної солі, їх стереохімічно ізомерної форми, їх таутомерної форми або їх N-оксидної форми.

Особливо переважними сполуками є сполуки 17, 24, 25, 23, 20, 22, 18, 21, 19, 44, 50, 48, 47, 51, 163, 164, 70, 107, 103, 53, 159, 75, 74, 173, 158, 72, 82 та 83, особливо, сполуки 163, 164, 70, 107, 103, 53, 159, 75, 74, 173, 158, 72, 82 та 83, (див. таблиці

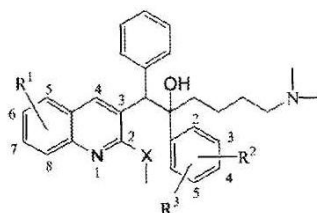
нижче в даному описі), їх фармацевтично прийнятна кислотно- або основно-адитивна сіль, їх стереохімічно ізомерна форма, їх таутомерна форма або їх N-оксидна форма.

Даний винахід також відноситься до будь-якої сполуки з приведених нижче таблиць 1-8.

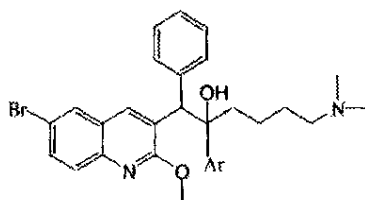
Даний винахід також відноситься до сполуки, вибраної з:



R ¹	R ²	X	Фізичні дані та стереохімія
R ¹	R ²	X	Фізичні дані та стереохімія
H	OCH ₃	O	(B)
6-Br	H	O	(A1)
6-Br	H	O	(A2)
6-Br	H	O	(B2)
6-Br	H	S	(B)
6-Br	OCH ₃	O	(A)
6-Br	OCH ₃	O	(B)
5-Br	OCH ₃	O	(B)
7-Br	OCH ₃	O	(B)
6-Br	Br	O	(A)
H	OCH ₃	O	(A)
6-[2-фураніл]	H	O	(A)
6-[2-фураніл]	H	O	(B)
6-Br	Br	O	(B)
6-Br	H	O	(B1)
6-феніл	H	O	(A)
6-феніл	H	O	(B)
5-Br	OCH ₃	O	(A)
6-Br	H	S	(A)
7-Br	OCH ₃	O	(A)
H	H	O	(A)
H	H	O	(B)
7-Br	H	O	(B)
7-Br	H	O	(A)
5-Br	H	O	(A)
5-Br	H	O	(B)



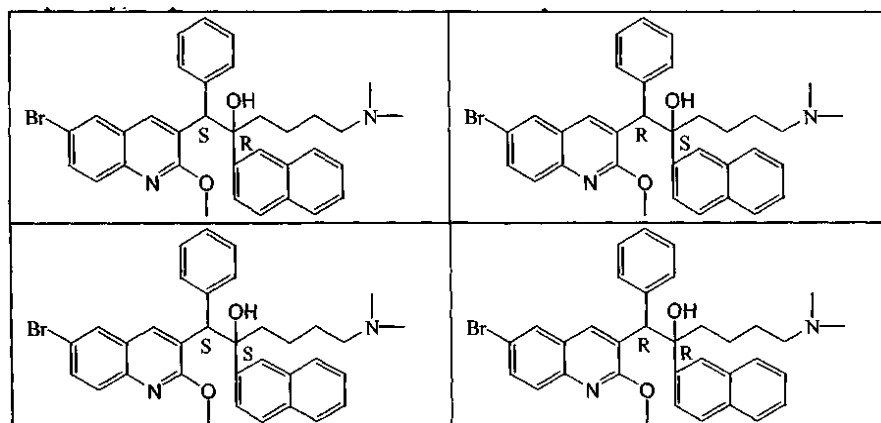
R ¹	R ²	R ³	X	Фізичні дані солі/точки плавлення та стереохімія
6-Br	H	H	S	(B)
6-Br	H	H	S	(A)
6-[3-піридиніл]	H	H	O	(A)
6-[3-піридиніл]	H	H	O	(B)
6-Br	3-F	5-F	O	(A)
6-Br	3-F	5-F	O	(B)
6-Br	2-F	5-F	O	(B)
6-Br	2-F	5-F	O	(A)



Ar	Фізичні дані солі / точки плавлення та стереохімія
	(A)
	(B)
3-піридиніл	(A)
3-піридиніл	(B)

їх фармацевтично прийнятної кислотної або основно-адитивної солі, їх стереохімічно ізомерної форми, їх таутомерної форми або їх N-

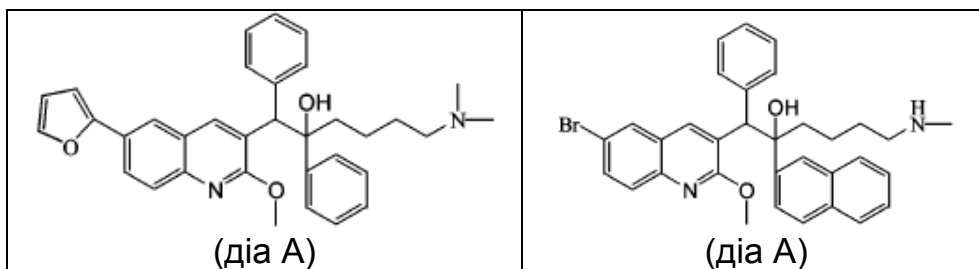
оксидної форми. Зокрема, даний винахід також відноситься до сполуки, вибраної з



їх фармацевтично прийнятної кислотної або основно-адитивної солі, їх таутомерної форми або їх N-оксидної форми.

Даний винахід також відноситься до сполуки, вибраної з

<p>(діа B)</p>	<p>(B2)</p>
<p>(B1)</p>	<p>(діа A)</p>
<p>(діа B)</p>	<p>(B1)</p>
<p>(діа B)</p>	<p>(B1)</p>
<p>(діа B)</p>	<p>(діа B)</p>
<p>(B2)</p>	<p>(діа A)</p>



їх фармацевтично прийнятної кислотної або основно-адитивної солі, їх таутомерної форми або їх N-оксидної форми.

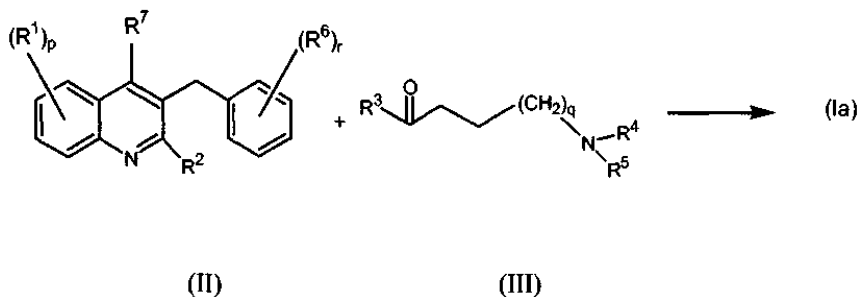
Переважно, сполука формули (Ia) або (Ib) являє собою визначений діастереоізомер (по суті вільний від іншого діастереоізомеру(ів)). У випадку, якщо сполука формули (Ia) або (Ib) має два хіральні центри, це означає, що сполука являє собою рацемічну суміш енантіомерів (R,S) та (S,R) або рацемічну суміш енантіомерів (R,R) та (S,S). Надалі, рацемічні суміші 2 енантіомерів позначають як діастереоізомер А або В. Позначення рацемічної суміші як А або В, залежить від того, чи виділена вона в методиці синтезу першою (тобто, А) або другою (тобто, В). Більш переважно, сполука формули (Ia) або (Ib) являє собою визначений енантіомер (по суті вільний від інших енантіомерів). У випадку, якщо сполука формули (Ia) або (Ib) має два хіральні центри, це

означає, що сполука є енантіомером (R,S), (S,R), (R,R) або (S,S). Надалі зазначені конкретні енантіомери позначають як А1, А2, В1 або В2. Позначення енантіомеру як А1, А2, В1 або В2 залежить від того, чи виділяють його в методиці синтезу першим або другим.

Сполуки формули (Ia) або (Ib) можуть бути отримані відповідно до способів, описаних у WO 2004/011436, яка включена в даний опис шляхом посилання. Загалом, сполуки відповідно до винаходу можуть бути отримані за допомогою послідовності стадій, кожна з яких відома фахівцю в даній галузі техніки.

Зокрема сполуки відповідно до формули (Ia) можуть бути отримані шляхом взаємодії проміжної сполуки формули (II) із проміжною сполукою формули (III) відповідно до наступної схеми реакції (1a):

Схема 1a

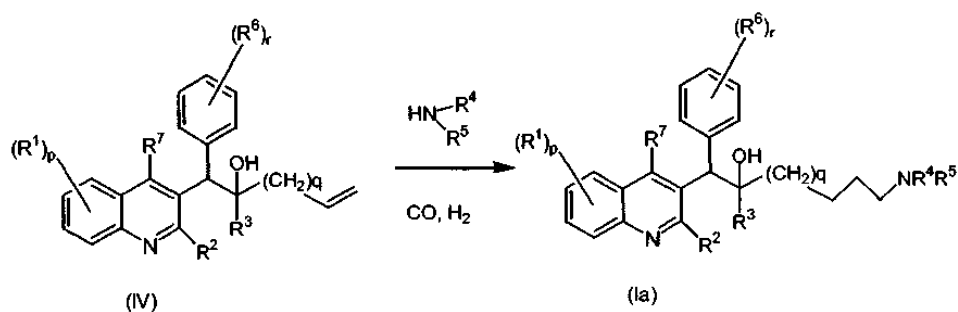


використовуючи H-BuLi у присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран, та підходящої основи, такої як, наприклад, діізопропламін, де всі змінні величини визначені як у формулі (Ia). Перемішування може прискорити швидкість реакції. Реакція звичайно може бути проведена при температурі в діапазоні від -20 до -70°C.

Така ж сама методика реакції може бути використана для синтезу проміжних сполук формули (I-b).

Сполуки формули (Ia) також можуть бути одержані відповідно до наступної схеми реакції 1b:

Схема 1b

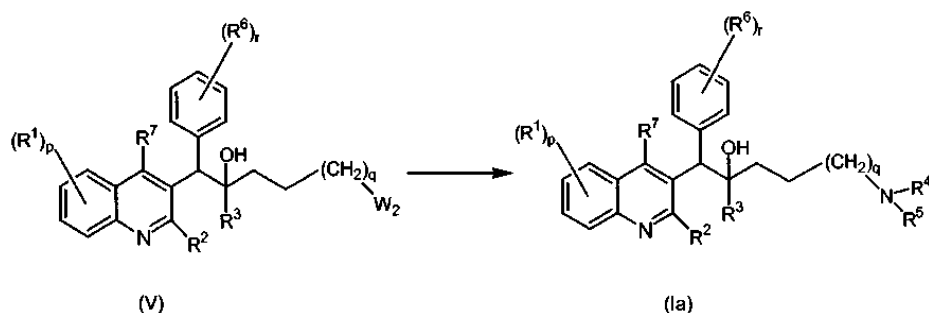


де всі змінні величини є такими, як визначено вище в даному описі. На схемі 1b, проміжну сполуку формули (IV), де q дорівнює 0, 1 або 2, піддають взаємодії з первинним або вторинним аміном HNR^4R^5 у присутності підходящого каталізатора, такого як, наприклад, $\text{Rh}(\text{cod})_2\text{BF}_4$, необов'язково, у присутності другого каталізатора (для відновлення), такого як, наприклад, $\text{Ir}(\text{cod})_2\text{BF}_4$, у присутності підходящого ліганда,

такого як, наприклад, ксантифос, у підходящому розчиннику, такому як, наприклад, тетрагідрофуран, та спирті, наприклад, метанолі, у присутності CO та H_2 (під тиском) при підвищеній температурі. Цю реакцію переважно проводять для проміжних сполук формули (IV), де q дорівнює 1.

Сполуки формули (Ia) також можуть бути одержані відповідно до наступної схеми реакції 1c:

Схема 1c

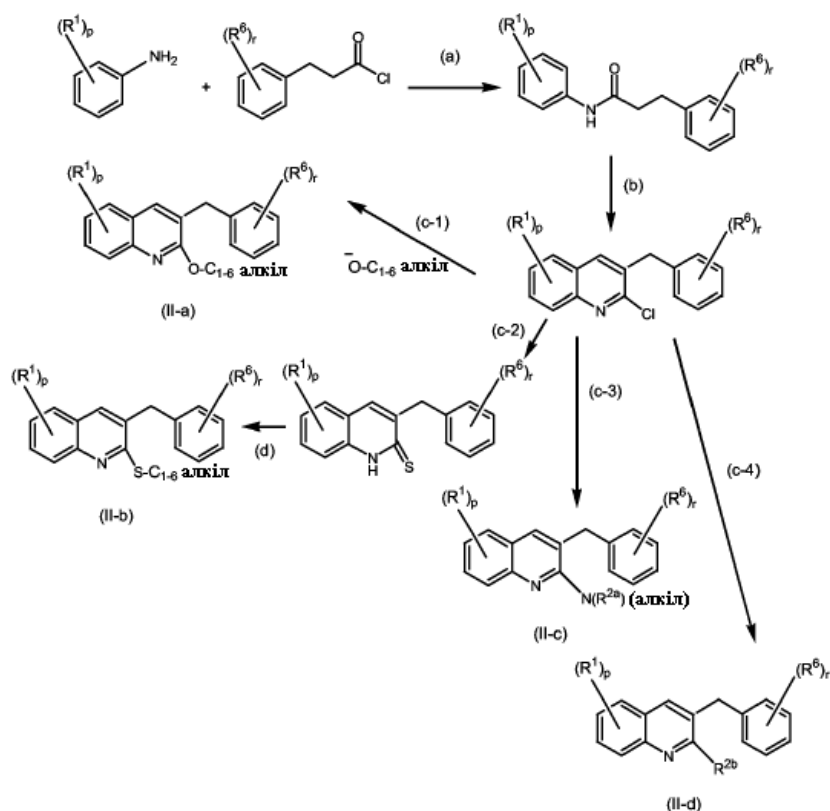


де всі змінні величини є такими, як визначено вище в даному описі. На схемі 1c, проміжну сполуку формули (V), де W_2 являє собою підходящу групу, що відходить, таку як, наприклад, галоген, наприклад, хлор або бром, піддають взаємодії з підходящим первинним або вторинним аміном HNR^4R^5 .

Така ж сама методика реакції може бути використана для синтезу проміжних сполук формули (I-b).

Вихідні речовини та проміжні сполуки формули (II) та (III) є сполуками, що або комерційно доступні, або можуть бути отримані відповідно до звичайних реакційних методик, загальновідомих з рівня техніки. Наприклад, проміжні сполуки формул (II-a)-(II-d) можуть бути одержані відповідно до наступною схемою реакцій (2):

Схема 2

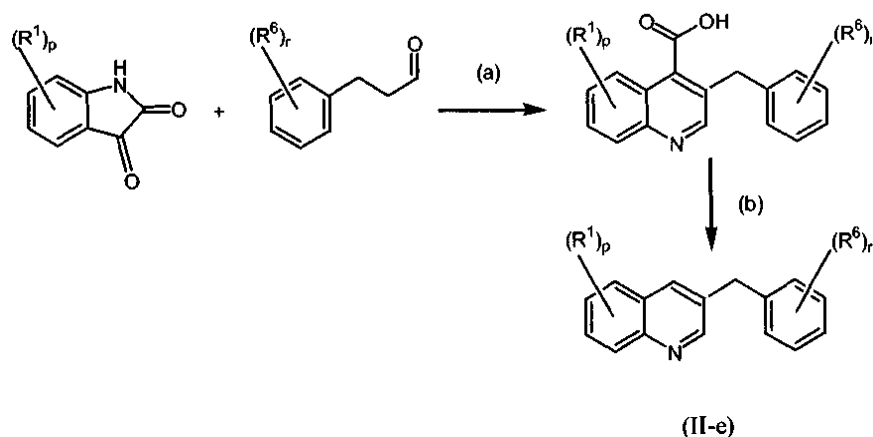


де всі змінні величини визначені як у формулі (Ia). Схема реакції (2) включає стадію (a), на якій відповідним чином заміщений анілін піддають взаємодії з відповідним ацилхлоридом, таким як 3-фенілпропіонілхлорид, 3-фторбензолпропіонілхлорид або п-хлорбензолпропіонілхлорид, у присутності підходящої основи, такої як триетиламін, та підходящого реакційно-інертного розчинника, такого як метиленхлорид або етиленхлорид. Реакція звичайно може бути проведена при температурі в діапазоні від кімнатної температури до температури кипіння зі зворотним холодильником. На наступній стадії (b) адукт, отриманий на стадії (a), піддають взаємодії з фосфорилхлоридом (POCl_3) у присутності N,N-диметилформаміду (формування Вільсмайєра-Хаака з наступною циклізацією). Реакцію звичайно проводять при температурі в діапазоні від кімнатної температури до температури кипіння зі зворотним холодильником. На наступній стадії (c-1), вводять визначену групу R^2 , де R^2 являє собою, наприклад, радикал C_{1-6} алкілокси шляхом взаємодії проміжної сполуки, отриманої на стадії (b) з C_{1-6} алкілом у присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, C_{1-6} алкіл. Проміжна сполука, отримана на стадії (b), також може бути перетворена на проміжну сполуку, де R^2 являє собою, наприклад, радикал C_{1-6} алкілію шляхом взаємодії з $\text{S}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$ у присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, етанол

(стадія (c-2)) з наступною взаємодією з C_{1-6} алкіл-у присутності підходящої основи, такої як K_2CO_3 , та підходящого розчинника, такого як, наприклад, 2-пропанол. Проміжна сполука, отримана на стадії (b), також може бути перетворена на проміжну сполуку, де R^2 являє собою $\text{N}(\text{R}^{2a})$ (алюл), де R^{2a} являє собою водень або алкіл, шляхом взаємодії з підходящою сіллю $\text{NH}(\text{R}^{2a})$ (алкіл) у присутності підходящої основи, такої як, наприклад, карбонат калію, та підходящого розчинника, такого як, наприклад, ацетонітрил (стадія (c-3)). Проміжна сполука, отримана на стадії (b), також може бути перетворена на проміжну сполуку, де R^2 являє собою алкілоксіалкілокси, необов'язково заміщений алкілокси, причому зазначений R^2 представлений R^{2b} , шляхом взаємодії з алкілоксіалкіло, необов'язково заміщеним алкілокси, у присутності NaN та підходящого розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофур (стадія (c-4)).

Проміжні сполуки відповідно до формули (II-e) можуть бути одержані відповідно до наступної схеми реакцій (3), де на першій стадії (a), заміщений індол-2,3-діон піддають взаємодії із заміщеним 3-фенілпропіональдегідом у присутності підходящої основи, такої як гідроксид натрію (реакція Пфітцингера), після чого карбонову кислоту декарбоксилують на наступній стадії (b) при високій температурі в присутності підходящого реакційно-інертного розчинника, такого як дифенілефір.

Схема 3



Очевидно, що в попередніх та в наступних реакціях, продукти реакції можуть бути виділені з реакційного середовища та, у разі потреби, додатково очищені відповідно до методологій, загальноновідомих у даній галузі техніки, таких як екстракція, кристалізація та хроматографія. Також очевидно, що продукти реакції, що існують у більш, ніж одній енантімерній формі, можуть бути виділені з їх суміші за допомогою відомих методів, зокрема, препаративної хроматографії, такої як препаративна ВЕРХ, хіральної хромато-

графії. Індивідуальні діастереоізомери або індивідуальні енантіомери також можуть бути отримані за допомогою суперкритичної рідинної хроматографії (SCF).

Проміжні сполуки формули (III) є сполуками, що комерційно доступні або можуть бути отримані відповідно до звичайних методик реакцій, загальноновідомих з рівня техніки. Наприклад, проміжні сполуки формули (III) можуть бути отримані відповідно до наступної схеми реакцій (4):

Схема 4

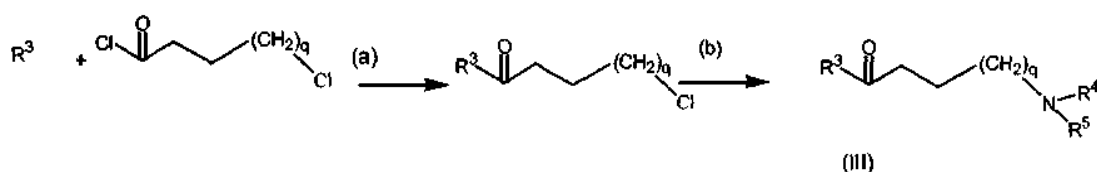


Схема реакцій (4) включає стадію (а), на якій R^3 , зокрема відповідним чином заміщений Аг, більш переважно, відповідним чином заміщений феніл, вводять у реакцію, за допомогою реакції Фріделя-Крафта, з підходящим ацилхлоридом, таким як 5-хлорвалерилхлорид або 4-хлорбутирилхлорид, у присутності підходящої кислоти Льюїса, такої як, наприклад, $AlCl_3$, $FeCl_3$, $SnCl_4$, $TiCl_4$ або $ZnCl_2$, та підходящого реакційно-інертного розчинника, такого як метиленхлорид або етиленхлорид. Реакція може бути проведена при температурі, що знаходиться в діапазоні від

кімнатної температури до температури кипіння зі зворотним холодильником. На наступній стадії (b) вводять аміногрупу ($-NR^4R^5$) за допомогою реакції проміжної сполуки, отриманої на стадії (а), з первинним або вторинним аміном HNR^4R^5 , у присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, ацетонітрил, та підходящої основи, такої як, наприклад, K_2CO_3 .

Проміжні сполуки формули (III) можуть бути одержані відповідно до наступної схеми реакцій (5):

Схема 5

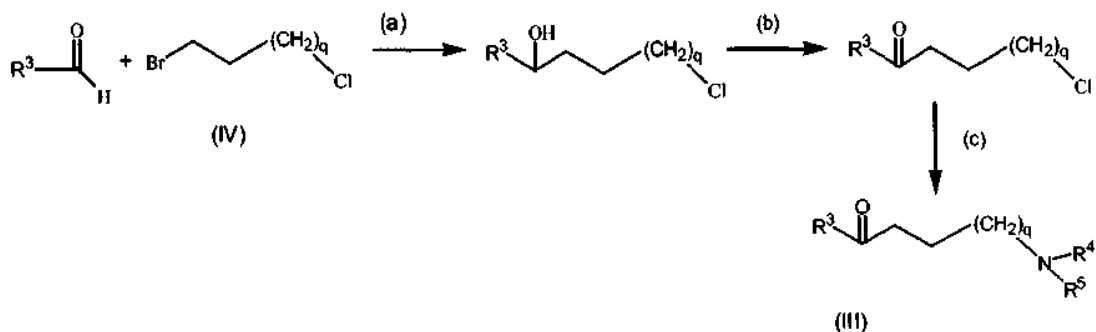


Схема реакцій (5) включає стадію (а), на якій $\text{R}^3-\text{C}(=\text{O})-\text{H}$, наприклад, прийнятно заміщений Ar карбоксальдегід, більш конкретно, відповідним чином заміщений феніл або нафтилкарбоксальдегід, піддають взаємодії з відповідною проміжною сполукою формули (IV), такою як, наприклад, 1-бром-4-хлорбутан, у присутності реактиву Гріньяра та підходящого розчинника, такого як, наприклад, діетиловий ефір, тетрагідрофуран. Реакція звичайно може бути проведена при низькій температурі, наприклад, 5°C . На наступній стадії (b) здійснюють окиснення в присутності реактиву

Джонса в підходящому розчиннику, такому як, наприклад, ацетон. На наступній стадії (c), вводять аміногрупу ($-\text{NR}^4\text{R}^5$) шляхом взаємодії проміжної сполуки, отриманої на стадії (b), з первинним або вторинним аміном NR^4R^5 у присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, ацетонітрил, та підходящої основи, такої як, наприклад, K_2CO_3 .

Проміжні сполуки формули (III) можуть бути одержані відповідно до наступної схеми реакцій (6):

Схема 6

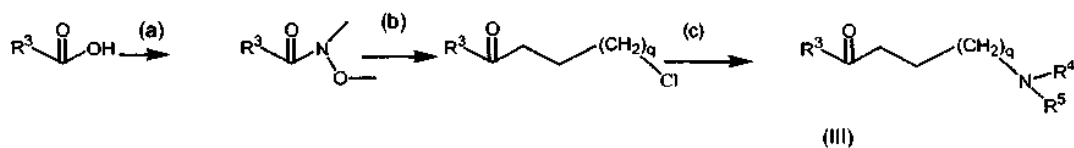


Схема реакцій (6) включає стадію (а), на якій, наприклад, підходящу кислоту піддають взаємодії з $\text{NH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ у присутності 1,1'-карбонілдіімідазолу та підходящого розчинника, такого як, наприклад, CH_2Cl_2 . На наступній стадії (b), продукт, отриманий на стадії (а), піддають взаємодії з підходящими реактивами Гріньяра, наприклад, 4-хлорбутилмагнійбромідом, у присутності підходящого розчинника, такого як, напри-

клад, тетрагідрофуран. На наступній стадії (c), вводять аміногрупу ($-\text{NR}^4\text{R}^5$) шляхом взаємодії проміжної сполуки, отриманої на стадії (b), з первинним або вторинним аміном HNR^4R^5 у присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, ацетонітрил, та підходящої основи, такої як, наприклад, K_2CO_3 .

Проміжні сполуки формули (IV) можуть бути отримані відповідно до наступної схеми реакції 7:

Схема 7

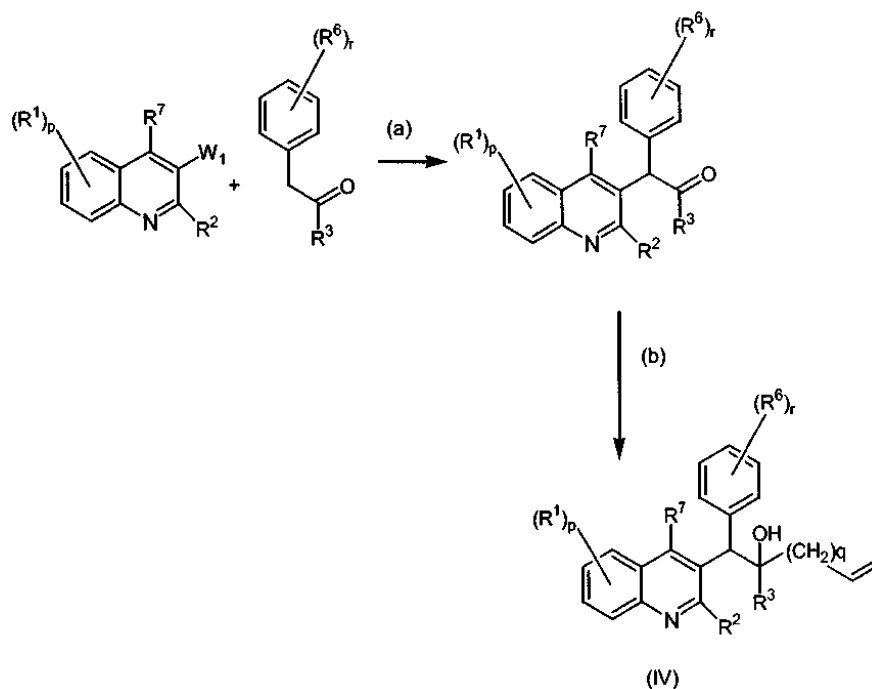
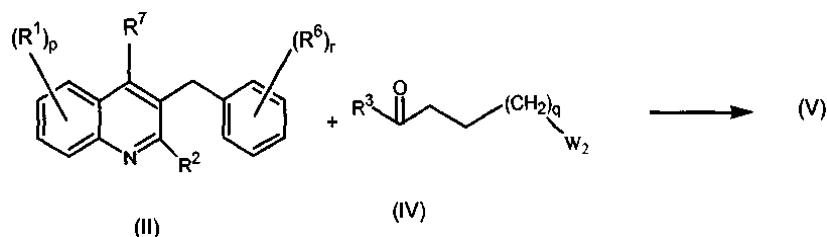


Схема реакцій 7 включає стадію взаємодії відповідно заміщеного хіноліну, де W_1 являє собою підходящу групу, що відходить, таку як, наприклад, галоген, наприклад, бром, з відповідно заміщеним дезоксибензоїном у присутності підходящого каталізатора, такого як, наприклад, діацетат палладію, підходящого ліганду, такого як, наприклад, X-PHOS, підходящої основи, такої як, наприклад, карбонат цезію, підходящого розчинника, такого як, наприклад, ксилол, у потоці

N_2 . На наступній стадії (b), продукт, отриманий на стадії (a), піддають взаємодії з підходящими реагентами Грин'єра (наприклад, $CH_2=CH-CH(R^3)-(CH_2)_q-Mg-Br$, таким як, наприклад, алілмагнійбромід), у підходящому розчиннику, такому як, наприклад, тетрагідрофуран.

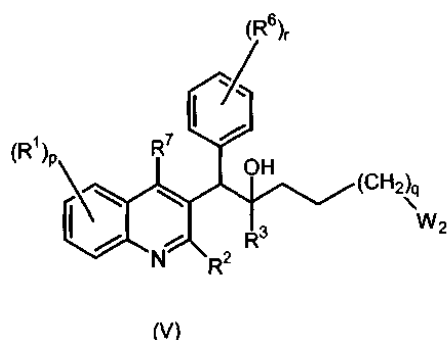
Проміжні сполуки формули (V) можуть бути отримані відповідно до наступної схеми реакцій 8:



На схемі реакцій 8, проміжну сполуку формули (II) піддають взаємодії з проміжною сполукою формули (VI) (її синтез наведений на схемах 4, 5 та 6) у присутності $n-BuLi$ у підходящому розчиннику, такому як, наприклад, тетрагідрофуран, та підходящої основи, такої як, наприклад, діізопро-

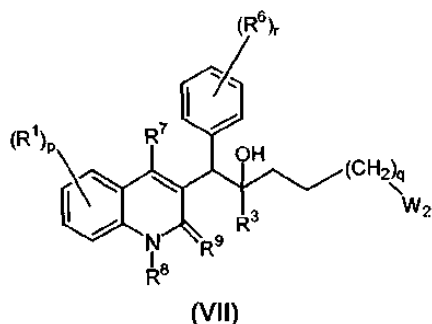
піламін. Перемішування може прискорити швидкість реакції. Реакція звичайно може бути проведена при температурі в діапазоні від -20 до $-70^\circ C$.

Даний винахід також відноситься до сполуки формули (V)



де W_2 являє собою підходящу групу, що відходить, таку як, наприклад, галоген, наприклад, бром або хлор, та R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , q , p та r мають значення, визначені для сполук формули (Ia).

Альтернативно, даний винахід також відноситься до сполуки формули (VII)



де W_2 являє собою підходящу групу, що відходить, таку як, наприклад, галоген, наприклад, бром або хлор, та R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , q , p та r мають значення, визначені для сполук формули (Ib).

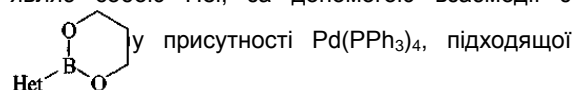
Сполуки формули (Ia) або (Ib) також можуть бути перетворені одна на одну за допомогою відомим в даній галузі реакцій перетворення функціональної групи, включаючи описані нижче.

Наприклад, сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 являє собою галоген, зокрема бром, можуть бути перетворені на сполуку формули (Ia) або (Ib), де R^1 являє собою водень, взаємодією з HCOONH_4 у присутності підходящого каталізатора, такого як, наприклад, палладій на вугіллі, та в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, метанол.

Аналогічні умови реакції можуть бути використані для перетворення сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^4 являє собою бензил, на сполуку формули (Ia) або (Ib), де R^4 являє собою водень.

Сполуки формули (Ia) та (Ib), де R^1 або R^6 являє собою галоген, зокрема бром, можуть бути перетворені на сполуку формули (Ia) та (Ib), де R^1 або R^6 являє собою Ag або Hcl, за допомогою взаємодії з Ag-B(OH)_2 , відповідно, Het-B(OH)_2 , у присутності $\text{Pd(PPh}_3)_4$ або $\text{Pd(PPh}_3)_4\text{Cl}_2$, підходящої основи, такої як, наприклад, K_2CO_3 або Na_2CO_3 , та підходящого розчинника, такого як, наприклад, 1,2-диметоксигетан або спирт, наприклад, метанол.

Сполуки формули (Ia) та (Ib), де R^1 являє собою галоген, зокрема, бром, також можуть бути перетворені на сполуку формули (Ia) та (Ib), де R^1 являє собою Hcl, за допомогою взаємодії з



присутності $\text{Pd(PPh}_3)_4$, підходящої основи, такої як, наприклад, K_2CO_3 , та підходящого розчинника, такого як, наприклад, 1,2-диметоксигетан або спирт, наприклад, метанол.

Сполуки формули (Ia) та (Ib), де R^1 являє собою галоген, зокрема, бром, також можуть бути перетворені на проміжну сполуку, де R^1 являє собою формил, за допомогою взаємодії з N,N-диметилформамідом у присутності n-BuLi та підходящого розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран. Ці проміжні сполуки потім можуть бути перетворені на сполуку формули (Ia) та (Ib), де R^1 являє собою $-\text{CH}_2-\text{OH}$, за допомогою взаємодії з підходящим відновником, таким як, наприклад, NaBH_4 , та в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, метанол та тетрагідрофуран.

Сполуки формули (Ia) та (Ib), де R^4 являє собою бензил, можуть бути перетворені на сполуку формули (Ia) та (Ib), де R^4 являє собою водень, за допомогою взаємодії з 1-хлоретилхлорформіатом у підходящому розчиннику, такому як, наприклад, 1,2-дихлоретан.

Загалом, бактеріальні патогени можуть бути класифіковані як грам-позитивні або грам-негативні патогени. Антибіотичні сполуки з активністю як проти грам-позитивних, так і проти грам-негативних патогенів, звичайно розцінюються як такі, що мають широкий спектр активності. Сполуки за даним винаходом розцінюються як активні проти грам-позитивних та/або грам-негативних бактеріальних патогенів. Зокрема, сполуки за винаходом активні проти щонайменше однієї грампозитивної бактерії, переважно, проти декількох грампозитивних бактерій, більш переважно, проти однієї або більше грампозитивних бактерій та/або однієї або більш грам негатив них бактерій.

Сполуки за винаходом мають бактерицидну або бактериостатичну активність.

Приклади грам-позитивних та грам-негативних аеробних та анаеробних бактерій включають стафілококи, наприклад, *S. aureus*; ентерококи, наприклад, *E. faecalis*; стрептококи, наприклад, *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *S. pyogenes*; бацили, наприклад, *Bacillus subtilis*; *Listeria*, наприклад *Listeria monocytogenes*; *Haemophilus*, наприклад *H. influenza*; *Moraxella*, наприклад, *M. catarrhalis*; *Pseudomonas*, наприклад, *Pseudomonas aeruginosa*; та ешерихії, наприклад, *E. coli*. Грам-позитивні патогени, наприклад, стафілококи, ентерококи та стрептококи, мають особливо важливе значення внаслідок розвитку резистентних штамів, що, з'явившись одного разу, важко піддаються лікуванню та важко усуваються з, наприклад, середовища стаціонару. Прикладами таких штамів є метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus* (MRSA), метицилін-

резистентні коагулаза-негативні стафілококи (MRCNS), пеніцилін-резистентний *Streptococcus pneumoniae* та мультирезистентний *Enterococcus faecium*.

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

Сполуки за даним винаходом особливо активні проти *Streptococcus pneumoniae* та/або *Staphylococcus aureus*, включаючи резистентний *Staphylococcus aureus*, такий як, наприклад, метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus* (MRSA), особливо проти *Staphylococcus aureus*, включаючи резистентний *Staphylococcus aureus*. Сполуки за винаходом мають особливо добру активність проти SPN 6305 (*Streptococcus pneumoniae* (ATCC6305)) та/або STA 29213 (*Staphylococcus aureus* (ATCC29213)).

Зокрема, сполуки за даним винаходом активні у відношенні бактерій, чия життєздатність залежить від правильного функціонування FIF0 АТФ-синтази. Без прив'язки до якої-небудь теорії повідомляється, що активність сполуки за винаходом полягає в інгібуванні FIF0 АТФ-синтази, особливо в інгібуванні F0 комплексу FIF0 АТФ-синтази, більш конкретно, в інгібуванні субодиниці з F0 комплексу FIF0 АТФ-синтази, приводами до знищення бактерій шляхом вичерпання клітинних рівнів АТФ бактерій.

Щораз, коли зазначено вище або надалі, що сполуки можуть лікувати бактеріальну інфекцію, це означає, що сполуки можуть лікувати інфекцію, викликану одним або більше бактеріальними штамми.

Щораз, коли зазначено вище або надалі, що бактеріальна інфекція не є мікобактеріальною інфекцією, це означає, що бактеріальна інфекція відрізняється від інфекції, викликані одним або більше штамми мікобактерій.

Точне дозування та частота введення сполук за винаходом залежать від конкретної сполуки формули (Ia) або (Ib), що використовують, конкретного стану, що піддається лікуванню, важкості стану, що піддається лікуванню, віку, маси тіла, статі, режиму харчування, часу введення та загального фізичного стану конкретного пацієнта, способу введення, а також іншого лікування, що людина може одержувати, як відомо фахівцю в даній галузі техніки. Крім того, очевидно, що ефективні добові кількості можуть бути зменшені або збільшені в залежності від реакції пацієнта та/або в залежності від оцінки лікаря, що пропонує сполуки за даним винаходом.

Сполука за даним винаходом може бути введена у фармацевтично прийнятних формах, необов'язково, у фармацевтично прийнятному носії. Сполуки та композиції, що містять дані сполуки, можуть бути введені такими шляхами, як локальний, місцевий або системний. Системне застосування включає будь-який спосіб введення сполуки в тканини тіла, наприклад, інтратекальний, внутрішньом'язовий, кризьшкірний, внутрішньовенний, інтраперитонеальний, підшкірний, під'язиковий, ректальний та пероральний шлях введення. Конкретне дозування антибактеріального

засобу, що вводиться, а також тривалість лікування, можуть бути при необхідності відрегульовані.

Бактеріальні інфекції, які можуть лікувати сполуки за винаходом, включають, наприклад, інфекції центральної нервової системи, інфекції зовнішнього вуха, інфекції середнього вуха, такі як гострий середній отит, інфекції черепних пазух, інфекції ока, інфекції порожнини рота, такі як інфекції зубів, ясен та слизової оболонки, інфекції верхнього респіраторного тракту, інфекції нижніх дихальних шляхів, сечостатевої інфекції, шлунково-кишкові інфекції, гінекологічні інфекції, сепсис, інфекції кістки та суглобів, інфекції структур шкіри та шкіри, бактеріальний ендокардит, опіки, антибактеріальну профілактику в хірургії та антибактеріальну профілактику у пацієнтів з пригніченим імунітетом, таких як пацієнти, що одержують протипухлинну хіміотерапію або пацієнти, що були піддані трансплантації органів.

З огляду на той факт, що сполуки формули (Ia) або (Ib) активні проти бактеріальних інфекцій, сполуки за винаходом можуть бути скомбіновані з іншими антибактеріальними агентами, щоб ефективно боротися з бактеріальними інфекціями.

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

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

Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій та як активний інгредієнт, терапевтично ефективну кількість (a) сполуки формули (Ia) або (Ib) та (b) один або більше інших антибактеріальних агентів, за умови, що один або більше інших антибактеріальних агентів не є антимікобактеріальними агентами, також відповідає даному винаходу.

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

Фармацевтична композиція за винаходом може мати різні фармацевтичні форми з метою введення. Як підходящі композиції можуть бути названі всі композиції, що звичайно використовуються для системного введення лікарських засобів. Для одержання фармацевтичних композицій за винаходом ефективну кількість конкретних сполук, необов'язково у формі адитивної солі, як активний інгредієнт, ретельно змішують з фармацевтично прийнятним носієм, що може мати різноманітні форми в залежності від форми одержання, бажаної для введення. Ці фармацевтичні композиції переважно знаходяться в підходящій лікарській формі, зокрема, для перорального введення або парентеральної ін'єкції. Наприклад, для одержання композиції в пероральній лікарсь-

кій формі, може використовуватися будь-яке звичайне фармацевтичне середовище, таке як, наприклад, вода, гліколі, масла, спирти, тощо, у випадку пероральних рідких препаратів, таких як суспензії, сиропи, еліксири, емульсії та розчини; або тверді носії, такі як крохмалі, цукор, каолін, розчинники, змазуючі речовини, зв'язуючі речовини, агенти дезинтеграції, тощо, у випадку порошків, пігулок, капсул та таблеток. Завдяки простоті введення, таблетки та капсули являють собою самі переважні пероральні лікарські форми, в яких, зрозуміло, використовуються тверді фармацевтичні носії. Для парентеральних композицій носій звичайно включає стерильну воду, принаймні в більшій частині, хоча можуть бути включені інші інгредієнти, наприклад, для підвищення розчинності. Наприклад, можуть бути отримані розчини для ін'єкцій, в яких носій включає сольовий розчин, розчин глюкози або суміш розчину глюкози та сольового розчину. Також можуть бути отримані суспензії для ін'єкцій, в яких можуть бути використані підходящі рідкі носії, суспендуєчі агенти, тощо. Також у рамках винаходу включені препарати у твердій формі, що призначені для перетворення, незадовго до використання, на препарати в рідкій формі.

В залежності від способу введення, фармацевтична композиція переважно містить від 0,05 до 99 мас. %, більш переважно, від 0,1 до 70 мас. % активних інгредієнтів, та від 1 до 99,95 мас. %, більш переважно, від 30 до 99,9 мас. % фармацевтично прийнятних носіїв, причому усі відсотки дані з розрахунку на загальну масу композиції.

Масові співвідношення сполуки формули (Ia) або (Ib) та (b) іншого антибактеріального агента(ів) при введенні у формі комбінації можуть бути визначені фахівцем в даній галузі техніки. Зазначене співвідношення та точне дозування та частота введення залежать від конкретної сполуки формули (Ia) або (Ib) та іншого антибактеріального агента(ів), що використовується, конкретного стану, що піддається лікуванню, важкості стану, що піддається лікуванню, віку, маси тіла, статі, режиму харчування, часу введення та загального фізичного стану конкретного пацієнта, способу введення, а також іншого лікування, що людина може одержувати, як відомо фахівцю в даній галузі техніки. Крім того, очевидно, що ефективна добова кількість може бути зменшена або збільшена в залежності від реакції пацієнта та/або в залежності від оцінки лікаря, що пропонує сполуки за даним винаходом.

Сполуки формули (Ia) або (Ib) та один або більше інших антибактеріальних агентів можуть бути скомбіновані в одному препараті, або вони можуть бути складені в окремі препарати так, щоб вони могли бути введені одночасно, роздільно або послідовно. Таким чином, даний винахід також відноситься до продукту, що містить (a) сполуку формули (Ia) або (Ib), та (b) один або більше інших антибактеріальних агентів, за умови, що один або більше інших антибактеріальних агентів не є антимікобактеріальними агентами, як комбінованого препарату для одночасного, роз-

дільного або послідовного застосування при лікуванні бактеріальної інфекції.

Фармацевтична композиція може додатково містити різні інші інгредієнти, відомі в даній галузі техніки, наприклад, змазуюча речовина, стабілізатор, буферний агент, емульгатор, регулятор в'язкості, поверхнево-активна речовина, консервант, ароматизатор або барвник.

Особливо переважним є виготовлення зазначених фармацевтичних композицій у вигляді форми одиничного дозування для простоти введення та однорідності дозування. Форма одиничного дозування в рамках винаходу відноситься до фізично дискретних одиниць, що прийнятні як одинична доза, причому кожна одиниця містить визначену кількість активного інгредієнта, розраховану таким чином, щоб здійснювати бажаний терапевтичний ефект, у комбінації з необхідним фармацевтичним носієм. Прикладами таких форм одиничного дозування є таблетки (включаючи таблетки з надсічками або таблетки, покриті оболонкою), капсули, пігулки, пакетики з порошком, пластинки, супозиторії, розчини або суспензії для ін'єкцій, тощо, та їх різноманітні різновиди. Добова доза сполуки за даним винаходом, звичайно, змінюється в залежності від сполуки, що використовується, способу введення, бажаного лікування та вказаного бактеріального захворювання.

Іншими антибактеріальними агентами, що можуть бути скомбіновані зі сполуками формули (Ia) або (Ib), є антибактеріальні агенти, відомі в даній галузі техніки. Інші антибактеріальні агенти включають антибіотики групи β -лактаму, такі як натуральні пеніциліни, напівсинтетичні пеніциліни, натуральні цефалоспорины, напівсинтетичні цефалоспорины, цефаміцини, 1-оксацефеми, клавуланові кислоти, пенеми, карбапенеми, нокардицини, монобактами; тетрацикліни, ангідротетрацикліни, антрацикліни; аміноглікозиди; нуклеозиди, такі як N-нуклеозиди, C-нуклеозиди, карбоциклічні нуклеозиди, бластицидин S; речовини з макроциклічним лактонним кільцем, такі як 12-членні кільцеві макроліди, 14-членні кільцеві макроліди, 16-членні кільцеві макроліди; ансаміцини; пептиди, такі як блеоміцини, граміцидини, поліміксини, бацитрацини, антибіотики з великим пептидним кільцем, що містять лактоновий зв'язок, актиноміцини, амфоміцини, капреоміцин, дистаміцин, ендурацидини, мікаміцин, неокарцинонстатин, стендоміцин, біоміцин, віргініаміцин; циклогексимід; циклосерин; варіотин; саркоміцин A; новобіоцин; гризеофульвін; хлорамфенікол; мітоміцини; фумагілін; монензини; піролінтрин; фосфоміцин; фузидова кислота; D-(п-гідроксифеніл)гліцин; D-фенілгліцин; енедіїни.

Конкретними антибіотиками, що можуть бути скомбіновані зі сполуками за винаходом формули (Ia) або (Ib), є, наприклад, бензилпеніцилін (калію, прокаїну, бензатину), феноксиметилпеніцилін (калію), фенетицилін калію, пропіцилін, карбеніцилін (динатрію, фенілнатрію, інданілнатрію), сульбеніцилін, тикарцилін динатрію, метицилін натрію, оксацилін натрію, клоксацилін натрію, диклоксацилін, флуфлоксацилін, ампіцилін, мез-

лоцилін, піперацилін натрію, амфоксицилін, циклацилін, гектацилін, сульбактам натрію, талампіцилін гідрохлорид, бакампіцилін гідрохлорид, півмецилінам, цефалексин, цефаклор, цефалогліцин, цефадроксил, цефрадин, цефроксадин, цефепірин натрію, цефалотин натрію, цефазолін натрію, цефотриаксон натрію, цефоперазон натрію, цефамандол, вефотіам гідрохлорид, цефазолін натрію, цефтизоксим натрію, цефотаксим натрію, цефменоксим гідрохлорид, цефуросим, цефтриаксон натрію, цефтазидим, цефокситин, цефметазол, цефотетан, латамоксеф, клавуланова кислота, імipенем, ацтреонам, тетрациклін, хлортетрациклін гідрохлорид, деметилхлортетрациклін, окситетрациклін, метациклін, доксициклін, ролитетрациклін, міноциклін, даунорубіцин гідрохлорид, доксорубіцин, акларубіцин, канаміцин сульфат, беканаміцин, тобраміцин, гентаміцин сульфат, дибекацин, амікацин, мікрономіцин, рибостаміцин, неоміцин сульфат, паромоміцин сульфат, стрептоміцин сульфат, дигідрострептоміцин, дестоміцин А, гігроміцин В, апраміцин, сисоміцин, нетилміцин сульфат, спектиноміцин гідрохлорид, астроміцин сульфат, валідаміцин, касугаміцин, поріоксин, бластицидин S, еритроміцин, еритроміцин естолат, олеандоміцин фосфат, трацетилеандоміцин, китазаміцин, йозаміцин, спіраміцин, тилозин, івермектин, мідекаміцин, блеоміцин сульфат, пепломіцин сульфат, граміцидин S, поліміксин В, бацитрацин, колістин сульфат, колістинметансульфонат натрію, енраміцин, мікаміцин, віргініаміцин, капреоміцин сульфат, біоміцин, енвіоміцин, ванкоміцин, актиноміцин D, неокарциностантин, бестатин, пепстатин, монензин, лазалоцид, саліноміцин, амфотерицин В, ністатин, натаміцин, трихоміцин, мітраміцин, лінкоміцин, кліндаміцин, кліндаміцин пальмітат гідрохлорид, флавофосфоліпол, циклосерин, пецилоцин, гризеофулвін, хлорамфенікол, хлорамфенікол пальмітат, мітоміцин С, піролнітрин, фосфоміцин, фузидова кислота, бікозаміцин, тіамулін, сиканін.

Експериментальна частина

Абсолютна стереохімічна конфігурація стереогенного(их) атома(ів) вуглецю деяких сполук не була експериментально визначена. У цих випадках стереохімічно ізомерна форма, що була виділена першою, визначається як «А», а друга - як «В», без подальшого посилання на фактичну стереохімічну конфігурацію. Проте, зазначені ізомерні форми "А" та "В" можуть бути однозначно охарактеризовані фахівцем в даній галузі техніки з використанням відомих з рівня техніки способів, таких як, наприклад, дифракція рентгенівських променів.

У випадку, якщо "А" та "В" являють собою суміші стереоізомерів, зокрема, суміші діастереоізомерів, вони можуть бути далі розділені, відповідно до чого відповідні перші виділені фракції позначаються "А1", відповідно "В1", а другі - як "А2" відповідно "В2", без подальшого посилання на фактичну стереохімічну конфігурацію. Проте, зазначені ізомерні форми "А1", "А2" та "В1", "В2" можуть бути однозначно охарактеризовані фахівцем з використанням відомих з рівня техніки

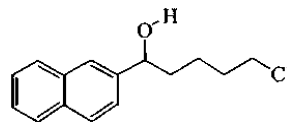
способів, таких як, наприклад, дифракція рентгенівських променів.

Надалі, "THF" означає тетрагідрофуран, "DIPE" означає діізопропіловий ефір, "DME" означає 1,2-диметоксіетан, "DMF" означає N,N-диметилформамід та "CDI" означає 1,1'-карбонілбіс-1Н-імідазол.

А. Одержання проміжних сполук

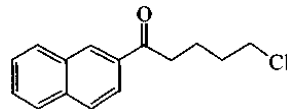
Приклад А1А

а) Одержання проміжної сполуки 1



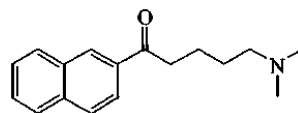
До перемішаного розчину реактиву Гриньяра при 5°C, отриманого зі стружок Mg (0,14 моль) та 1-бром-4-хлорбутану (0,14 моль) у діетиловому ефірі (150 мл) додають по краплях розчин 2-нафтилкарбоксальдегіду (0,0935 моль) у THF (150 мл). Після перемішування суміші протягом 4 год при 5°C, повільно додають розчин хлориду амонію (10% водний). Органічний шар відокремлюють, промивають сольовим розчином, сушать над сульфатом магнію, фільтрують, та розчинник випарюють. Залишок очищують за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/EtOAc:99/10; 15-40 мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 8,2 г проміжної сполуки 1 (35%).

б) Одержання проміжної сполуки 2



Реактив Джонса (0,024 моль), отриманий розчиненням 40 г CrCl₃ у 80 мл води та 20 мл концентрованої сірчаної кислоти, додають по краплях до охолодженого розчину проміжної сполуки 1 (0,061 моль) в ацетоні (120 мл). Після додавання, реакційну суміш перемішують протягом 1 год при 0°C. Додають воду та суміш екстрагують діетиловим ефіром. Органічний шар відокремлюють, промивають сольовим розчином, сушать над сульфатом магнію, фільтрують та розчинник випарюють. Вихід: 3,8 г проміжної сполуки 2 (96%).

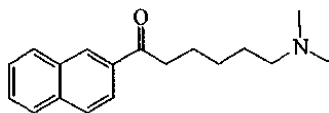
с) Одержання проміжної сполуки 3а



Суміш проміжної сполуки 2 (0,0308 моль), гідрохлориду диметиламіну (0,123 моль) та карбонату калію (0,154 моль) в ацетонітрилі (150 мл) перемішують при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом ночі, потім охолоджують до кімнатної температури, виливають у воду та екстрагують діетиловим ефіром. Органічний шар екстрагують 1N HCl, підлужують 3 N NaOH та екстрагують діетиловим ефіром. Промивають

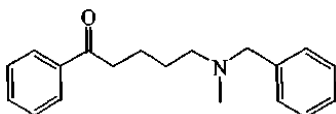
сольовим розчином, сушать над сульфатом магнію, фільтрують та розчинник випарюють. Вихід: 4,2 г проміжної сполуки 3a (53%).

d) Одержання проміжної сполуки 3b



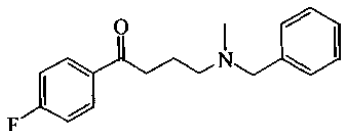
Проміжну сполуку 3b одержують у 3 стадії відповідно до такої ж методики, як і проміжну сполуку 3a, але виходячи з 1-бром-5-хлорпентану та 2-нафтилкарбоксальдегіду.

e) Одержання проміжної сполуки 3c



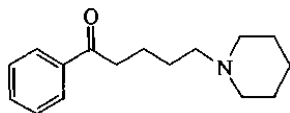
Суміш проміжної сполуки 2b (0,0153 моль) (див. приклад A1B), N-метилбензиламіну (0,0168 моль) та карбонату калію (0,0229 моль) в ацетонітрилі (30 мл) перемішують при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 72 год, потім охолоджують до кімнатної температури, виливають у воду та екстрагують EtOAc. Органічний шар екстрагують 1 N HCl. Отриманий водний шар підлужують 3 N NaOH та екстрагують діетиловим ефіром. Органічний шар відокремлюють, промивають сольовим розчином, сушать над сульфатом магнію, фільтрують та розчинник випарюють. Вихід: 2,9 г проміжної сполуки 3c (68%).

f) Одержання проміжної сполуки 3d



Проміжну сполуку 3d одержують відповідно до такої ж методики, як і проміжну сполуку 3c. Вихід: 4,73 г (55%).

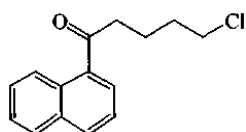
g) Одержання проміжної сполуки 3e



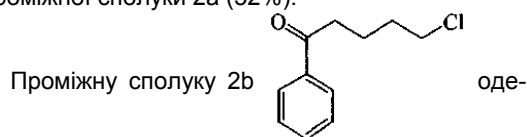
Проміжну сполуку 3e одержують відповідно до такої ж методики, як і проміжну сполуку 3c. Вихід: 1,2 г проміжної сполуки 3e (96%).

Приклад A1B

Одержання проміжної сполуки 2a



Розчин нафталіну (0,156 моль) у CH_2Cl_2 (100 мл) по краплях додають до суміші 5-хлорвалерилхлориду (0,156 моль) та хлориду алюмінію (0,172 моль) у CH_2Cl_2 (100 мл) при 0°C . Суміш перемішують протягом 2 год при кімнатній температурі, потім виливають у крижану воду та екстрагують CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлюють, промивають K_2CO_3 10%, сушать над сульфатом магнію, фільтрують та розчинник випарюють. Залишок очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: CH_2Cl_2 /циклогексан: 40/60; 20-45 мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 20 г проміжної сполуки 2a (52%).

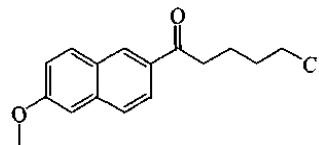


Проміжну сполуку 2b одержують відповідно до такої ж методики, але виходячи з бензолу.

Проміжні сполуки 2a та 2b можуть бути перетворені на амінопохідне $(\text{N}(\text{CH}_3)_2)$ відповідно до методики, описаної у прикладі A1c.

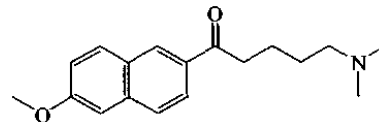
Приклад A2

a) Одержання проміжної сполуки 4



Розчин 2-метоксинафталіну (0,19 моль) у CH_2Cl_2 (100 мл) по краплях додають до суміші 5-хлорвалерилхлориду (0,19 моль) та хлориду алюмінію (0,208 моль) у CH_2Cl_2 (200 мл) при 0°C . Суміш перемішують протягом 2 год при 0°C , потім виливають у крижану воду та екстрагують CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлюють, промивають K_2CO_3 10%, сушать над сульфатом магнію, фільтрують та розчинник випарюють. Залишок поміщають у діізопропіловий ефір, фільтрують та сушать у вакуумі. Вихід: 27,9 г проміжної сполуки 4 (59%).

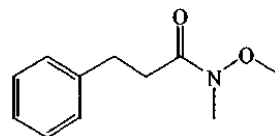
b) Одержання проміжної сполуки 5



Проміжну сполуку 5 одержують відповідно до такої ж методики, як і проміжну сполуку 3a, але виходячи з проміжної сполуки 4.

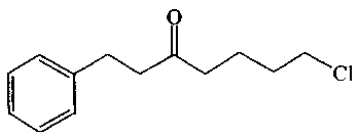
Приклад A3

a) Одержання проміжної сполуки 6



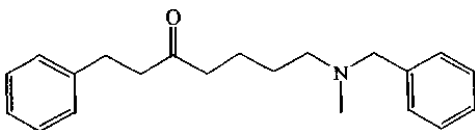
До розчину бензолпропанової кислоти (20 г, 0,13 моль) у CH_2Cl_2 (200 мл) додають CDI (32,4 г, 0,26 моль, 2 еквіваленти) при 5°C . Суміш перемішують при 5°C протягом 1 год. Додають N,O-диметилгідроксиамін (гідрохлорид) (19,6 г, 0,26 моль, 2 еквіваленти) протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасять водним розчином HCl (1 N). Суміш екстрагують CH_2Cl_2 . Відділений органічний шар сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок очищують за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: CH_2Cl_2 ; SiO_2 15-40 мкм). Вихід: 26 г проміжної сполуки 6.

b) Одержання проміжної сполуки 7



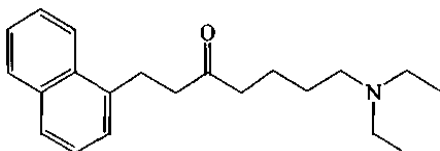
Проміжну сполуку 6 додають при 0°C до суміші 4-хлорбутилмагнійброміду (1,5 еквівалента) у THF (35 мл). Потім суміш кип'ять зі зворотним холодильником протягом 5 год та гасять NH_4Cl . Суміш екстрагують EtOAc . Відділений органічний шар сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Вихід: 20,5 г проміжної сполуки 7 (кількісний вихід).

c) Одержання проміжної сполуки 8



Суміш проміжної сполуки 7 (20,5 г, 0,09 моль), N-метилбензиламіну (11,7 мл, 0,09 моль, 1 еквівалент), K_2CO_3 (13,8 г, 0,1 моль, 1 еквівалент) в ацетонітрилі (200 мл) кип'ять зі зворотним холодильником протягом ночі. Потім суміш охолоджують до кімнатної температури та додають воду та Et_2O . Суміш екстрагують Et_2O . Відділений органічний шар промивають водним розчином HCl (1 N), а потім водним розчином NaOH (3 N). Вихід: 7,86 г проміжної сполуки 8 (29%).

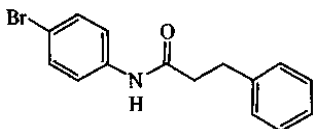
d) Одержання проміжної сполуки 9



Проміжну сполуку 9 одержують відповідно до такої ж методики, як і проміжну сполуку 8. Вихід: 10%.

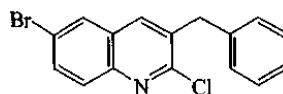
Приклад A4

a) Одержання проміжної сполуки 10



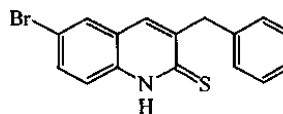
Бензолпропаноїлхлорид (0,488 моль) додають по краплях при кімнатній температурі до розчину 4-бромбензоламіну (0,407 моль) у Et_3N (70 мл) та CH_2Cl_2 (700 мл), та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш виливають у воду та концентрований NH_4OH та екстрагують CH_2Cl_2 . Органічний шар сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок кристалізують із діетилового ефіру. Залишок (119,67 г) поміщають у CH_2Cl_2 та промивають 1 N HCl . Органічний шар сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Вихід: 107,67 г проміжної сполуки 10.

b) Одержання проміжної сполуки 11



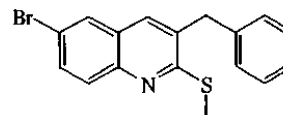
Реакцію проводять двічі. POCl_3 (1,225 моль) додають по краплях при 10°C до DMF (0,525 моль). Потім по краплях додають проміжну сполуку 10 (0,175 моль) при кімнатній температурі. Суміш перемішують протягом ночі при 80°C , виливають на лід та екстрагують CH_2Cl_2 . Органічний шар сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Вихід: 77,62 г проміжної сполуки 11 (67%).

c) Одержання проміжної сполуки 12



Суміш проміжної сполуки 11 (0,045 моль) та тіосечовини (0,05 моль) у етанолі (150 мл) перемішують та кип'ять зі зворотним холодильником протягом 8 год та потім доводять до кімнатної температури. Додають розчин KOH (0,068 моль) у воді (15 мл). Суміш перемішують та кип'ять зі зворотним холодильником протягом 1 год та виливають на лід. Осад відфільтровують, промивають H_2O і сушать. Вихід: 11 г проміжної сполуки 12 (74%).

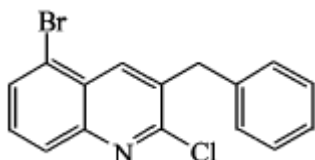
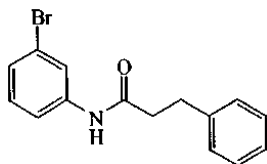
d) Одержання проміжної сполуки 13



CH_3I (0,037 моль) повільно додають при кімнатній температурі до суміші проміжної сполуки 12 (0,033 моль) та K_2CO_3 (0,037 моль) у 2-пропанолі (150 мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 8 год, виливають у H_2O та екстрагують CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Вихід: 11,2 г. Частину цієї фракції (2 г) кристалізують із діетилового ефіру. Осад відфільтровують та сушать. Вихід: 1,45 г проміжної сполуки 13 (70%).

Приклад A5

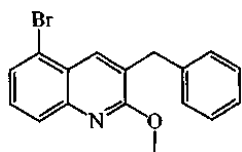
а) Одержання проміжної сполуки 14



проміжна сполука 15

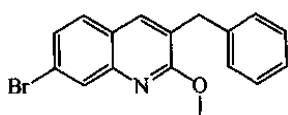
POCl_3 (2,3 моль) додають по краплях при 5°C до DMF (0,98 моль). Суміш доводять до кімнатної температури. Додають проміжну сполуку 14 (0,33 моль). Суміш перемішують при 85°C протягом 6 год, потім охолоджують до кімнатної температури, виливають у крижану воду. Додають CH_2Cl_2 . Обидва шари перемішують протягом 2 год. Суміш екстрагують CH_2Cl_2 . Органічний шар промивають K_2CO_3 10%, сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок (84 г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: CH_2Cl_2 /циклогексан 30/70; 20-45 мкм). Бажані фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 34,1 г проміжної сполуки 15 (31%) та 9 г проміжної сполуки 16 (8%).

с-1) Одержання проміжної сполуки 17



Суміш проміжної сполуки 15 (0,1 моль) та NaOCH_3 (0,53 моль) у метанолі (340 мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 20 год, потім охолоджують до кімнатної температури, виливають у крижану воду та екстрагують CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Вихід: 79% проміжної сполуки 17 (температура плавлення 100°C).

с-2) Одержання проміжної сполуки 18

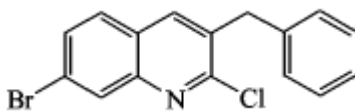


Проміжну сполуку 18 одержують відповідно до такої ж методики, як проміжну сполуку 17, але виходячи з проміжної сполуки 16. Вихід: 96% проміжної сполуки 18 (температура плавлення 96°C).

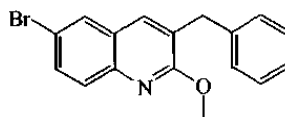
с-3) Одержання проміжної сполуки 19

Бензолпропаноїлхлорид (0,67 моль) додають по краплях при 5°C до суміші 4-бромбензоламіну (0,58 моль) та Et_3N (0,72 моль) у CH_2Cl_2 (1000 мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4 год, виливають у крижану воду та NH_4OH . Органічний шар промивають 1N HCl , потім 10% K_2CO_3 , сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють насухо. Вихід: 190 г проміжної сполуки 14.

b) Одержання проміжних сполук 15 та 16

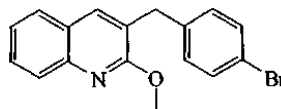


проміжна сполука 16



Суміш проміжної сполуки 11 (0,233 моль) у CH_3ONa (30%) у метанолі (222,32 мл) та метанолу (776 мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом ночі, потім виливають на лід та екстрагують CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: CH_2Cl_2 /циклогексан 20/80, а потім 100/0; 20-45 мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 25 г проміжної сполуки 19 (33%) (точка плавлення 84°C).

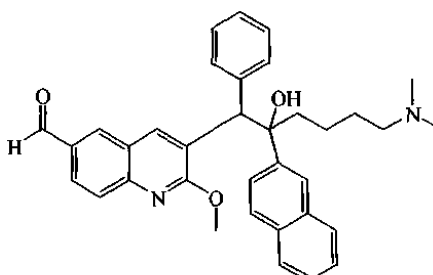
с-4) Одержання проміжної сполуки 20



Проміжну сполуку 20 одержують відповідно до такої ж методики, як проміжну сполуку 19. Вихід: 90%.

Приклад А6

Одержання проміжної сполуки 21

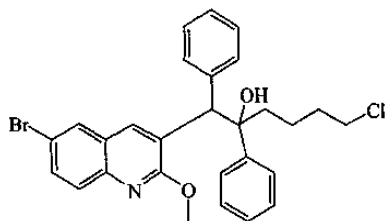


Проміжна сполука 21 (діа В)

n-BuLi (1,6 M в гексані, 4,4 мл, 0,00283 моль) додають по краплях при -70°C у потоці азоту до розчину кінцевої сполуки 18 (0,00283 моль) у THF (17 мл). Суміш перемішують протягом 1 год та 30 хв при -70°C , а потім додають N,N-диметилформамід (0,014 моль). Отриману суміш перемішують протягом 2 год при -70°C , а потім додають воду. Суміш екстрагують EtOAc. Органічний шар промивають водою, потім сольовим розчином та сушать над MgSO_4 , фільтрують та випарюють насухо. Залишок кристалізують з DIPE. Вихід: 0,82 г проміжної сполуки 21 (54%).

Приклад A7

а) Одержання проміжної сполуки 22

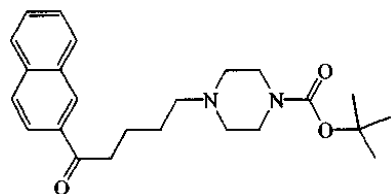


Проміжна сполука 22
(суміш діа А та діа В)

n-BuLi (38 мл, 0,03 моль, 2 еквіваленти) додають по краплях при -20°C до розчину діізопропіламіну (8,6 мл, 0,03 моль, 2 еквіваленти) у THF (30 мл) у потоці N_2 . Суміш перемішують при -20°C протягом 20 хв, а потім охолоджують до -70°C . Додають розчин проміжної сполуки 19 (10 г, 0,015 моль) у THF (30 мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 1 год, а потім додають розчин проміжної сполуки 2b (7,8 г, 0,019 моль, 1,3 еквіваленти) у THF. Суміш перемішують при -70°C протягом 1 год. Додають воду та суміш екстрагують EtOAc. Органічний шар відокремлюють, промивають сольовим розчином, сушать над MgSO_4 , фільтрують та розчинник випарюють. Залишок очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/EtOAc: 95/5; 20-45 мкм), одержуючи проміжну сполуку 22 (15,2 г, 95%) (суміш діа А та діа В).

Приклад A8

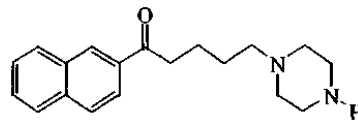
а) Одержання проміжної сполуки 23



Суміш проміжної сполуки 2 (0,00405 моль), N-(трет-бутоксикарбоніл)піперазину (0,0081 моль) та карбонату калію (0,012 моль) в ацетонітрилі (12 мл) перемішують при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 2 днів та потім охолоджують до кімнатної температури, фільтрують та розчинник випарюють. Залишок очищають за допомогою колоночної хроматографії на силіка-

гелі (елюент: гексан/EtOAc: від 5:1 до 1:1; 15-40 мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 0,76 г проміжної сполуки 23 (47%).

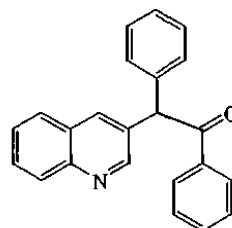
б) Одержання проміжної сполуки 24



Розчин проміжної сполуки 23 (0,00191 моль) та трифтороцтової кислоти (0,019 моль) у CH_2Cl_2 (6 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, потім виливають у воду. Гідроксид натрію (гранули) додають до одержання основного рН та суміш екстрагують CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлюють, промивають водою, сушать над MgSO_4 , фільтрують та розчинник випарюють. Вихід: 0,50 г проміжної сполуки 24 (88%).

Приклад A9

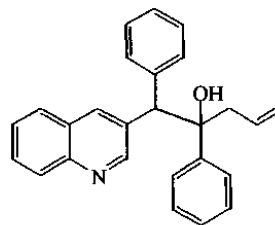
а) Одержання проміжної сполуки 25



Проміжна сполука 25

Суміш дезоксибензоїну (1 ммоль), 3-бромхіноліну (1 ммоль), XPHOS (0,08 ммоль), діацетату паладію (0,04 моль), карбонату цезію (2 ммоль) у ксилолі (4 мл) продувають N_2 та нагрівають при 145°C протягом 20 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та додають 2 мл H_2O та 10 мл CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлюють, сушать над MgSO_4 , фільтрують та розчинник випарюють. Залишок очищають за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою NH_4HCO_3 -буфером. Вихід: 87 мг (27%) проміжної сполуки 25.

б) Одержання проміжної сполуки 26



Проміжна сполука 26

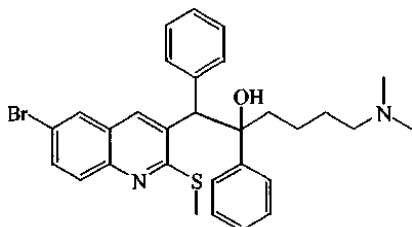
Проміжну сполуку 25 (0,269 ммоль) розчиняють у THF (3 мл), та додають розчин алілмагнійброміду (1 M в Et_2O , 1 ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 2 год при кімнатній температурі додають 3 мл насиченого розчину NH_4Cl та перемішування продовжують протягом 1 год. Суміш екстрагують CH_2Cl_2 ,

шари розділяють на естрелюті, та органічний шар концентрують у вакуумі. Залишок очищають за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою NH_4HCO_3 -буфером. Вихід: 25 мг (25%) проміжної сполуки 26.

В. Одержання кінцевих сполук

Приклад В1

Одержання сполук 1 та 2

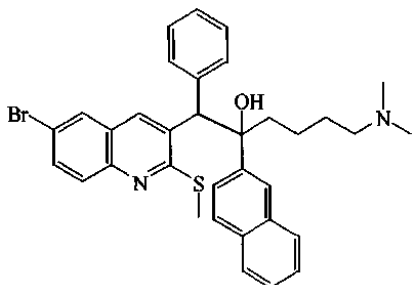


Сполука 1 (діа А)

Сполука 2 (діа В)

1,6 М н-BuLi у гексані (0,0035 моль) по краплях додають при -20°C до розчину N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (0,0035 моль) у THF (7 мл) у потоці N_2 . Суміш перемішують при -20°C протягом 20 хв, потім охолоджують до -70°C . Додають розчин проміжної сполуки 13 (0,003 моль) у THF (10 мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 1 год. Додають розчин 5-(диметиламіно)-1-феніл-1-пентанону (отриманого відповідно до А1Ас), (0,0035 моль) у THF (10 мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 3 год. Додають H_2O . Суміш екстрагують AtOAc . Органічний шар промивають насиченим NaCl , сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок (2 г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 94/6/0,3; 15-40 мкм). Збирають 2 фракції, та розчинник випарюють. Залишок 1 кристалізують з DIPE. Осад відфільтровують та сушать. Вихід: 2% сполуки 1 (діастереоізомер А). Залишок 2 кристалізують з DIPE. Осад відфільтровують та сушать. Вихід: 0,174 г сполуки 2 (11%) (діастереоізомер В).

Одержання сполук 3 та 4



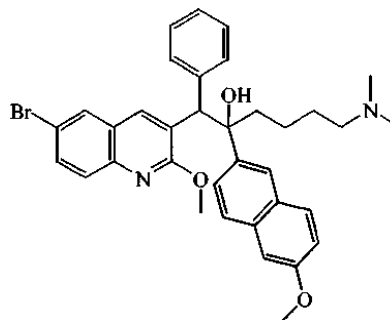
Сполука 3 (діа А)

Сполука 4 (діа В)

Ці сполуки (сполука 3, діастереоізомер А, та сполука 4, діастереоізомер В) одержують відповідно до В1, виходячи з проміжної сполуки 3а та проміжної сполуки 13.

Приклад В2а

Одержання сполук 5 та 6

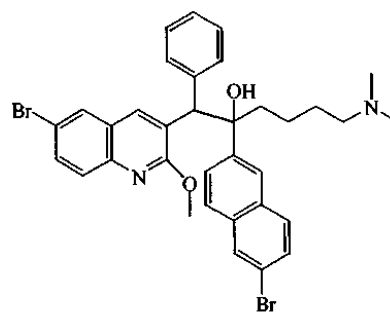


Сполука 5 (діа А)

Сполука 6 (діа В)

1,6 М н-BuLi у гексані (0,0073 моль) по краплях додають при -20°C до розчину N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (0,0073 моль) у THF (15 мл). Суміш перемішують при -20°C протягом 20 хв, потім охолоджують до -70°C . Додають розчин проміжної сполуки 19 (0,0061 моль) у THF (20 мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 1 год. Додають розчин проміжної сполуки 5 (0,0073 моль) у THF (20 мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 3 год, потім виливають на лід при -20°C та екстрагують EtOAc . Органічний шар промивають насиченим NaCl , сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок (4,6 г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0,3; 15-40 мкм). Збирають 2 фракції, та розчинник випарюють. Вихід залишків 1:0,95 г сполуки 5 (25%) (діастереоізомер А); (точка плавлення 96°C). Залишок 2 кристалізують з DIPE. Осад відфільтровують та сушать. Вихід: 0,44 г сполуки 6 (12%) (діастереоізомер В; точка плавлення 164°C).

Одержання сполук 7 та 8



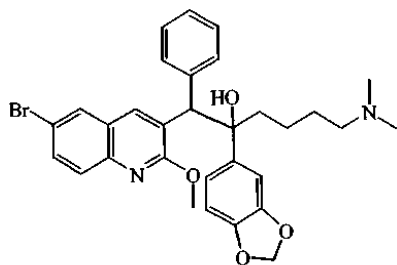
Сполука 7 (діа А)

Сполука 8 (діа В)

Ці сполуки (сполука 7, діастереоізомер А, та сполука 8, діастереоізомер В) одержують відповідно до такої ж методики, але виходячи з 6-бром-2-метокси-3-(фенілметил)хіноліну та 1-(6-бромнафталін-2-іл)-5-диметиламінопентан-1-ону (отриманого відповідно до А1Ас).

Приклад В2b

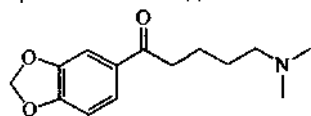
Одержання сполук 9 та 10



Сполука 9 (діа А)

Сполука 10 (діа В)

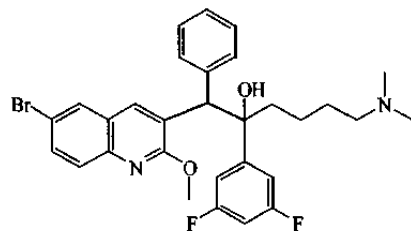
Проміжну сполуку 19 (0,0031 моль) у THF (10 мл) додають по краплях при -70°C до розчину N-(1-метилетил)-2-пропанаміну, літію (0,0035 моль) у THF (10 мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 1 год та 30 хв. Додають розчин



(0,0041 моль) (отриманий відповідно до А1Ас) у THF (12 мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 3 год, виливають у -30°C та екстрагують CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок (5 г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 93/7/0,5; 15-40 мкм). Збирають 2 фракції, та розчинник випарюють. Залишок 1 кристалізують з DIPE. Осад відфільтровують та сушать. Вихід: 0,084 г сполуки 9 (9%); (діастереоізомер А; точка плавлення 98°C). Залишок 2 кристалізують з DIPE. Осад відфільтровують та сушать. Вихід: 0,126 г сполуки 10 (14%); (діастереоізомер В; точка плавлення 110°C).

Приклад В2с

Одержання сполук 11 та 12



Сполука 11 (діа А)

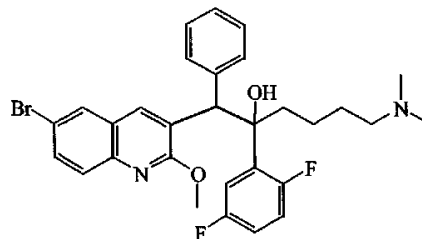
Сполука 12 (діа В)

1,6 М н-BuLi у гексані (0,0041 моль) по краплях додають при -20°C до розчину N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (0,0041 моль) у THF (8 мл) у потоці N_2 . Суміш перемішують при -20°C протягом 20 хв, потім охолоджують до -70°C . Додають розчин проміжної сполуки 19 (0,0034 моль) у THF (12 мл). Суміш перемішують при -70°C

протягом 1 год. Додають розчин 1-(3,5-дифторфеніл)-5-диметиламінопентан-1-ону (0,0041 моль) (отриманий відповідно до А1Ас) у THF (10 мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 4 год. Додають H_2O . Суміш екстрагують EtOAc. Органічний шар промивають насиченим NaCl, сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок (2,1 г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 94/6/0,5; 15-40 мкм). Збирають 2 фракції, та розчинник випарюють. Залишок 1 кристалізують з DIPE. Осад відфільтровують та сушать. Вихід: 0,17 г сполуки 11 (9%) (діастереоізомер А; точка плавлення 157°C). Залишок 2 кристалізують з DIPE. Осад відфільтровують та сушать. Вихід: 0,21 г сполуки 12 (11%) (діастереоізомер В; точка плавлення 175°C).

Приклад В2d

Одержання сполук 13 та 14



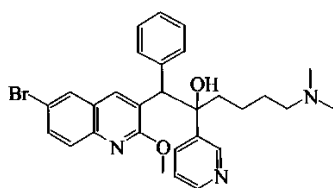
Сполука 13 (діа А)

Сполука 14 (діа В)

1,6 М н-BuLi у гексані (0,0041 моль) по краплях додають при -20°C до розчину N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (0,0041 моль) у THF (8 мл) у потоці N_2 . Суміш перемішують при -20°C протягом 20 хв, потім охолоджують до -70°C . Додають розчин проміжної сполуки 19 (0,0034 моль) у THF (12 мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 1 год. Додають розчин 1-(2,5-дифторфеніл)-5-диметиламінопентан-1-ону (0,0041 моль) (отриманий відповідно до А1Ас) у THF (10 мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 4 год. Додають H_2O . Суміш екстрагують EtOAc. Органічний шар промивають насиченим NaCl, сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок (2,2 г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,5; 15-40 мкм). Збирають 2 фракції, та розчинник випарюють. Залишок 1 кристалізують з DIPE. Осад відфільтровують та сушать. Вихід: 0,13 г сполуки 13 (7%) (діастереоізомер А; точка плавлення 166°C). Залишок 2 кристалізують з DIPE. Осад відфільтровують та сушать. Вихід: 0,15 г сполуки 14 (8%) (діастереоізомер В; точка плавлення 157°C).

Приклад В2е

Одержання сполук 15 та 16



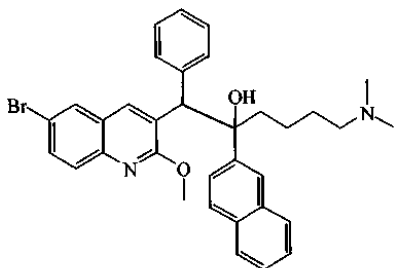
Сполука 15 (діа А)

Сполука 16 (діа В)

1,6 М н-BuLi у гексані (0,0072 моль) по краплях додають при -20°C до розчину N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (0,0072 моль) у THF (20 мл) у потоці N_2 . Суміш перемішують при -20°C протягом 20 хв, потім охолоджують до -70°C . Додають розчин проміжної сполуки 19 (0,0066 моль) у THF (21 мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 1 год та 30 хв. Додають розчин 5-диметиламіно-1-піридин-3-ілпентан-1-ону (отриманий відповідно до А1Ас) (0,0092 моль) у THF (20 мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 3 год. Додають H_2O при -30°C . Суміш екстрагують діетиловим ефіром. Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок (3,4 г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 92/8/0,5; 15-40 мкм). Збирають 2 фракції, та розчинник випарюють. Фракцію 1 кристалізують з DIPE. Осад відфільтровують та сушать. Вихід: 0,065 г сполуки 15 (3%) (діастереоізомер А; точка плавлення 150°C). Фракцію 2 кристалізують з DIPE. Осад відфільтровують та сушать. Вихід: 0,062 г сполуки 16 (3%) (діастереоізомер В; точка плавлення 98°C).

Приклад В2f

Одержання сполук 17 та 18



Сполука 17 (діа А)

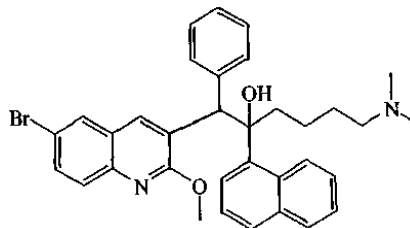
Сполука 18 (діа В)

1,6 М н-BuLi у гексані (0,0073 моль) додають при -20°C до суміші N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (0,0073 моль) у THF (10 мл) у потоці N_2 . Суміш перемішують протягом 20 хв, потім охолоджують до -70°C . Повільно додають розчин проміжної сполуки 19 (0,006 моль) у THF (10 мл). Суміш перемішують протягом 1 год та 30 хв. Додають розчин проміжної сполуки 3а (0,0091 моль) у THF (10 мл). Суміш перемішують протягом 1 год 30 хв. Додають H_2O . Суміш екстрагують EtOAc. Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок (4,1 г) очищають за допомогою колоно-

чної хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{iPrOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 90/10/0,5; 15-40 мкм). Бажані фракції збирають та розчинник випарюють. Фракцію 1 кристалізують з iPrOH/DIPE. Осад відфільтровують та сушать. Вихід: 0,214 г сполуки 17 (діастереоізомер А; точка плавлення 170°C). Фракцію 2 кристалізують з iPrOH/DIPE. Осад відфільтровують та сушать. Вихід: 0,039 г сполуки 18 (діастереоізомер В; точка плавлення 145°C).

Приклад В2g

Одержання сполуки 19

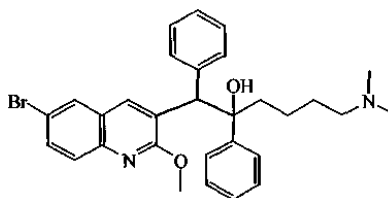


Сполука 19 (діа А)

1,6 М н-BuLi у гексані (0,0023 моль) додають при -20°C до розчину N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (0,0023 моль) у THF (6 мл) у потоці N_2 . Суміш перемішують протягом 20 хв, потім охолоджують до -70°C . Додають розчин проміжної сполуки 19 (0,002 моль) у THF (2 мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 1 год та 30 хв. Додають розчин 5-диметиламіно-1-нафталін-1-ілпентан-1-ону (0,0024 моль) (отриманий відповідно до методики А1Ас) у THF (2 мл). Суміш перемішують протягом 1 год 30 хв. Додають H_2O . Суміш екстрагують EtOAc. Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: CH_2Cl_2 100; 15-40 мкм). Першу бажану фракцію та розчинник випарюють. Залишок додатково очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,1; 15-40 мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 0,029 г сполуки 19 (діастереоізомер А).

Приклад В2h

Одержання сполук 20 та 21



Сполука 20 (діа А)

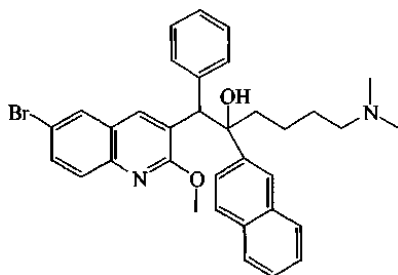
Сполука 21 (діа В)

1,6 М н-BuLi у гексані (0,0547 моль) додають по краплях при -78°C у потоці N_2 до суміші N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (0,0547 моль) у THF (70 мл). Температуру суміші доводять до 0°C та потім охолоджують до -78°C . Додають розчин

проміжної сполуки 19 (0,0365 моль) у THF (70 мл). Суміш перемішують при -78°C протягом 1 год. Додають розчин 5-диметиламіно-1-фенілпентан-1-ону (0,043 моль) (отриманого відповідно до A1Ac) у THF (70 мл). Температуру суміші доводять до -30°C при перемішуванні, потім виливають у крижану воду та екстрагують EtOAc. Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок (22,4 г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0,1; 15-40 мкм). Дві чисті фракції збирають та їх розчинники випарюють. Фракцію 1 кристалізують з DIPE. Осад відфільтровують та сушать. Вихід: 0,56 г сполуки 20 (5%) (діастереоізомер А). Фракцію 2 кристалізують із діетилового ефіру. Осад відфільтровують та сушать. Вихід: 1,2 г сполуки 21 (9,7%)(діастереоізомер В).

Приклад В2і

Одержання сполук 22, 23, 24 та 25



Сполука 22 (діа В1)

Сполука 23 (діа В2)

Сполука 24 (діа А1)

Сполука 25 (діа А2)

1,6 М н-BuLi у гексані (0,0117 моль) додають по краплях при -20°C до розчину N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (0,0117 моль) у THF (100 мл) у потоці N_2 . Суміш перемішують при -20°C протягом 20 хв, потім охолоджують до -70°C . Додають розчин проміжної сполуки 19 (0,0097 моль) у THF (30 мл). Суміш перемішують протягом 1 год. Додають розчин проміжної сполуки 3а (0,0117 моль) у THF (30 мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 3 год, потім температуру доводять до -20°C , виливають у H_2O та екстрагують EtOAc. Органічний шар промивають NaCl, сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок (6,5 г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0,4; 15-40 мкм). Дві фракції збирають та розчинник випарюють.

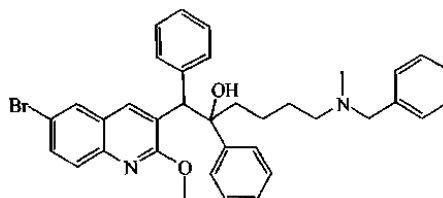
Фракцію 1 додатково очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: гептан/EtOH/триетиламін 97/3/0,1; 20 мкм). Дві фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 0,13 г сполуки 24 (11%) (точка плавлення 101°C) та 0,13 г сполуки 25 (11%) (точка плавлення 96°C).

Фракцію 2 додатково очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: гептан/EtOH/триетиламін 99/1/0,1; 20 мкм).

Дві фракції збирають та розчинник випарюють. Залишок 1 кристалізують з DIPE. Осад відфільтровують та сушать. Вихід: 0,156 г сполуки 22 (7%); (точка плавлення 166°C). Залишок 2 кристалізують з DIPE. Осад відфільтровують та сушать. Вихід: 0,15 г сполуки 23 (7%); (точка плавлення 169°C).

Приклад В2j

Одержання сполук 60 та 61



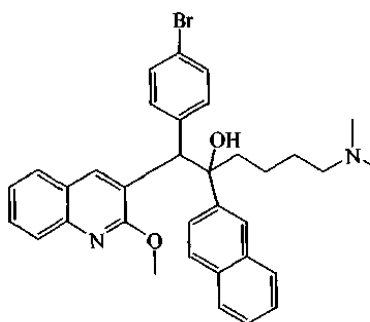
Сполука 60 (діа А)

Сполука 61 (діа В)

н-BuLi (0,0103 моль) додають по краплях при -20°C до розчину діізопропіламіну (0,0103 моль) у THF (20 мл) у потоці N_2 . Суміш перемішують при -20°C протягом 20 хв, потім охолоджують до -70°C . Додають розчин проміжної сполуки 19 (0,00859 моль) у THF (28 мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 1 год, а потім додають розчин проміжної сполуки 3с (0,0103 моль) у THF (29 мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 2 год. Додають воду та суміш екстрагують EtOAc. Органічний шар відокремлюють, промивають сольовим розчином, сушать над MgSO_4 , фільтрують та розчинник випарюють. Залишок (6 г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан/EtOAc: 65/35; 15-40 мкм). Дві фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 0,55 г сполуки 60 (11%) (фракція 1, діа А) та 0,71 г сполуки 61 (14%) (фракція 2, діа В).

Приклад В2k

Одержання сполук 62, 63, 64, 65 та 66



Сполука 62 (суміш діа А та діа В)

Сполука 63 (діа А1)

Сполука 64 (діа А2)

Сполука 65 (діа В1)

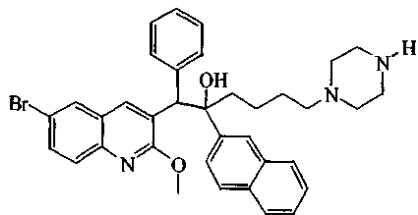
Сполука 66 (діа В2)

Розчин проміжної сполуки 20 (0,00661 моль) у THF (20 мл) додають до розчину діізопропіламіду літію (комерційно доступний, 2 М в THF/гептані, 0,00793 моль) у THF (27 мл) при -70°C . Суміш перемішують при -70°C протягом 2 год. Додають розчин проміжної сполуки 3а (0,00661 моль) у THF (20 мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 3 год. Додають воду та суміш екстрагують EtOAc. Органічний шар відокремлюють, промивають сольовим розчином, сушать над MgSO_4 , фільтрують та розчинник випарюють. Залишок очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$: 50/1; 15-40 мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: Сполука 62 (суміш діа А та діа В) (30%).

Фракцію попередньо одержаної сполуки 62 очищають за допомогою хіральної хроматографії на силікагелі (суперкритична рідинна хроматографія, Chiralpack AD, елюент: CO_2/MeOH : 80/20). Збирають 2 фракції та розчинник випарюють, одержуючи сполуку 63 (A1, 5%), сполуку 64 (A2, 4%), сполуку 65 (B1, 5%) та сполуку 66 (B2, 5%).

Приклад B21

Одержання сполук 106 та 107



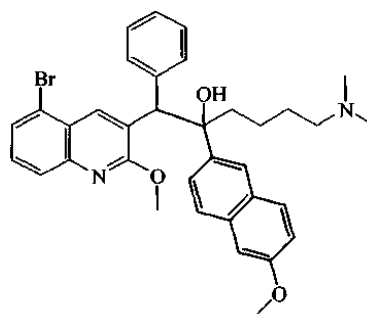
Сполука 106 (діа А)

Сполука 107 (діа В)

Розчин проміжної сполуки 19 (0,00169 моль) у THF (5 мл) додають до розчину діізопропіламіду літію (комерційно доступний, 2 М в THF/гептані, 0,00202 моль) у THF (7 мл) при -70°C . Суміш перемішують при -70°C протягом 2 год. Додають розчин проміжної сполуки 24 (0,00169 моль) у THF (5 мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 3 год. Додають воду та суміш екстрагують EtOAc. Органічний шар відокремлюють, промивають сольовим розчином, сушать над MgSO_4 , фільтрують та розчинник випарюють. Залишок очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 90/10/0,1; 15-40 мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 0,055 г суміші діа А та діа В (5%). Суміш очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (Sunfire C18- 5 мкм, $\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{HCO}_3$ водн. 0,5%: 80/20). Дві фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 0,008 г сполуки 106 (1%) (фракція 1, діа А) та 0,01 г сполуки 107 (1%) (фракція 2, діа В).

Приклад B3а

Одержання сполук 26 та 27



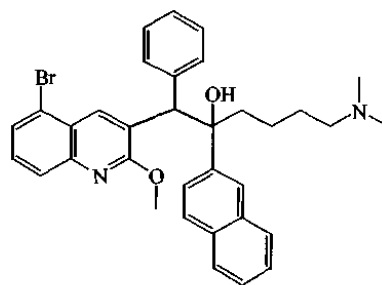
Сполука 26 (діа А)

Сполука 27 (діа В)

$n\text{-BuLi}$ 1,6 М в гексані (0,0073 моль) додають по краплях при -20°C до розчину N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (0,0073 моль) у THF (15 мл) у потоці N_2 . Суміш перемішують при -20°C протягом 20 хв, потім охолоджують до -70°C . Додають розчин проміжної сполуки 17 (0,0061 моль) у THF (20 мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 1 год. Додають розчин проміжної сполуки 5 (0,0073 моль) у THF (20 мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 3 год. Додають H_2O . Суміш екстрагують EtOAc. Органічний шар промивають насиченим NaCl, сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок (3,6 г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0,4; 15-40 мкм). Дві фракції збирають та розчинник випарюють. Залишок 1 кристалізують з DIPE. Осад відфільтровують та сушать. Вихід: 0,33 г сполуки 26 (діастереоізомер А; точка плавлення 164°C). Залишок 2 кристалізують з DIPE. Осад відфільтровують та сушать. Вихід: 1,35 г сполуки 27 (діастереоізомер В; точка плавлення 180°C).

Приклад B3b

Одержання сполук 28 та 29



Сполука 28 (діа А)

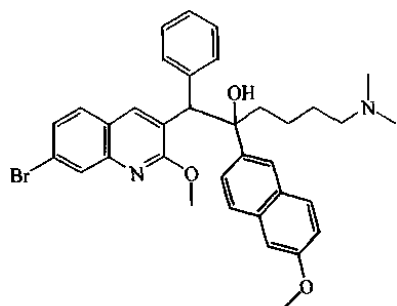
Сполука 29 (діа В)

$n\text{-BuLi}$ 1,6 М в гексані (0,0036 моль) додають по краплях при -20°C до розчину N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (0,0036 моль) у THF (7 мл) у потоці N_2 . Суміш перемішують при -20°C протягом 20 хв, потім охолоджують до -70°C . Додають розчин проміжної сполуки 17 (0,003 моль) у THF (10 мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 1 год. Додають розчин проміжної сполу-

ки 3а (0,0036 моль) у THF (10 мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 4 год. Додають H_2O . Суміш екстрагують EtOAc. Органічний шар промивають H_2O , потім насичений NaCl, сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок (2 г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 94/6/0,3; 15-40 мкм). Дві фракції збирають та розчинник випарюють. Залишок 1 кристалізують з DIPE. Осад відфільтровують та сушать при 65°C у вакуумі. Вихід: 0,091 г сполуки 28 (5%) (діастереоізомер А; точка плавлення 170°C). Залишок 2 кристалізують з DIPE. Осад відфільтровують та сушать. Вихід: 0,11 г сполуки 29 (діастереоізомер В; точка плавлення 173°C).

Приклад В4а

Одержання сполук 30 та 31



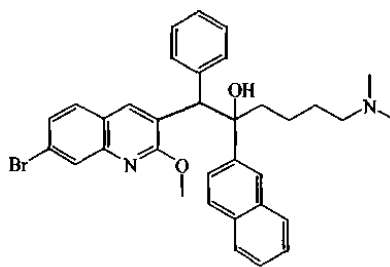
Сполука 30 (діа А)

Сполука 31 (діа В)

$n\text{-BuLi}$ 1,6 М в гексані (0,0073 моль) додають по краплях при -20°C до розчину N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (0,0073 моль) у THF (15 мл) у потоці N_2 . Суміш перемішують при -20°C протягом 20 хв, потім охолоджують до -70°C . Додають розчин проміжної сполуки 18 (0,0061 моль) у THF (20 мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 1 год. Додають розчин проміжної сполуки 5 (0,0073 моль) у THF (20 мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 3 год. Додають H_2O . Суміш екстрагують EtOAc. Органічний шар промивають насиченим NaCl, сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок (3,9 г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 94/6/0,4; 15-40 мкм). Дві фракції збирають та розчинник випарюють. Залишок 1 кристалізують з DIPE. Осад відфільтровують та сушать. Вихід: 0,52 г сполуки 30 (14%) (діастереоізомер А; точка плавлення 160°C). Залишок 2 кристалізують з DIPE. Осад відфільтровують та сушать. Вихід: 0,24 г сполуки 31 (7%) (діастереоізомер В; точка плавлення 174°C).

Приклад В4b

Одержання сполук 32 та 33



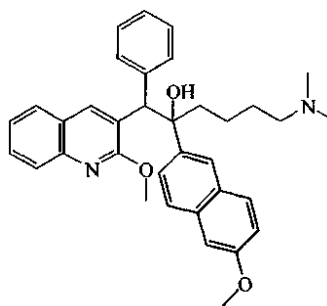
Сполука 32 (діа А)

Сполука 33 (діа В)

$n\text{-BuLi}$ 1,6 М в гексані (0,0036 моль) додають по краплях при -20°C до розчину N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (0,0036 моль) у THF (7 мл) у потоці N_2 . Суміш перемішують при -20°C протягом 20 хв, потім охолоджують до -70°C . Додають розчин проміжної сполуки 18 (0,003 моль) у THF (10 мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 1 год. Додають розчин проміжної сполуки 3а (0,0036 моль) у THF (10 мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 4 год. Додають H_2O . Суміш екстрагують EtOAc. Органічний шар промивають H_2O , потім насичений NaCl, сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок (2,1 г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,2; 15-40 мкм). Дві фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 0,18 г сполуки 32 (10%) (діастереоізомер А). Фракцію 2 кристалізують з DIPE. Осад відфільтровують та сушать при 65°C у вакуумі. Вихід: 0,2 г сполуки 33 (11%) (діастереоізомер В; точка плавлення 198°C).

Приклад В5а

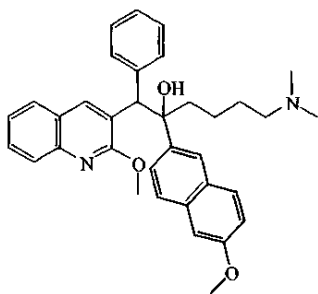
Одержання сполуки 34



Сполука 34 (діа В)

Суміш сполуки 6 (0,0002 моль), $\text{HCO}_2^-\text{NH}_4^+$ (0,0012 моль) та Pd/C (0,15 г) у метанолі (3 мл) перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 30 хв, потім охолоджують до кімнатної температури, фільтрують та промивають CH_2Cl_2 . Фільтрат промивають H_2O , потім насичений NaCl. Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок кристалізують з DIPE. Осад відфільтровують та сушать. Цю фракцію сушать при 60°C у вакуумі. Вихід: 0,054 г сполуки 34 (42%) (діастереоізомер В; точка плавлення 179°C).

Одержання сполуки 35

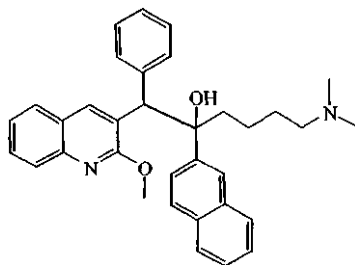


Сполука 35 (діа А)

Сполуку 35 (діастереоізомер А) одержують відповідно до такої ж методики, але виходячи зі сполуки 5.

Приклад В5b

Одержання сполуки 36

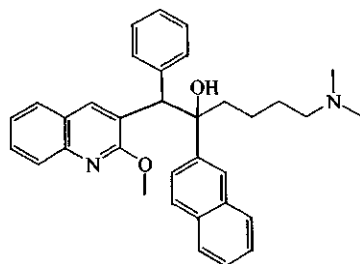


Сполука 36 (діа А)

Суміш сполуки 17 (0,0001 моль), $\text{HCO}_2^-\text{NH}_4^+$ (0,0008 моль) та Pd/C (0,1 г) у метанолі (3 мл) перемішують та кип'ять зі зворотним холодильником протягом 1 год, потім охолоджують до кімнатної температури та фільтрують через целіт. Целіт промивають CH_2Cl_2 . Органічний шар промивають H_2O , потім насичений NaCl , сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок (0,11 г) очищують за допомогою колоночної хроматографії на кремнієлі (градієнт елюента: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,1 до 90/10/1; 3,5 мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 0,037 г сполуки 36 (43%) (діастереоізомер А; точка плавлення 105°C).

Приклад В5с

Одержання сполуки 37

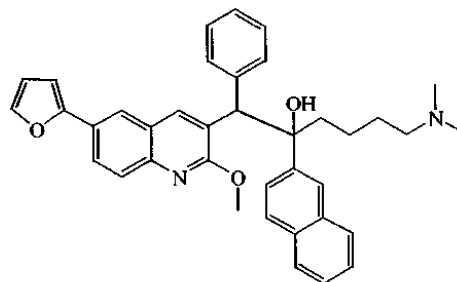


Сполука 37 (діа В)

Суміш сполуки 33 (0,0001 моль), $\text{HCO}_2^-\text{NH}_4^+$ (0,0008 моль) та Pd/C (0,1 г) у метанолі (3 мл) перемішують при 65°C протягом 1 год, потім охолоджують до кімнатної температури та фільтрують через целіт. Целіт промивають EtOAc . Органічний шар промивають H_2O , потім насичений NaCl , сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Вихід: 0,071 г сполуки 37 (83%) (діастереоізомер В).

Приклад В6

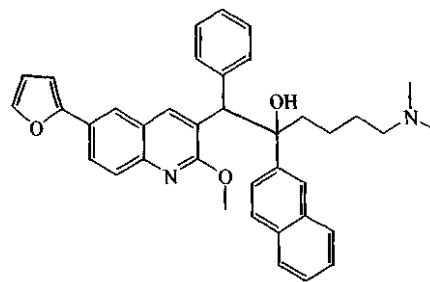
Одержання сполуки 38



Сполука 38 (діа В)

Суміш сполуки 18 (0,0003 моль), 2-фуранілборної кислоти (0,0005 моль) та $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,0003 моль) у DMF (4 мл), метанолі (2 мл) та 2 М K_2CO_3 (0,34 мл) перемішують у мікрохвильовій печі при 65°C протягом 15 хв ($P=300$ Вт), потім охолоджують до кімнатної температури, виливають у H_2O та екстрагують CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок очищують за допомогою колоночної хроматографії на сілікагелі (градієнт елюента: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,2 до 90/10/1; 5 мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Залишок кристалізують з DIPE . Осад відфільтровують та сушать. Вихід: 0,05 г сполуки 38 (26%) (діастереоізомер В; точка плавлення 182°C).

Одержання сполуки 39

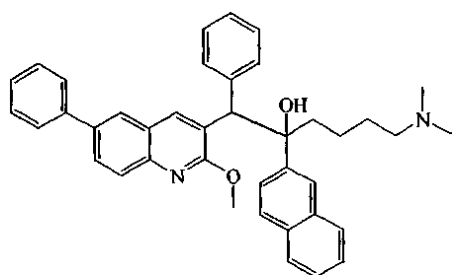


Сполука 39 (діа А)

Сполуку 39 (діастереоізомер А) одержують відповідно до такої ж методики, але виходячи зі сполуки 17.

Приклад В7

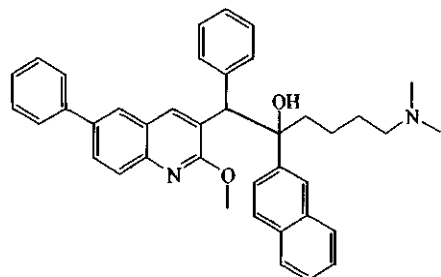
Одержання сполуки 40



Сполука 40 (діа А)

Суміш сполуки 17 (0,0003 моль), фенілборної кислоти (0,0005 моль) та $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,04 г) у DME (4 мл), K_2CO_3 (0,34 мл) та метанолу (2 мл) перемішують у мікрохвильовій печі ($P=300$ Вт) при 65°C протягом 15 хв, потім охолоджують до кімнатної температури. Додають H_2O , потім CH_2Cl_2 . Суміш фільтрують. Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок очищають за допомогою колоночної хроматографії на кромасилі (градієнт елюента: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,2 до 90/10/1; 5 мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Цю фракцію сушать при 58°C у вакуумі. Вихід: 0,1 г сполуки 40 (діастереоізомер А).

Одержання сполуки 41

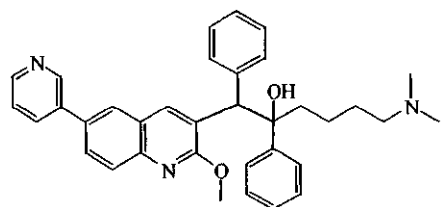


Сполука 41 (діа В)

Сполуку 41 (діастереоізомер В) одержують відповідно до такої ж методики, але виходячи зі сполуки 18.

Приклад В8

Одержання сполуки 42

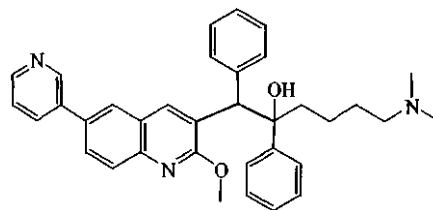


Сполука 42 (діа В)

Суміш сполуки 21 (0,0003 моль), 3-(1,3,2-діоксборинан-2-іл)піридину (0,0005 моль) та $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,00003 моль) у DME (4 мл), метанолу (2 мл) та K_2CO_3 (0,38 мл) перемішують у мікрохвильовій печі при 75°C протягом 10 хв ($P=300$ Вт), потім охолоджують до кімнатної температури.

ри, виливають у H_2O , екстрагують CH_2Cl_2 та фільтрують. Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок (0,17 г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на кромасилі (градієнт елюента: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,2 до 90/10/1; 3,5 мкм). Дві фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 0,073 г сполуки 42 (37%) (діастереоізомер В; точка плавлення 203°C).

Одержання сполуки 43

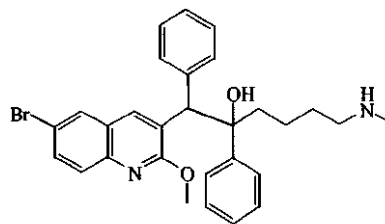


Сполука 43 (діа А)

Сполуку 43 (діастереоізомер А) одержують відповідно до такої ж методики, але виходячи зі сполуки 20.

Приклад В9

Одержання сполуки 53

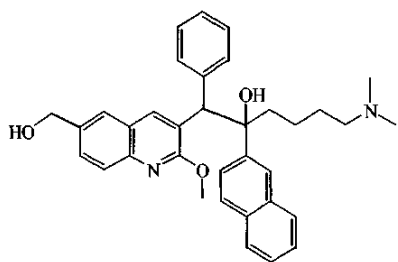


Сполука 53 (діа А)

1-хлоретилхлорформіат (0,00108 моль) додають при кімнатній температурі до суміші сполуки 60 (0,0009 моль) у 1,2-дихлоретані (10 мл). Суміш перемішують при 80°C протягом 1 год. Розчинник випарюють. До залишку додають MeOH (10 мл), та суміш перемішують та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 год. Розчинник випарюють. Залишок (2,8 г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,5 до 85/15/1,5; кромасил 5 мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 0,21 г сполуки 53 (45%) (діа А, точка плавлення 121°C).

Приклад В10

Одержання сполуки 55

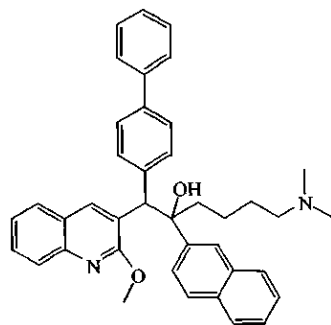


Сполука 55 (діа В)

Боргідрид натрію (0,00038 моль) додають при 5°C до розчину проміжної сполуки 21 (0,00038 моль) у MeOH (2 мл) та THF (2 мл). Суміш перемішують протягом 2 год при 5°C. Потім додають воду та суміш екстрагують EtOAc. Органічний шар промивають водою, потім сольовим розчином та потім сушать над MgSO_4 , фільтрують та випарюють насухо. Залишок (0,2 г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0,4 до 88/12/1,2; кромасил Si 5 мкм). Чисті фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 0,095 г сполуки 55 (47%, точка плавлення 174°C).

Приклад ВІ

Одержання сполук 56 та 57



Сполука 56 (діа А)

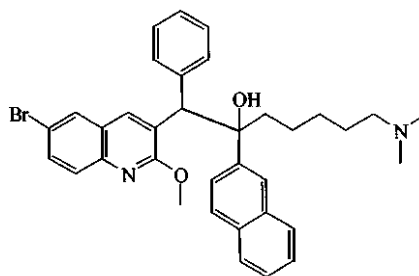
Сполука 57 (діа В)

Суміш сполуки 62 (суміш діа А та В) (0,00103 моль), фенілборної кислоти (0,00154 моль) та $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,00005 моль) у диметоксіетані (1,5 мл), MeOH (1,5 мл) та Na_2CO_3 2 М (0,77 мл) перемішують у мікрохвильовій печі при 90°C 2 рази по 9 хв ($P=300$ Вт). Суміш потім охолоджують до кімнатної температури та виливають у H_2O . Додають CH_2Cl_2 та суміш фільтрують через невелику прокладку целіту. Фільтрат видаляють, та органічний шар сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$: 5:1; 15-40 мкм). Дві фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 30% сполуки 56 та 28% сполуки 57.

Фракцію сполуки 57 відокремлюють за допомогою хіральної колоночної хроматографії на силікагелі (SFC, chiralpack AD: елюент: CO_2/MeOH : 80/20). Дві фракції збирають та розчинник випарюють для одержання сполуки 175 (В1, 10%) та сполуки 176 (В2, 10%).

Приклад В12

Одержання сполук 58 та 59



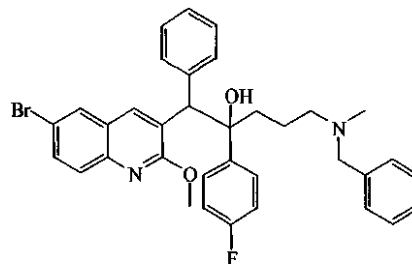
Сполука 58 (діа А)

Сполука 59 (діа В)

$n\text{-BuLi}$ (4,86 моль) додають по краплях при -20°C до розчину діізопропіламіну (4,86 моль) у THF (10 мл) у потоці N_2 . Суміш перемішують при -20°C протягом 20 хв, а потім охолоджують до -70°C. Додають розчин проміжної сполуки 19 (0,00405 моль) у THF (11 мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 1 год та потім додають розчин проміжної сполуки 3b у THF (10 мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 30 хв. Додають воду та суміш екстрагують EtOAc. Органічний шар відокремлюють, промивають сольовим розчином, сушать над MgSO_4 , фільтрують та розчинник випарюють. Залишок (2,7 г) очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 92/8/0,2, SiO_2 15-40 мкм, потім $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 94/6/0,3 кромасил Si 10 мкм). Дві фракції збирають та розчинник випарюють. Вихід: 0,25 г сполуки 58 (10%) (фракція 1, діа А) та 0,19 г фракції 2 (8%) (діа В). Фракцію 2 кристалізують з DIPE. Вихід: 0,09 г сполуки 59 (4%) (діа В; точка плавлення 132°C).

Приклад В13а

Одержання сполуки 67



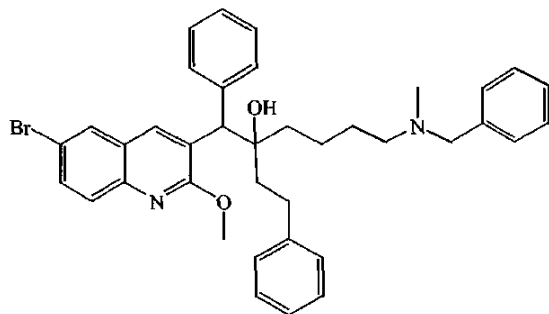
Сполука 67 (суміш діа А та діа В)

Розчин проміжної сполуки 19 (4,54 г, 0,0138 моль) у THF (30 мл) повільно додають при -70°C у потоці N_2 до розчину діізопропіламіді літію (12,7 мл, 0,0166 моль) у THF (19 мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 90 хв. Повільно додають розчин проміжної сполуки 3d (0,0166 моль) у THF (45 мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 3 год, гідролізують при -30°C із крижаною водою та екстрагують EtOAc. Органічний шар відокремлюють, сушать над MgSO_4 , фільтрують та розчинник випарюють. Залишок (9 г)

очищують за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$; 94/1; 15-40 мкм). Збирають чисті фракції, та розчинник випарюють. Вихід: 4,9 г сполуки 67 (60%) (суміш діастереоізомерів А та В).

Приклад В13b

Одержання сполуки 54

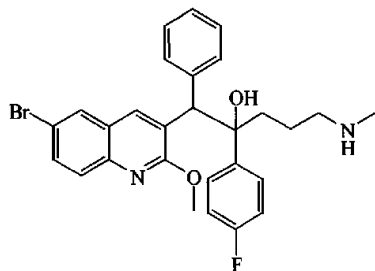


Сполука 54 (суміш діа А та діа В)

$n\text{-BuLi}$ (15,6 мл, 0,025 моль, 1,2 еквів.) додають по краплях при -20°C до розчину діізопропіламіну (3,5 мл, 0,025 моль, 1,2 еквів.) у THF (40 мл) у потоці N_2 . Суміш перемішують при -20°C протягом 20 хв, а потім охолоджують до -70°C . Додають розчин проміжної сполуки 19 (6,8 г, 0,021 моль) у THF (70 мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 2 год та потім додають розчин проміжної сполуки 8 (7,86 г, 0,025 моль, 1,2 еквів.) у THF (70 мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 2 год. Додають воду та суміш екстрагують EtOAc. Органічний шар відокремлюють, промивають сольовим розчином, сушать над MgSO_4 , фільтрують та розчинник випарюють. Залишок (21 г) очищують за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{ізопропанол}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,1; 15-40 мкм) для одержання сполуки 54 (2,5 г) (суміш діа А та діа В).

Приклад В14a

Одержання сполук 68 та 69



Сполука 68 (діа А)

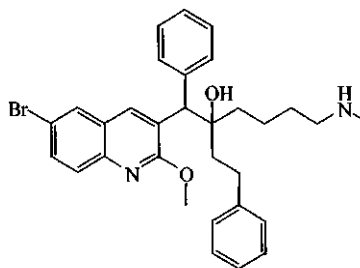
Сполука 69 (діа В)

1-хлоретилхлорформіат (0,86 мл, 0,008 моль) додають при кімнатній температурі до розчину сполуки 67 (4,9 г, 0,008 моль) у дихлоретані (58 мл). Суміш перемішують при 80°C протягом 1 год, потім доводять до кімнатної температури та випарюють насухо. Додають метанол (58 мл). Суміш перемішують та кип'ять зворотним

холодильником протягом 30 хв, потім доводять до кімнатної температури та випарюють насухо. Залишок (4,5 г) очищують за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$; 97/3/0,5 15-40 мкм). Дві фракції збирають та розчинник випарюють. Кожну фракцію кристалізують із діізопропілового/діетилового ефіру. Вихід: 0,72 г сполуки 68 у вигляді білої твердої речовини (18%) (діастереоізомер А, точка плавлення 188°C) та 1,1 г сполуки 69 у вигляді білої твердої речовини (27%) (діастереоізомер В, точка плавлення 204°C)

Приклад В14b

Одержання сполук 70 та 71



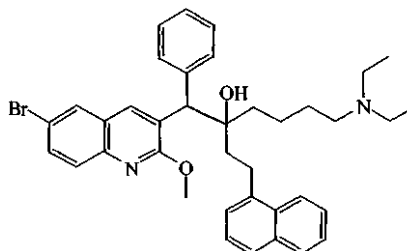
Сполука 70 (діа А)

Сполука 71 (діа В)

1-хлоретилхлорформіат (0,42 мл, 0,0039 моль, 1 еквів.) додають при кімнатній температурі до розчину сполуки 54 (2,5 г, 0,0039 моль) у 1,2-дихлоретані (29 мл). Суміш перемішують при 80°C протягом 1 год, та потім розчинник випарюють. Додають MeOH (29 мл) та суміш кип'ять зворотним холодильником протягом 1 год. Розчинник випарюють. Залишок (4,6 г) очищують за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$; 93/7/0,5; кромасил 5 мкм) для одержання двох фракцій. Вихід: 0,22 г сполуки 70 (11%) (фракція 1, діа А) та 0,18 г сполуки 71 (9%) (фракція 2, діа В).

Приклад В15

Одержання сполук 72 та 73



Сполука 72 (діа А)

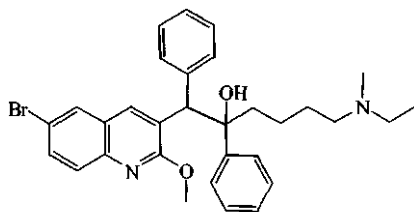
Сполука 73 (діа В)

$n\text{-BuLi}$ 1,6 М в гексані (0,0034 моль) додають по краплях при -20°C до розчину діізопропіламіну (0,034 моль) у THF (7 мл) у потоці N_2 . Суміш охолоджують до -70°C . Додають розчин проміжної сполуки 19 (0,0028 моль) у THF (10 мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 1 год 30 хв. Додають розчин проміжної сполуки 9 (0,0034 моль)

у THF (11 мл). Суміш перемішують при -70°C протягом 3 год, потім виливають на лід при -30°C та екстрагують EtOAc. Органічний шар промивають насиченим NaCl, сушать (MgSO_4), фільтрують та розчинник випарюють. Залишок очищають за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,2, 15-40 мкм). Дві фракції збирають та розчинник випарюють. Кожну фракцію кристалізують окремо з DIPE. Осад відфільтровують та сушать. Вихід: 0,2 г сполуки 72 (11%) (фракція 1, діа А, точка плавлення 138°C) та 0,07 г сполуки 73 (4%) (фракція 2, діа В, точка плавлення 116°C).

Приклад В16

Одержання сполук 179 та 180



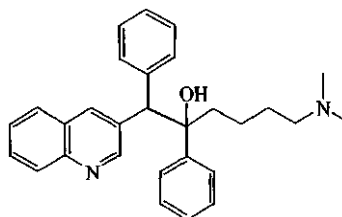
Сполука 179 (діа А)

Сполука 180 (діа В)

Суміш проміжної сполуки 22 (0,5 г, 9,5 ммоль) та N-метилетиламіну (0,41 мл, 48 ммоль, 5 еквів.) нагрівають до 135°C у мікрохвильовій печі (Biotage Initiator 60 exp) протягом 12 хв. Суміш охолоджують до кімнатної температури, додають воду. Екстрагують EtOAc з наступним очищенням за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,1, кромасил 5 мкм: 95/5; 10 мкм). Одержують дві фракції: F1: 0,06 г сполуки 179 (діа А (11%)) та F2: 0,09 г сполуки 180 (діа В) (16%).

Приклад В17

Одержання сполук 181 та 182



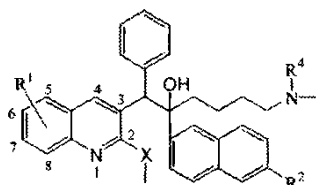
Сполука 181 (діа А)

Сполука 182 (діа В)

Суміш проміжної сполуки 26 (0,068 ммоль), диметиламіну (0,069 ммоль), $\text{Rh}(\text{cod})_2\text{BF}_4$ (0,005 ммоль), $\text{Ir}(\text{cod})_2\text{BF}_4$ (0,01 ммоль), ксантофосу (0,02 ммоль) у THF (15 мл) та MeOH (15 мл) в атмосфері CO (7 атм) та H_2 (33 атм) нагрівають в автоклаві при 100°C протягом 48 год. Після охолодження реакційну суміш концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють у CH_2Cl_2 , та розчин фільтрують через колонку Silica SCX (IST 530-0100-C), щоб утримати сполуку. Колонку промивають $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 90/10, та продукт вивільняють $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NH}_3$ у MeOH: 70/30. Розчин концентрують у вакуумі та очищають за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою з буфером NH_4HCO_3 . Вихід: 2 ізомери сполука 181 (діа А) та сполука 182 (діа В).

У таблицях 1-8 наведені сполуки формули (Ia) або (Ib), отримані відповідно до одного з приведених вище прикладів (№ прикладу) (коли зазначений Прикл. В2 або В3, це значить, що сполука синтезована відповідно до аналогічних протоколів з В2а-В2к або В3а-В3б).

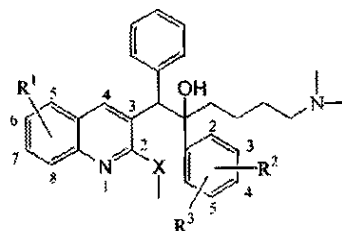
Таблиця 1



№ спол.	№ прикл	R ¹	R ²	R ³	X	Фізичні дані та стереохімія
74	B9	6-Br	H	H	O	(A)
75	B9	6-Br	H	H	O	(B); 153°C
76	B2	6-Br	H	бензил	O	(B); 138°C
34	B5a	H	OCH ₃	CH ₃	O	(B); 179°C
24	B2i	6-Br	H	CH ₃	O	(A1); 101°C ; $[\alpha]_D^{20} = +74,27^{\circ}$ (c = 0,3945 мас/об % в DMF)
25	B2i	6-Br	H	CH ₃	O	(A2); 96°C ; $[\alpha]_D^{20} = -72,4^{\circ}$ (C = 0,337 мас/об % в DMF)

№ спол.	№ прикл	R ¹	R ²	R ⁴	X	Фізичні дані та стереохімія
23	B2i	6-Br	H	CH ₃	O	(B2); 169°C; [α] _D ²⁰ = -61,42° (c = 0,4705 мас/об % в DMF)
4	B1	6-Br	H	CH ₃	S	(B); 178 °C
5	B2a	6-Br	OCH ₃	CH ₃	O	(A); 96 °C
6	B2a	6-Br	OCH ₃	CH ₃	O	(B); 164 °C
27	B3a	5-Br	OCH ₃	CH ₃	O	(B); 180 °C
31	B4a	7-Br	OCH ₃	CH ₃	O	(B); 174 °C
7	B2a	6-Br	Br	CH ₃	O	(A); 100 °C
35	B5a	H	OCH ₃	CH ₃	O	(A); 150 °C
39	B6	6-[2-фураніл]	H	CH ₃	O	(A); 108 °C
38	B6	6-[2-фураніл]	H	CH ₃	O	(B); 182 °C
8	B2a	6-Br	Br	CH ₃	O	(B); 169 °C
22	B2i	6-Br	H	CH ₃	O	(B1); 166°C; [α] _D ²⁰ = +64,46° (c = 0,4995 мас/об % в DMF)
40	B7	6-феніл	H	CH ₃	O	(A)
41	B7	6-феніл	H	CH ₃	O	(B); 90 °C
26	B3a	5-Br	OCH ₃	CH ₃	O	(A); 164 °C
3	B1	6-Br	H	CH ₃	S	(A); 163 °C
30	B4a	7-Br	OCH ₃	CH ₃	O	(A); 160 °C
36	B5b	H	H	CH ₃	O	(A); 105 °C
37	B5c	H	H	CH ₃	O	(B)
33	B4b	7-Br	H	CH ₃	O	(B); 198 °C
32	B4b	7-Br	H	CH ₃	O	(A)
28	B3b	5-Br	H	CH ₃	O	(A); 170 °C
29	B3b	5-Br	H	CH ₃	O	(B); 173 °C
17	B2f	6-Br	H	CH ₃	O	(A); 170 °C
18	B2f	6-Br	H	CH ₃	O	(B); 145 °C
77	B3	7-CH ₃	H	CH ₃	O	(A2)
78	B3	7-CH ₃	H	CH ₃	O	(A1)
79	B3	6-Cl	H	CH ₃	O	(A)
55	B10	6-CH ₂ OH	H	CH ₃	O	(B); 174 °C
80	B3	7-Br, 8-CH ₃	H	CH ₃	O	(A); 190,1 °C
81	B3	7-Br, 8-CH ₃	H	CH ₃	O	(B); 195,1 °C

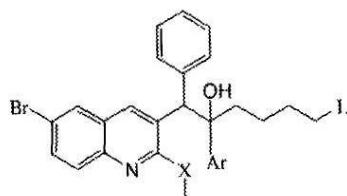
Таблиця 2





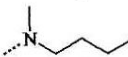
















№ сполуки	№ прикл	R ¹	R ²	R ³	X	Фізичні дані та стереохімія
-----------	---------	----------------	----------------	----------------	---	-----------------------------

№ сполуки	№ прикл	R ¹	R ²	R ³	X	Фізичні дані та стереохімія
2	B1	6-Br	H	H	S	(B); 155 °C
1	B1	6-Br	H	H	S	(A)
43	B8	6-[3-піридиніл]	H	H	O	(A); 192 °C
42	B8	6-[3-піридиніл]	H	H	O	(B); 203 °C
82	B6	6-[2-фураніл]	H	H	O	(A)
83	B6	6-[2-фураніл]	H	H	O	(B)
84	B2	6-Br	3-F	H	O	(A); 145 °C
11	B2c	6-Br	3-F	5-F	O	(A); 157 °C
12	B2c	6-Br	3-F	5-F	O	(B); 175 °C
14	B2d	6-Br	2-F	5-F	O	(B); 157 °C
13	B2d	6-Br	2-F	5-F	O	(A); 166 °C
20	B2h	6-Br	H	H	O	(A); 130 °C
21	B2h	6-Br	H	H	O	(B); 170 °C

Таблиця 3

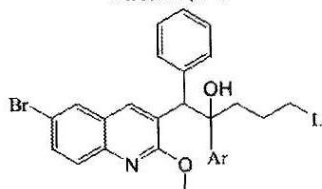


№ спол.	№ прикл.	X	Ar	L	Фізичні дані та стереохімія
53	B9	O	феніл	NH(CH ₃)	(A); 121 °C
85	B2	O	2-нафталеніл	N(CH ₂ CH ₃) ₂	(A); 131 °C
86	B2	O	2-нафталеніл	N(CH ₂ CH ₃) ₂	(B)
9	B2b	O		N(CH ₃) ₂	(A); 98 °C
10	B2b	O		N(CH ₃) ₂	(B); 110 °C
15	B2e	O	3-піридиніл	N(CH ₃) ₂	(A); 150 °C
16	B2e	O	3-піридиніл	N(CH ₃) ₂	(B); 98 °C
19	B2g	O	1-нафталеніл	N(CH ₃) ₂	(A)
87	B1	S		N(CH ₃) ₂	(B); 172 °C
88	B2	O	феніл		(A1); [α] _D ²⁰ = +58,56° (c = 0,5225 мас/об % в DMF)
89	B2	O	феніл		(A2); [α] _D ²⁰ = -59,44° (c = 0,5165 мас/об % в DMF)

№ спол.	№ прикл.	X	Ar	L	Фізичні дані та стереохімія
90	B2	O	феніл		(B1); 128°C; $[\alpha]_D^{20} = +153,79^\circ$ (c = 0,5345 мас/об % в DMF)
91	B2	O	феніл		(B2); 127 °C; $[\alpha]_D^{20} = -153,54^\circ$ (c = 0,5015 мас/об % в DMF)
92	B2	O	феніл		(A)
93	B2	O	феніл		(A)
94	B2	O	феніл		(A); 129 °C
95	B2	O	феніл		(B); 166 °C
96	B2	O	2-нафталеніл		(B)
97	B2	O	4-метоксифеніл		(A)
98	B2	O	феніл		(A1); $[\alpha]_D^{20} = +60,25^\circ$ (c = 0,649 мас/об % в DMF)
99	B2	O	феніл		(A2); $[\alpha]_D^{20} = -57,81^\circ$ (c = 0,5795 мас/об % в DMF)
100	B2	O	феніл		(B1); 167°C; $[\alpha]_D^{20} = +151,38^\circ$ (c = 0,652 мас/об % в DMF)
101	B2	O	феніл		(B2); 168 °C; $[\alpha]_D^{20} = -151,39^\circ$ (c = 0,7015 мас/об % в DMF)
102	B2	O	2- нафталеніл		(A)
103	B2	O	2- нафталеніл		(B)
104	B9	O	феніл		(A)
105	B9	O	феніл		(B)
106	B21	O	2-нафталеніл		(A)
107	B21	O	2- нафталеніл		(B)
108	B2	O	феніл		(A1)

№ спол.	№ прикл.	X	Ar	L	Фізичні дані та стереохімія
109	B2	O	феніл		(A2)
ПО	B2	O	феніл		(B1)
111	B2	O	феніл		(B2)
112	B2	O	2- нафталеніл		(B1)
113	B2	O	2-нафталеніл		(A1)
114	B2	O	феніл		(A1)
115	B2	O	феніл		(A2)
116	B2	O	феніл		(B2)
60	B2.j	O	феніл		(A)
61	B2.j	O	феніл		(B)
179	B16	O	феніл		(A)
180	B16	O	феніл		(B)

Таблиця 4

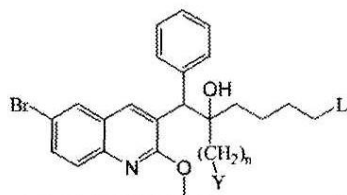


№ спол.	№ прикл.	Ar	L	Фізичні дані та стереохімія
68	B14.a	4-фторфеніл	NH(CH ₃)	(A); 188 °C
69	B14.a	4-фторфеніл	NH(CH ₃)	(B); 204 °C
67	B13.a	4-фторфеніл		(A+B)
44	*	феніл	N(CH ₃) ₂	(A); 150 °C
45	*	феніл	N(CH ₃) ₂	(B); 220 °C
46	**	2-нафталеніл	N(CH ₃) ₂	(A); 229 °C
47	**	2-нафталеніл	N(CH ₃) ₂	(B); 214 °C
48	**	2- нафталеніл	Піролідиніл	(A); 227 °C
49	**	2-нафталеніл	Піролідиніл	(B); 222 °C
50	**	1-нафталеніл	N(CH ₃) ₂	(A); 187 °C
51	**	2-нафталеніл	N(CH ₂ CH ₃) ₂	(A); 90 °C
52	**	2-нафталеніл	N(CH ₂ CH ₃) ₂	(B); 202 °C















* Ці сполуки були одержані, як описано у WO 2004/011436 відповідно до прикладу B1.

** Ці сполуки були одержані, як описано у WO 2004/011436 відповідно до прикладу B7.

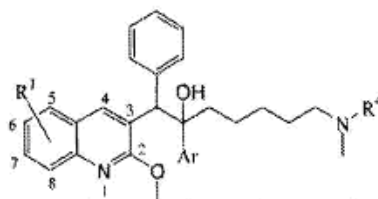
Таблиця 5



№ спол.	№ прикл.	n	Y	L	Фізичні дані, сіль та стереохімія
117	B15	1	ізопропіл	N(CH ₃) ₂	(A); 122 °C
118	B15	1	ізопропіл	N(CH ₃) ₂	(B); 112 °C
119	B15	2	ізопропіл	N(CH ₃) ₂	(A); 127 °C
120	B15	2	ізопропіл	N(CH ₃) ₂	(B); 116 °C
121	B15	1	ізопропіл		(A); 107 °C
122	B15	1	ізопропіл		(B); 118 °C
123	B15	2	ізопропіл		(A); 104 °C
124	B15	2	ізопропіл		(B); 100 °C
125	B15	2	циклогексил		(A); 118 °C
126	B15	2	циклогексил		(B)
127	B15	1	феніл	N(CH ₃) ₂	(A)
128	B15	1	феніл	N(CH ₃) ₂	(B); 122 °C
70	B14.b	2	феніл	NH(CH ₃)	(A); 130 °C
71	B14.b	2	феніл	NH(CH ₃)	(B); 140 °C
54	B13.b	2	феніл		(A+B)
129	B15	2		N(CH ₃) ₂	(A); 96 °C
130	B15	2		N(CH ₃) ₂	(B); 158 °C
131	B15	2	феніл	N(CH ₃) ₂	(A); 108 °C

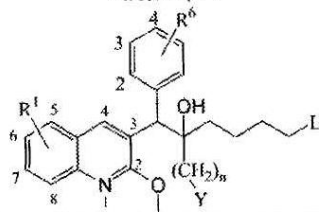
№ спол.	№ прикл.	n	Y	L	Фізичні дані, сіль та стереохімія
132	B15	2	феніл	$N(CH_2CH_3)_2$	(A)
133	B15	2	феніл		(A); 210°C; HCl-сіль
134	B15	2	феніл		(B)
135	B14.b	2	феніл		(A)
136	B14.b	2	феніл		(B)
137	B15	2	феніл		(A); 132°C
138	B15	2	феніл		(B); 146°C
139	B15	2	феніл		(A); 150°C
140	B15	2	феніл		(B); 146°C
141	B15	2	4-метилфеніл		(A); 139°C
72	B15	2	1-нафталеніл	$N(CH_2CH_3)_2$	(A); 138°C
73	B15	2	1-нафталеніл	$N(CH_2CH_3)_2$	(B); 116°C
142	B15	2	1-нафталеніл		(A); 142 °C
143	B15	2	1-нафталеніл		(B); 110 °C
144	B15	3	феніл	$N(CH_3)_2$	(A); 136 °C
145	B15	3	феніл	$N(CH_3)_2$	(B); 144 °C
146	B15	3	феніл		(A)
147	B15	4	феніл	$N(CH_3)_2$	(B); 112 °C
148	B15	4	феніл		(A); 180 °C
149	B15	4	феніл		(B); 110 °C

Таблиця 6



№ спол.	№ прикл.	R ¹	R ⁴	Ag	Фізичні дані сіль / точки плавлення та стереохімія
150	B9	6-CH ₃	H	феніл	(A)
151	B9	6-CH ₃	H	феніл	(B); 172 °C
152	B12	6-CH ₃	CH ₃	феніл	(A)
153	B12	6-CH ₃	CH ₃	феніл	(B); 123 °C
154	B12	6-Br	CH ₃	феніл	(A); 125 °C
155	B12	6-Br	CH ₃	феніл	(B); 140 °C
58	B12	6-Br	CH ₃	2-нафталеніл	(A)
59	B12	6-Br	CH ₃	2-нафталеніл	(B); 132 °C

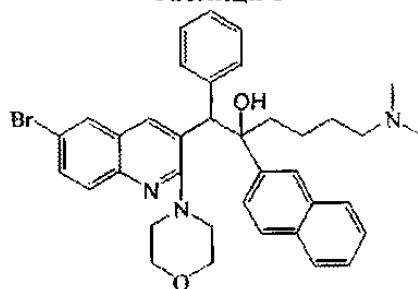
Таблиця 7



№ спол.	№ прикл.	n	R ¹	R ⁶	Y	L	Фізичні дані та стереохімія
156	B11	0	H		2-нафталеніл	N(CH ₃) ₂	(A)
157	B3	0	6-Br	4-OCH ₃	2-нафталеніл	N(CH ₃) ₂	(A)
158	B3	0	6-Br	4-OCH ₃	2-нафталеніл	N(CH ₃) ₂	(B2)
62	B2.K	0	H	4-Br	2-нафталеніл	N(CH ₃) ₂	(A+B)
64	B2.K	0	H	4-Br	2-нафталеніл	N(CH ₃) ₂	(A2)
63	B2.K	0	H	4-Br	2-нафталеніл	N(CH ₃) ₂	(A1)
65	B2.K	0	H	4-Br	2-нафталеніл	N(CH ₃) ₂	(B1)
66	B2.K	0	H	4-Br	2-нафталеніл	N(CH ₃) ₂	(B2)
159	B2K	0	H	3-Br	2-нафталеніл	N(CH ₃) ₂	(B1)
160	B2K	0	H	3-Br	2-нафталеніл	N(CH ₃) ₂	(B2)
161	B2K	0	H	3-Br	2-нафталеніл	N(CH ₃) ₂	(A1)
162	B2K	0	H	3-Br	2-нафталеніл	N(CH ₃) ₂	(A2)
163	B3	0	6-Br	3-Cl	2-нафталеніл	N(CH ₃) ₂	(B1)
164	B3	0	6-Br	4-Cl	2-нафталеніл	N(CH ₃) ₂	(B2)
165	B3	0	6-Br	4-OCH ₃	феніл		(A); 115 °C
166	B3	0	6-Br	4-OCH ₃	феніл		(B); 163 °C

№ спол.	№ прикл.	n	R ¹	R ⁶	Y	L	Фізичні дані та стереохімія
167	B3	0	6-Br	4-OCH ₃	4-метоксифеніл		(A)
168	B3	0	6-Br	4-CH ₃	4-метоксифеніл		(A); 142 °C
169	B3	0	6-Br	4-OCH ₃	4-метоксифеніл		(A); 131 °C
170	B3	0	6-Br	4-Cl	феніл		(A)
171	B3	0	6-Br	4-Cl	4-метилфеніл		(A); 158 °C
172	B3	0	6-Br	3-Cl, 4-Cl	феніл		(A); 159 °C
173	B3	0	6-Br	3-Cl, 4-Cl	феніл		(B); 147 °C
174	B15	2	6-Br	4-Cl	циклогексиль		(B)
56	B11	0	H	4-феніл	2-нафталеніл	N(CH ₃) ₂	(A)
57	B11	0	H	4-феніл	2-нафталеніл	N(CH ₃) ₂	(B)
175	B11	0	H	4-феніл	2-нафталеніл	N(CH ₃) ₂	(B1)
176	B11	0	H	4-феніл	2-нафталеніл	N(CH ₃) ₂	(B2)

Таблиця 8



№ спол.	№ прикл.	Фізичні дані та стереохімія
177	B1	(A)
178	B1	(B); 137 °C

Аналітична частина

Масу деяких сполук за даним винаходом реєстрували за допомогою РХМС (рідинної хроматографії з мас спектрометрією). Використані способи описані нижче та Rt (час утримання) вихідних піків наведений нижче в таблиці 9.

Загальна методика А

Градiєнт ВЕРХ забезпечувався системою Alliance HT 2795 (Waters), що складається з четверинного насоса з дегазатором, автоматичної піпетки та детектора DAD. Потік з колонки направлявся до детектора MS. Детектори MS були скомпоновані з джерелом іонізації з електророзпиленням. Напруга капілярної голки складала 3 кВ та вихідна температура підтримувалася при 100°C на LCT (мас-спектрометр Time of Flight-Z-spray від Waters) та 3,15 кВ та 110°C на ZQ (простий чотириполюсний Z-spray мас-спектрометр від

Waters). Як газ-розпилювач використовували азот. Одержання даних було виконано з використанням системи даних Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Загальна методика В

Градiєнт ВЕРХ забезпечувався системою Alliance HT 2795 (Waters), що складається з четверинного насоса з дегазатором, автоматичної піпетки, колоночної печі (встановленої на 40°C) та детектора DAD. Потік з колонки направлявся до детектора MS. Детектори MS були скомпоновані з джерелом іонізації з електророзпиленням. Мас-спектри одержували скануванням від 100 до 1000 за 1 сек, використовуючи затримку між скануваннями 0,1 сек. Напруга капілярної голки складала 3 кВ та температура джерела підтримувалася при 140°C. Як газ-розпилювач використовували азот. Одержання даних було виконано з

використання системи даних Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

РХМС-спосіб 1

На додаток до загальної методики А: ВЕРХ з оберненою фазою здійснювали на колонці Kromasil C18 (5 мкм, 4,6x150 мм) з об'ємною швидкістю потоку 1,0 мл/хвилина. Три мобільні фази (мобільна фаза А: 100% 7 мМ ацетату амонію; мобільна фаза В: 100% ацетонітрилу; мобільна фаза С: 0,2% мурашиної кислоти+99,8% ультрачистої води) використовували для зміни умов градієнта від 30% А, 40% В та 30% С (протягом 1 хвилини) до 100% В через 4 хвилини, 100% В протягом 5 хвилин та повторного зрівноважування з початковими умовами протягом 3 хвилин. Використовували об'єм ін'єкції 5 мкл. Пікова напруга складала 20 В для способу позитивної іонізації. Мас-спектри одержували скануванням від 100 до 900 за 0,8 секунди, використовуючи затримку між скануваннями 0,08 секунд.

РХМС-спосіб 2

На додаток до загальної методики А: ВЕРХ з оберненою фазою здійснювали на колонці Sunfire 318 (3,5 мкм, 4,6x100 мм) з початковою об'ємною швидкістю потоку 0,8 мл/хвилина. Дві мобільні фази (мобільна фаза А: 35% 6,5 мМ ацетату амонію+30% ацетонітрилу+35% мурашиної кислоти (2 мл/л); мобільна фаза В: 100% ацетонітрилу) використовували для зміни умов градієнта від 100% А (протягом 1 хвилини) до 100% В через 4 хвилини, підтримки 100% В при об'ємній швидкості потоку 1,2 мл/хвилина протягом 4 хвилин та повторного зрівноважування з початковими умовами протягом 3 хвилин. Використовували об'єм ін'єкції 10 мкл. Пікова напруга складала 20 В для способу позитивної та негативної іонізації. Мас-спектри одержували скануванням від 100 до 1000 за 0,4 секунди, використовуючи затримку між скануваннями 0,3 секунди.

РХМС-спосіб 3

На додаток до загальної методики: ВЕРХ з оберненою фазою здійснювали на колонці Sunfire 318 (3,5 мкм, 4,6x100 мм) з початковою об'ємною швидкістю потоку 0,8 мл/хвилина. Дві мобільні фази (мобільна фаза А: 25% 6,5 мМ ацетату амонію+50% ацетонітрилу+25% мурашиної кислоти (2 мл/л); мобільна фаза В: 100% ацетонітрилу) використовували для зміни умов градієнта від 100% А (протягом 1 хвилини) до 100% В через 4 хвилини, підтримки 100% В при об'ємній швидкості потоку 1,2 мл/хвилина протягом 4 хвилин та повторного зрівноважування з початкови-

ми умовами протягом 3 хвилин. Використовували об'єм ін'єкції 10 мкл. Пікова напруга складала 20 В для способу позитивної та негативної іонізації. Мас-спектри одержували скануванням від 100 до 1000 за 0,4 секунди, використовуючи затримку між скануваннями 0,3 секунди.

РХМС-спосіб 4

На додаток до загальної процедури В: ВЕРХ з оберненою фазою здійснювали на колонці Xterra MS C18 (3,5 мкм, 4,6x100 мм) з об'ємною швидкістю потоку 1,6 мл/хвилина. Дві мобільні фази (мобільна фаза А: 70% метанолу+30% H₂O; мобільна фаза В: 0,1% мурашиної кислоти в H₂O/метанол 95/5) використовували для зміни умов градієнта від 100% В до 5% В+95% А через 12 хв. Використовували об'єм ін'єкції 10 мкл. Пікова напруга складала 10 В для способу позитивної іонізації та 20 В для способу негативної іонізації.

РХМС-спосіб 5

На додаток до загальної методики: ВЕРХ з оберненою фазою здійснювали на колонці Kromasil C18 (5 мкм, 4,6x150 мм) з об'ємною швидкістю потоку 1,0 мл/хвилина. Три мобільні фази (мобільна фаза А: 100% 7 мМ ацетату амонію; мобільна фаза В: 100% ацетонітрилу; мобільна фаза С: 0,2% мурашиної кислоти+99,8% ультрачистої води) використовували для зміни умов градієнта від 30% А, 40% В та 30% С (протягом 1 хвилини) до 100% В через 4 хвилини, 100% В протягом 5 хвилин та повторного зрівноважування з початковими умовами протягом 3 хвилин. Використовували об'єм ін'єкції 5 мкл. Пікова напруга складала 20 В для способу позитивної та негативної іонізації. Мас-спектри одержували скануванням від 100 до 900 за 0,8 секунди, використовуючи затримку між скануваннями 0,08 секунд.

РХМС-спосіб 6

На додаток до загальної методики В: ВЕРХ з оберненою фазою здійснювали на колонці YMC-Pack ODS-AQ C18 (4,6x50 мм з об'ємною швидкістю потоку 2,6 мл/хв. Використовували зміну умов градієнта від 95% води та 5% ацетонітрилу до 95% ацетонітрилу через 6,80 хв.

РХМС-спосіб 7

На додаток до загальної процедури В: ВЕРХ з оберненою фазою здійснювали на колонці YMC-Pack ODS-AQ C18 (4,6x50 мм) з об'ємною швидкістю потоку 2,6 мл/хв. Використовували зміну умов градієнта від 95% води та 5% ацетонітрилу до 95% ацетонітрилу через 9,3 хв.

Таблиця 9

Результати ВЕРХ (час утримання
Rt (хв) та молекулярна маса у вигляді МН)

№ сполуки	Rt	Вихідний пік ВЕРХ (МН')	Спосіб ВЕРХ
1	6,40	549	1
19	6,17	583	1
37	5,37	505	1
33	6,58	583	1
28	6,4	583	1
29	6,23	583	1
15	4,02	534	2
16	4,09	534	2
32	3,87	583	3
40	4,46	581	3
74	6,26	569	1
77	10,16	519	4
78	10,19	519	4
79	4,175	540	7
82	3,67	521	3
83	3,27	521	3
86	4,35	611	3
88	5,74	561	5
89	5,74	561	5
92	3,41	577	6
93	4,396	560	7
96	3,43	625	6
97	5,08	603	2
98	5,05	573	2
99	5,07	573	2
102	8,28	637	4
103	8,25	637	4
104	5,9	574	1
105	5,7	574	1
106	2,84	624	3
107	2,65	624	3
108	9,29	588	4
109	9,29	588	4
110	9,1	588	4
111	9,1	588	4
112	9,54	638	4
113	9,58	638	4
114	9,24	575	4
115	9,26	575	4

116	9,07	575	4
61	4,45	610	7
126	4,25	622	3
127	5	547	2
132	6,57	589	1
134	4,22	601	3
135	6,1	602	1
136	6,38	602	1
146	5,32	615	2
150	6,26	533	1
152	5,73	483	1
58	5,31	597	2
156	4,39	611	7
157	4,219	614	7
158	5,3	613	4
64	10,58	583	4
63	10,59	583	4
65	10,21	583	4
66	10,21	583	4
159	10,12	583	4
160	10,15	583	4
161	10,43	583	4
162	10,4	583	4
163	8,32	617	4
164	8,41	617	4

№ сполуки	Rt	Вихідний пік ВЕРХ (МН ⁺)	Спосіб ВЕРХ
167	5,05	617	2
170	5,35	607	2
174	5,8	656	2
56	4,331	581	7
57	4,389	581	7
175	10,62	581	4
176	10,61	581	4
177	3,3	638	3
60	4,7	611	7

Фармакологічна частина

Одержання бактеріальних суспензій для дослідження чутливості:

Бактерії, що використовували в цьому дослідженні, вирощували протягом ночі в колбах, що містять 100 мл Бульйону Мюлера-Хінтона (Becton Dickinson - Номер у каталозі 275730) у стерильній деіонізованій воді, при струшуванні при температурі 37°C. Стоки (0,5 мл/пробірка) зберігали при -70°C до використання. Титрування бактерій проводили на планшетах для мікротитрування, та визначали одиниці, що утворюють колонії (CFU). У цілому, для дослідження чутливості використо-

ували кількість посівного матеріалу приблизно 100 CFU.

Дослідження анти-бактеріальної чутливості: визначення IC₉₀

Тест на планшеті для мікротитрування

Стерильні пластмасові планшети для мікротитрування з 96 плоскодонними лунками заповнювали 180 мкл стерильної деіонізованої води, доповненої 0,25% BSA. Потім додавали стоки-розчини (7,8 x кінцевої тестової концентрації) сполук в об'ємі 45 мкл у колонку 2. Проводили послідовні п'ятикратні розведення (45 мкл у 180 мкл) безпосередньо в планшетах для мікротитрування, починаючи від колонки 2, закінчуючи ко-

лонкою 11. Необроблені контрольні проби з посівним матеріалом (колонка 1) та без нього (колонка 12) були включені в кожен планшет для мікротитрування. У залежності від типу бактерій, приблизно 10-60 CFU на лунку бактеріального посівного матеріалу (100 TC1D50) в об'ємі 100 мкл у 2,8 x середовищі Мюлера-Хінтона додавали до рядів від А до Н, за винятком колонки 12. Такий же самий об'єм середовища без посівного матеріалу додавали до колонки 12 послідовно від ряду А до ряду Н. Культури інкубували при 37°C протягом 24 годин у нормальній атмосфері (інкубатор з клапаном, що виходить на відкрите повітря, та безперервною вентиляцією). Наприкінці інкубації, через один день після інокуляції, бактеріальний ріст кількісно визначали за допомогою флуориметричного методу. Для цього резазурин (0,6 мг/мл) додавали в об'ємі 20 мкл у кожному лунку через 3 години після інокуляції, та планшети повторно інкубували протягом ночі. Зміна кольору із синього на рожевий вказувала на ріст бактерій. Флуоресценцію зчитували в комп'ютеризованому флуориметрі (Cytofluor Biosearch) при довжині хвилі зсуву 530 нм та довжини хвилі емісії 590 нм. Інгібування росту в%, що досягається зі сполуками, обчислювали відповідно до стандартних методів. IC₉₀ (виражена в мкг/мл) визначали як 90% інгібуючу концентрацію у відношенні росту бактерій. Результати наведені нижче в Таблиці 10.

Метод розведення агар-агару.

Значення MIC₉₉ (мінімальна концентрація для одержання 99%-ого інгібування росту бактерій) можуть бути визначені шляхом здійснення стандартного методу розведення Агар-агару у відповідності зі стандартами NCCLS* (* Clinical laboratory standard institute. 2005. Methods for dilution Antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grows Aerobically: approved standard - sixth edition), у якому середовище, що використовується, містить агар-агар Мюлера-Хінтона.

Дослідження залежності загибелі від часу

Бактерицидна або бактериостатична активність сполук можуть бути визначені в тесті на знищення в залежності від часу з використанням методу мікророзведення бульйону* (* Zurenko.G.E. et al. In vitro activities of U-J00592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. Antimicrob. Agents Chemother. 40, H39-845 (1996)). У дослідженні на знищення в залежності від часу на *Staphylococcus aureus* та метицилін-резистентному *S. aureus* (MRSA), початковий інокулят *S. aureus* та MRSA складав 10⁶ CFU/мл у бульйон Мюлера-Хінтона. Антибактеріальні сполуки використовували в концентрації від 0,1 до 10-кратної від MIC (тобто, IC₉₀, визначеної в тесті на планшеті для мікротитрування). Лунка, що не містить антибактеріального агента, складає контроль росту культури. Планшети, що містять мікроорганізм та тестові сполуки, інкубували при 37°C. Через 0, 4, 24 та 48 годин інкубації відбирали проби для визначення індексів життєздатності послідовним розведенням (від 10⁻¹ до 10⁻⁶) у

стерильному PBS та висівали (200 мкл) на агар-агар Мюлера-Хінтона. Планшети інкубували при 37°C протягом 24 годин та визначали кількість колоній. Криві знищення можуть бути побудовані шляхом нанесення log₁₀CFU на мл у залежності від часу. Бактерицидний ефект звичайно визначають як 3-log₁₀ зменшення кількості CFU на мл у порівнянні з необробленим інокулятом. Потенційний ефект переносу препаратів видаляють за допомогою серійних розведень та зчитування колоній при максимальному розведенні, що використовується на планшетах. Не спостерігається ефекту переносу при розведенні 10⁻², що використовується на планшетах. Це приводить до меж виявлення 5x10² CFU/мл або <2,7 log CFU/мл.

Результати

Дослідження на знищення в залежності від часу було проведене зі сполукою 18 та контрольним лікарським засобом ципрофлоксацином.

Сполука 18 продемонструвала бактерицидну активність у відношенні *S. aureus*, як і контрольний антибіотик ципрофлоксацин. Бактерицидні активності спостерігалися при 1 та 10-кратному MIC₉₀ (1 та 10 x MIC дорівнюють 12 та 120 мкг/мл для сполуки 18). При 0,1 MIC оброблені зразки показували таку ж картину росту, як і контроль.

Також для MRSA, сполука 18 продемонструвала виражену бактерицидну активність у порівнянні з ципрофлоксацином, у відношенні якого у цих штамів розвилася резистентність. MRSA резистентний не тільки до метициліну, але також і до фторхінолінів, таких як ципрофлоксацин, та бактерицидний ефект як такий не спостерігався при використанні цього лікарського засобу.

Визначення клітинних рівнів АТФ

Для аналізу зміни загальної клітинної концентрації АТФ (з використанням Набору біolumінесценції АТФ, Roche), тести проводили, вирощуючи культуру *S. aureus* (ATCC29213) у 100 мл колбах Мюлера-Хінтона та інкубували в інкубаторі з пристроєм, що струшує, протягом 24 годин при 37°C (300 об/хв). Вимірювали OD₄₀₅ нм та обчислювали CFU/мл. Розбавляли культури до 1x10⁶ CFU/мл (кінцева концентрація для вимірювання АТФ: 1x10⁵ CFU/100 мкл на лунку), та додавали тестову сполуку в кількості від 0,1 до 10 MIC (тобто, IC₉₀, визначеної в тесті на планшеті для мікротитрування). Пробірки інкубували протягом 0, 30 та 60 хвилин при 300 об/хв та при 37°C. Використовували 0,6 мл бактеріальної суспензії з пробірок з герметичними кришками та додавали в нові 2 мл пробірки Епендорфа. Додавали 0,6 мл реактиву для лізису клітин (набір Roche), струшували у вортексі на максимальній швидкості та інкубували протягом 5 хвилин при кімнатній температурі. Охолоджували на льоді. Нагрівали люмінометр до 30°C (Luminoskan Ascent Labsystems з інжектором). Заповнювали одну колонку (=6 лунк) 100 мкл того ж самого зразку. Додавали 100 мкл люциферазного реактиву в кожному лунку при використанні системи упорскування. Вимірювали люмінесценцію протягом 1 сек.

Таблиця 10

Величини IC₉₀ (мкг/мл), визначені відповідно до тесту на планшети
для мікротитрування

№ спол.	IC ₉₀ (мкг/мл)										
	BSU	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA
	43639	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	25923	29213	RMETH
34			8,5		2,7		1,9	8,5		3,8	10,7
2	43,7		43,7	43,7	43,7		21,9	8,7		43,7	43,7
17	5,2		5,2	5,8	2,3		11,6	4,6	2,3	9,3	10,4
24	1,9		1,9	1,9	1,9		1,9	1,9	0,5	1,9	1,9
25	58,4		4,1	9,3	1,9		2,3	9,3	58,4	1,9	58,4
23	58,4		4,1	36,8	1,9		11,6	46,4	58,4	1,9	58,4
4	9,5		9,5	9,5	1,9		1,9	1,9		1,9	9,5
5	1,9		1,9	1,9	1,9		2,4	1,5		1,9	1,9
6	9,7		9,7	9,7	9,7		4,9	1,9		4,3	9,7
27	48,7		61,4	61,4	9,7		61,4	48,7	61,4	1,9	61,4
31	9,7		10,9	4,3	1,9		9,7	4,3	12,2	1,9	4,3
7	10,5		10,5	10,5	10,5		2,4	10,5		2,1	10,5
35			8,5		8,5		1,7	3,8		2,1	10,7
39							3,6			2,0	4,5
38			7,2		9,1		11,4	9,1		4,5	2,3
8			2,1		5,3		10,5	10,5		2,4	2,6
20	10,6		10,6	13,4	10,6		2,1	4,2	10,6	10,6	10,6
22	58,4		4,1	11,6	4,1		58,4	46,4	46,4	9,3	58,4
40			1,8		1,8		1,8	1,8		7,3	5,2
41	9,2		9,2	9,2	36,6		9,2	9,2		9,2	9,2
26			1,9		1,9		4,3	1,9		1,9	10,9
3							60,0			60,0	
30							21,8			9,7	
18			46,4		23,2		2,9	11,6		46,4	
21	10,6		21,2	10,6	10,6		11,9	10,6	10,6	10,6	10,6
19	14,7		14,7	11,6	14,7		14,7	14,7	14,7	14,7	14,7
44	41,3		26,0	13,1	10,4		11,6	9,2	13,1	10,4	13,1
45	52,0		52,0	41,3	52,0		52,0	52,0	41,3	41,3	41,3
46	57,0		50,8	45,2	12,8		57,0	50,8	50,8	57,0	50,8
47	11,4		25,4	2,3	10,1		5,1	11,4	12,8	57,0	12,8
48	59,6		59,6	23,7	47,3		59,6	47,3	9,4	47,3	9,4
49	59,6		47,3	47,3	53,1		11,9	47,3	59,6	47,3	59,6
50	14,3		57,0	14,3	11,4		14,3	11,4	14,3	45,2	14,3
51	15,0		59,8	15,0	47,5		11,9	13,4	15,0	59,8	15,0
52	15,0		47,5	15,0	11,9		2,4	11,9	15,0	15,0	15,0
163							0,31			1	

№ спол.	IC ₉₀ (мкг/мл)										
	BSU	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA
	43639	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	25923	29213	RMETH
164							0,31			1,4	
70			2,18		1,73		0,35	1,73		1,73	10,92
107			1,98		1,98		0,39	1,98		1,98	
103							0,4			1,8	
53			1,64		8,23		0,41	1,64		1,64	9,2
159			1,85		1,85		0,41	1,47		1,85	
75			4,03		2,02		0,9	1,8		2,02	11,36
74			9,03		10,13		0,9	9,03		11,36	
173			2,03		2,03		0,91	0,91		2,03	
158			1,94		0,87		1,22	0,87		0,4	
72							1,61			2,02	2,55
82							1,65			1,65	10,39
83							1,65			1,65	5,21
71			8,68		8,68		1,73	3,88		1,73	10,92
127							1,73			1,73	
128							1,73			1,73	
1			6,92		1,95		1,74	1,74		1,74	12,3
129							1,74			6,19	
123							1,79			2,26	
102			10,11		2,02		1,8	2,02		10,11	
94							1,81			4,06	
77							1,84			1,84	
78							1,84			1,84	
64			1,85		0,46		1,85	1,85		1,85	
66							1,85			1,85	
97							1,91			1,91	
166							1,91			1,91	
165							1,91			3,81	
85							1,93			1,93	12,2
137			9,77		9,77		1,95	1,95		1,95	12,3
121							1,96			8,77	
122							1,96			1,75	11,05
106			1,98		1,98		1,98	1,98		1,98	
141			4,46		4,46		1,99	4,46		1,99	14,12
104							2,04			1,82	12,86
116							2,04			5,76	
99							2,04			1,81	
98							2,04			1,81	
175							2,06			1,84	
176							2,06			1,84	
162							2,07			1,85	
160							2,07			1,85	
161							2,07			1,85	
132							2,09			2,09	11,76

№ спол.	IC ₉₀ (мкг/мл)										
	BSU	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA
	43639	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	25923	29213	RMETH
111							2,09			9,33	
80							2,12			1,89	2,38
133							2,13			1,9	12
134							2,13			4,26	12
138			1,74		2,19		2,19	0,87		2,45	12,3
167							2,19			1,95	
96							2,21			4,42	9,88
126							2,21			4,41	5,55
148							2,23			1,99	
149							2,23			1,99	
131							2,24			1,78	11,2
89			11,2		11,2		2,24	8,9		11,2	
124			9		3,58		2,26	9		1,79	
178							2,27			2,02	
95							2,28			10,2	
172							2,28			2,03	
92							2,29			11,48	
105							2,29			2,04	11,46
115							2,29				
117							2,29			9,13	
144			1,82		1,82		2,29	1,82		9,12	
145			9,12		9,12		2,29	5,13		5,76	
56							2,31			1,84	5,81
57							2,31			4,11	2,59
63							2,32			1,85	
65							2,32			1,85	
76							2,34	10,46			
108							2,34			8,31	
87							2,36			1,88	2,36
142							2,37			2,65	2,37
135							2,4			1,91	12,02
136							2,4			1,91	5,37
86							2,43			2,17	2,17
156							2,43			1,93	
168			1,95		1,95		2,46	1,95		2,19	
90							2,51			2,24	
91							2,51			2,24	12,57
169							2,52			4	
112			2,02		2,02		2,54	2,02		2,02	2,54
113							2,54			14,3	
73							2,55			2,02	2,55
79							2,7			2,15	
157							2,74			2,44	
119							4,19			18,72	

№ спол.	IC ₉₀ (мкг/мл)										
	BSU	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA
	43639	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	25923	29213	RMETH
177							4,52			4,52	
140							4,56			4,56	2,57
110							4,68			9,33	
81			1,89		9,47		4,75	1,89		9,47	
171							4,94			22,07	
125							4,95			9,87	
139							5,12			4,56	12,86
118							5,14			8,14	
109							5,25			9,33	
61							5,43				
146							5,49			9,76	
130							6,19			8,74	
88							6,3			11,2	
114							7,25				
174							8,27			10,41	
101							9,09			9,09	
147							9,34			9,34	
170			9,64		9,64		9,64	9,64		21,57	
84							9,81			1,74	11
93							9,95			11,16	
120							10,53			8,36	
143							10,57			10,57	
55							10,67			8,47	
100							11,44			9,09	
69			9,3		7,39		1,65	6,59		1,7	
59			1,89		1,89		0,84	2,12		0,8	
152			38,3		38,3		1,5	38,3		7,7	
155							1,7			1,7	
154					8,68		1,75	8,68		1,75	
58							1,9			4,2	
150							2,1			1,9	
151							2,12			1,7	
60							5,4				
68			18,6		8,3		1,9	1,7		8,3	
11			9,0		9,0		9,0	9,0		1,8	11,4
16							8,5			8,5	
42							53,2				
29			46,3		20,7		9,3	20,7		1,9	2,3
37							1,8			2,0	10,1
12							11,4			45,2	
32			1,9		1,9		1,9	1,9		1,9	11,6
13							25,4				
10							10,3			11,5	
43							53,2			21,2	

№ спол.	IC ₉₀ (мкг/мл)										
	BSU	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA
	43639	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	25923	29213	RMETH
36							9,0			8,0	
33			46,3		52,0		9,3	46,3		4,1	5,8
14							57,0			14,3	
28							58,4			1,9	9,3
15							53,5			53,5	
9							11,5			9,1	
153							7,65			3,8	

BSU 43639 означає *Bacillus subtilis* (ATCC43639); EFA 14506 означає *Enterococcus faecalis* (ATCC14506); EFA 29212 означає *Enterococcus faecalis* (ATCC29212); LMO 49594 означає *Listeria monocytogenes* (ATCC49594); PAE 27853 означає *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC27853); SMU 33402 означає *Streptococcus imitans* (ATCC33402); SPN 6305 означає *Streptococcus pneumoniae* (ATCC6305); SPY 8668 означає *Streptococcus pyogenes* (ATCC8668); STA

43300 означає *Staphylococcus aureus* (ATCC43300); STA 25923 означає *Staphylococcus aureus* (ATCC25923); STA 29213 означає *Staphylococcus aureus* (ATCC29213); STA RMETH означає метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus* (MRSA) (клінічний ізолят Університету Антверпена).

АТСС являє собою Американську колекцію типових культур.