



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 101305

(13) C2

(51) МПК

C07D 215/227 (2006.01)

C07D 215/36 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 409/06 (2006.01)

C07D 215/12 (2006.01)

C07D 407/04 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2009 04216	(72) Винахідник(и): Жильмон Жером Еміль Жорж (FR/FR), Доранж Ісмет (FR/SE), Андрієс Конраад Йозеф Лодевік Марсель (BE/BE), Кул Аніл (IN/BE)
(22) Дата подання заявки: 04.12.2007	(73) Власник(и): ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium (BE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.03.2013	(74) Представник: Хазін Михайло Семенович, реєстр. №96
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 06125546.9	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2004/011436 A, 05.02.2004 WO 2005/070924 A, 04.08.2005 WO 2005/075428 A, 18.08.2005
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 06.12.2006	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.09.2009, Бюл.№ 18	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.03.2013, Бюл.№ 6	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/EP2007/063312, 04.12.2007	

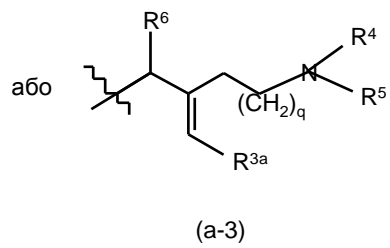
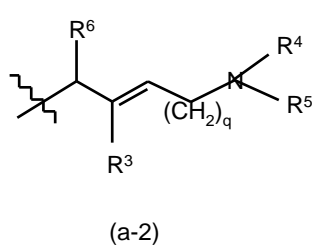
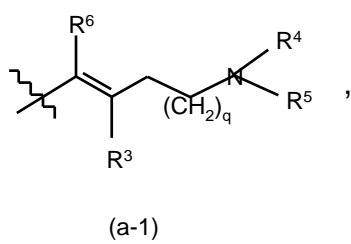
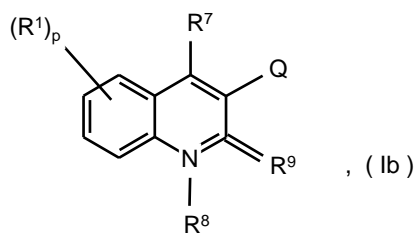
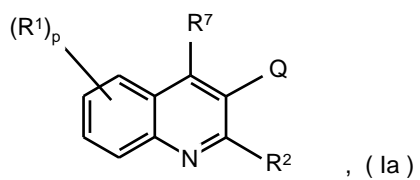
(54) АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ПОХІДНІ ХІНОЛІНУ**(57) Реферат:**

Даний винахід стосується заміщених похідних хіноліну загальної Формули (Ia) або Формули (Ib); включаючи їх будь-яку стереохімічно ізомерну форму, їх N-оксид, їх фармацевтично прийнятну сіль або їх сольват.

Заявлені сполуки корисні при лікуванні бактеріальної інфекції.

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

UA 101305 C2



Даний винахід належить до нових заміщених похідних хіноліну, застосовних для лікування бактеріальних захворювань, включаючи, окрім іншого, захворювання, викликані патогенними мікобактеріями, такими як *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium* і *M. marinum*, або патогенними стафілококами або стрептококами.

5 РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Mycobacterium tuberculosis є етіологічним агентом туберкульозу (ТБ), серйозною і потенційно фатальною інфекцією, поширеною по всьому світу. Оцінки Всесвітньої організації охорони здоров'я вказують, що більш ніж 8 мільйонів людей заражаються ТБ щороку, і 2 мільйони людей вмирають від туберкульозу щорік. Останнє десятиліття випадки ТБ виросли на 20% по всьому світу з найбільшою часткою в найбідніших країнах. Якщо ця тенденція збережеться, захворюваність ТБ збільшиться на 41% в наступні двадцять років. Через п'ятдесят років після впровадження ефективної хіміотерапії, ТБ залишається ведучою після СНІДу інфекційною причиною смертності серед дорослих у світі. Епідемію ТБ ускладнює наростаюча хвиля штамів з множинною лікарською резистентністю і згубний симбіоз з ВІЛ. У ВІЛ-позитивних суб'єктів, інфікованих ТБ, у 30 разів частіше розвивається активний ТБ, ніж у ВІЛ-негативних суб'єктів, і ТБ є причиною смерті кожної третьої людини з ВІЛ/СНІД по всьому світу.

Всі існуючі підходи до лікування туберкульозу включають комбінацію безлічі агентів. Наприклад, режим, рекомендований Міністерством охорони здоров'я США, є комбінацією ізоніазиду, рифампіцину й піразинаміду протягом 2 місяців, потім ізоніазид і рифампіцин протягом наступних чотирьох місяців. Ці ліки продовжують вводити протягом ще семи місяців у пацієнтів, інфікованих ВІЛ. Для пацієнтів, інфікованих штамми *M. tuberculosis*, що мають множинну лікарську резистентність, такі агенти, як етамбутол, стрептоміцин, канаміцин, амікацин, капреоміцин, етіонамід, циклосерин, ципрофлоксацин і офлоксацин, додають до комбінованої терапії. Не існує одного агента, який ефективний при клінічному лікуванні туберкульозу, як не існує комбінації агентів, яка передбачає можливість терапії меншої тривалості, ніж шість місяців.

Існує велика медична потреба в нових лікарських засобах, які поліпшать поточне лікування за рахунок можливості режимів, які легші для пацієнта і забезпечують схильність до лікування. Коротші режими й ті, які вимагають меншого спостереження, є кращими шляхом досягнення цього. Велика частина користі від лікування настає в перші 2 місяці під час інтенсивної або бактерицидної фази, коли чотири лікарські препарати вводять разом; бактеріальне навантаження значно зменшується, й пацієнти стають незаразними. 4- або 6-місячне продовження або фаза стерилізації потрібне для елімінації персистуючих бацил і зведення до мінімуму ризиків рецидиву. Потужні стерилізуючі ліки, які скорочують лікування до 2 місяців або менше, будуть виняткові корисними. Лікарські препарати, які покращують прихильність до лікування за рахунок потреби в менш інтенсивному спостереженні, також необхідні. Очевидно, сполука, яка знижує і загальну тривалість лікування, й частоту введення лікарського засобу, забезпечуватиме найбільшу корисність.

Ускладненням епідемії ТБ є збільшення захворюваності штамми, що мають множинну лікарську резистентність або MDR-TB. До 4 відсотків всіх випадків у світі розглядаються як MDR-TB, тобто які резистентні до найбільш ефективних препаратів чотирьохлікарського стандарту, ізоніазиду і рифампіну. MDR-TB є летальним, якщо не лікується, і не може бути адекватно пролікований за допомогою стандартної терапії, так що лікування вимагає до 2 років терапії препаратами «другої лінії». Ці препарати часто токсичні, дорогі й малоефективні. У відсутність ефективної терапії заразливі пацієнти з MDR-TB продовжують поширювати захворювання, викликаючи нові зараження штамми MDR-TB. Існує велика медична потреба в новому лікарському препараті з новим механізмом дії, який здатний демонструвати активність відносно резистентних до ліків штамів, зокрема MDR.

Термін «резистентний до ліків» при використанні вище і нижче в даному документі є терміном, добре зрозумілим людині, досвідченій у мікробіології. Резистентна до ліків мікобактерія є мікобактерією, яка більше не чутлива, щонайменше, до одних раніше ефективних ліків; яка розвинула здатність чинити опір антибактеріальній дії, щонайменше одних раніше ефективних ліків. Резистентний до ліків штам може передавати цю здатність стійкості своєму потомству. Вказана резистентність може бути обумовлена випадковими генетичними мутаціями в бактеріальній клітині, які змінюють її чутливість до одних ліків або до різних ліків. MDR туберкульоз є особливою формою резистентного до ліків туберкульозу за рахунок бактерії, резистентної, щонайменше до ізоніазиду й рифампіцину (з або без резистентності до інших лікарських засобів), які є в даний час двома найбільш потужними антитуберкульозними лікарськими засобами. Так, при використанні нижче або вище в даному документі, «резистентний до лікарського засобу» включає такий, що має множинну лікарську

резистентність.

Іншим чинником контролю епідемії ТБ є проблема латентного ТБ. Попри десятки програм контролю туберкульозу (ТБ), близько 2 мільйонів людей інфіковані *M. tuberculosis*, нехай навіть безсимптомним. Близько 10% з цих людей мають ризик розвитку активного ТБ протягом їхнього життя. Глобальна епідемія ТБ підтримується зараженням ТБ пацієнтів з ВІЛ і зростанням штамів ТБ з множинною лікарською резистентністю (MDR-TB). Реактивація латентного ТБ є чинником високого ризику розвитку захворювання і відповідає за 32% смертей у ВІЛ-інфікованих людей. Щоб контролювати епідемію ТБ, необхідно відкрити нові лікарські засоби, які можуть вбивати бацили, дрімаючі або латентні. Дрімаючий ТБ може бути реактивованій і викликати захворювання за рахунок декількох чинників, таких як придушення імунітету пацієнта за рахунок вживання імуносупресантів, таких як антитіла до чинника некрозу пухлини альфа або інтерферону гамма. В разі ВІЛ-позитивних пацієнтів тільки профілактичне лікування, придатне для латентного ТБ, є 2-3-місячними режимами введення рифампіцину, піразинамиду. Ефективність режиму лікування досі не ясна і, більш того, тривалість лікування вельми обмежена в умовах обмежених ресурсів. Таким чином, існує сильна потреба виявити нові лікарські засоби, які можуть діяти як хіміопротифілактичні агенти для індивідумів, що носять латентні бацили ТБ.

Бацили туберкульозу потрапляють в організм здорових людей із вдихуванням повітрям; їх фагоцитують альвеолярні макрофаги легенів. Це приводить до потужної імунної відповіді й утворення гранулем, які складаються з макрофагів, інфікованих *M. Tuberculosis* і оточених Т-клітинами. Через 6-8 тижнів імунна відповідь господаря викликає загибель інфікованих клітин шляхом некрозу й накопичення казеозної речовини з певною кількістю позаклітинних бацил, оточених макрофагами, епітеліоїдними клітинами й шарами лімфоїдної тканини на периферії. В разі здорових індивідумів більшість мікобактерій гинуть за цих умов, але невелика частина бацил виживає і, як вважають, існує в неподільному гіпометаболічному стані й толерантні до знищення анти-ТБ лікарськими засобами, такими як ізоніазид. Ці бацили можуть залишатися в змінених фізіологічних умовах навіть протягом всього життя індивідума без прояву яких-небудь клінічних симптомів захворювання. Проте в 10% випадків ці латентні бацили можуть реактивуватися, викликаючи захворювання. Одна з гіпотез розвитку цих персистуючих бактерій полягає в патофізіологічних умовах патологічних осередків в організмі людини, а саме знижена напруга кисню, брак живильних речовин і кислий рН. Ці чинники, як вважають, додають цим бактеріям фенотипічну толерантність до основних антимікобактеріальних лікарських засобів.

Поряд з контролем епідемії ТБ існує нова проблема резистентності до антибактеріальних агентів першої лінії. Деякі важливі приклади включають резистентний для пеніциліну *Streptococcus pneumoniae*, ванкоміцин-резистентні ентерококи, метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus*, мультирезистентні сальмонели.

Наслідки резистентності до антибактеріальних агентів важкі. Інфекції, викликані резистентними мікробами, не відповідають на лікування, що приводить до тривалішої хвороби й вищого ризику смерті. Неефективне лікування також приводить до тривалішого періоду контагіозності, що збільшує кількість інфікованих людей, що знаходяться в суспільстві, і тим самим піддає населення в цілому ризику заразитися інфекцією, обумовленою резистентним штамом. Лікарні є ключовим компонентом у боротьбі з мікробами в усьому світі. Комбінація високочутливих пацієнтів, інтенсивне і тривале вживання антимікробних препаратів і перехресна інфекція приводять до інфекцій з високо резистентними бактеріальними патогенами.

Самолікування антимікробними препаратами є іншим серйозним чинником, сприяючим резистентності. Антимікробні препарати, що самостійно приймаються, можуть бути недоцільними, часто приймаються в неадекватних дозах або можуть не містити адекватної кількості активного лікарського засобу.

Прихильність пацієнтів рекомендованому лікуванню є іншою великою проблемою. Пацієнти забувають приймати ліки, переривають своє лікування, коли відчувають себе краще, або можуть бути не в змозі провести повний курс, таким чином, створюючи ідеальні умови для мікробів радше адаптуватися, ніж загинути.

Через резистентність, що з'являється, до безлічі антибіотиків лікарі стикаються з інфекціями, для яких не існує ефективного лікування. Захворюваність, смертність і фінансова вартість таких інфекцій стає зростаючим тягарем для охорони здоров'я по всьому світу.

Таким чином, існує велика потреба в нових сполуках для лікування бактеріальних інфекцій, особливо мікобактеріальних інфекцій, включаючи резистентні до лікарських засобів, і латентні мікобактеріальні інфекції, а також інших бактеріальних інфекцій, особливо викликаних резистентними бактеріальними штамми.

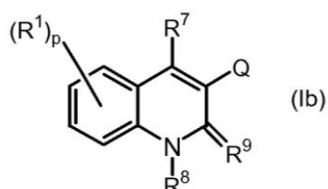
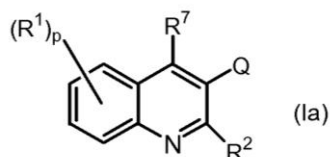
WO2004/011436, WO2005/070924, WO2005/070430 і WO2005/075428 розкривають деякі заміщені похідні хіноліну, що мають активність відносно мікобактерій, зокрема, відносно *Mycobacterium tuberculosis*. WO2005/117875 описує заміщені похідні хіноліну, що мають активність відносно резистентних штамів мікобактерій.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

Інші заміщені хіноліни розкриті в US-5965572 (US) для лікування резистентних до антибіотиків інфекцій і у WO 00/34265 для придушення зростання бактеріальних мікроорганізмів.

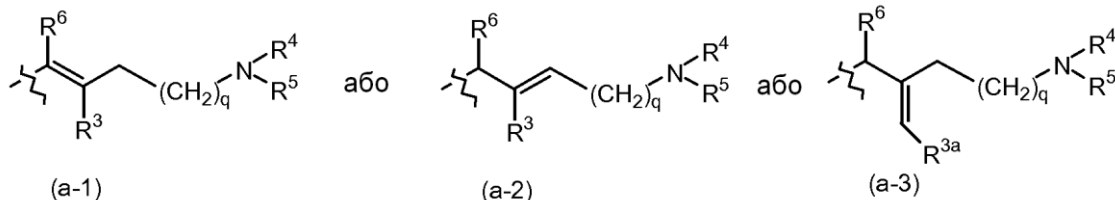
Мета даного винаходу – забезпечити нові сполуки, зокрема заміщені похідні хіноліну, придушення бактеріального зростання, що мають активність, особливо стрептококів, стафілококів або мікобактерій і, отже, вживання в лікуванні бактеріальних захворювань, зокрема захворювань, викликаних патогенними бактеріями, такими як *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* або *Mycobacterium tuberculosis* (включаючи латентне захворювання і включаючи штам *M. Tuberculosis*, резистентні до лікарських засобів), *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium* і *M. marinum*.

Сполуки за даним винаходом характеризуються наявністю ненасиченого вуглецевого ланцюжка, прикріпленого на 3 положенні до ядра хіноліну, й, таким чином, мають відмінну базову структуру відносно до похідних хіноліну, описаних у вищезазначеному рівні. Сполуки за даним винаходом, отже, мають перевагу в тому, що вони здатні утворювати менше енантіомерів. Сполуки за даним винаходом демонструють не лише активність проти штамів мікобактерій, але вони також мають покращувану активність проти інших бактеріальних штамів, особливо проти стрептококів і стафілококів.

Суть винаходу
Даний винахід стосується нових заміщених похідних хіноліну відповідно до формули (Ia) або (Ib):



включаючи їхню будь-яку стереохімічно ізомерну форму, де Q є радикалом формули



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

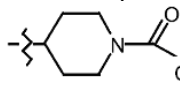
q є цілим числом, рівним нулю, 1, 2, 3 або 4;

R¹ означає водень, ціано, форміл, карбоксил, галоген, алкіл, C₂₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл, галогеналкіл, гідрокси, алкілокси, алкілтіо, алкілтіоалкіл -C=N-OR¹¹, аміно, моно- або ді(алкіл)аміно, аміноалкіл, моно- або ді(алкіл)аміноалкіл, алкілкарбоніламіноалкіл,

амінокарбоніл, моно- або ді(алкіл)амінокарбоніл, арилалкіл, арилкарбоніл, $R^{5a}R^{4a}$ Налкіл, ді(арил)алкіл, арил, $R^{5a}R^{4a}N$ -, $R^{5a}R^{4a}N-C(=O)$ - або Het;

R^2 означає водень, алкілокси, арил, арилокси, гідрокси, меркапто, алкілоксіалкілокси, алкілтїо, моно- або ді(алкіл)аміно, піролідіно або радикал формули, де Y означає CH_2 , O, S, NH або N-алкіл;

R^3 означає алкіл, арилалкіл, арил-О-алкіл, арилалкіл-О-алкіл, арил, арил-арил, Het, Het-



алкіл, Het-О-алкіл, Het-алкіл-О-алкіл або

R^{3a} означає водень, ціано, алкіл, арилалкіл, арил-О-алкіл, арилалкіл-О-алкіл, арил, арил-арил, Het, Het-алкіл, Het-О-алкіл або Het-алкіл-О-алкіл;

R^4 і R^5 кожен незалежно означає водень, алкіл, алкілоксіалкіл, арилалкіл, Het-алкіл, моно- або діалкіламіноалкіл, біцикло[2.2.1]гептил, Het, арил або $-C(=NH)-NH_2$; або

R^4 і R^5 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, вибраний з групи, що складається з піролідіно, піперидино, піперазино, морфоліно, 4-тіоморфоліно, 1,1-діоксидтіоморфолінілу, азетидинілу, 2,3-дигідроізоіндол-1-ілу, тіазолідин-3-ілу, 1,2,3,6-тетрагідропіридилу, гексагідро-1Н-азепінілу, гексагідро-1Н-1,4-діазепінілу, гексагідро-1,4-оксазепінілу, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-ілу, 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептилу, піролінілу, піролілу, імідазолідинілу, піразолідинілу, 2-імідазолінілу, 2-піразолінілу, імідазолілу, піразолілу, триазолілу, піридинілу, піридазинілу, піримідинілу, піразинілу й триазинілу, кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, кожен замісник незалежно вибраний з алкілу, галогеналкілу, алкілкарбонілу, галогену, арилалкілу, гідрокси, алкілокси, аміно, моно- або діалкіламіно, аміноалкілу, моно- або діалкіламіноалкілу, алкілтїо, алкілтїоалкілу, арилу, піридилу, піримідинілу, піперидинілу, необов'язково заміщеного алкілом, або піролідинілу, необов'язково заміщеного арилалкілом;

R^{4a} і R^{5a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, вибраний з групи, що складається з піролідіно, піперидино, піперазино, морфоліно, 4-тіоморфоліно, 2,3-дигідроізоіндол-1-ілу, тіазолідин-3-ілу, 1,2,3,6-тетрагідро-піридилу, гексагідро-1Н-азепінілу, гексагідро-1Н-1,4-діазепінілу, гексагідро-1,4-оксазепінілу, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-ілу, піролінілу, піролілу, імідазолідинілу, піразолідинілу, 2-імідазолінілу, 2-піразолінілу, імідазолілу, піразолілу, триазолілу, піридинілу, піридазинілу, піримідинілу, піразинілу й триазинілу, кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, кожен замісник незалежно вибраний з алкілу, галогеналкілу, галогену, арилалкілу, гідрокси, алкілокси, аміно, моно- або діалкіламіно, алкілтїо, алкілтїоалкілу, арилу, піридилу або піримідинілу;

R^6 є арил¹ або Het;

R^7 є воднем, галогеном, алкілом, арилом або Het;

R^8 є воднем або алкілом;

R^9 є оксо; або

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

R^{11} є воднем або алкілом;

арил означає гомоцикл, вибраний з фенілу, нафтилу, аценафтилу або тетрагідронафтилу, кожен необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, кожен замісник незалежно вибраний з гідрокси, галогену, ціано, нітро, аміно, моно- або діалкіламіно, алкілу, C_{2-6} алкенілу, необов'язково заміщеного фенілом, галогеналкілу, алкілокси, галогеналкілокси, карбоксилу, алкілоксикарбонілу, амінокарбонілу, морфолінілу або моно- або діалкіламінокарбонілу;

арил¹ означає гомоцикл, вибраний з фенілу, нафтилу, аценафтилу або тетрагідронафтилу, кожен необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, кожен замісник незалежно вибраний з гідрокси, галогену, ціано, нітро, аміно, моно- або діалкіламіно, алкілу, галогеналкілу, алкілокси, алкілтїо, галогеналкілокси, карбоксилу, алкілоксикарбонілу, амінокарбонілу, морфолінілу, Het або моно- або діалкіл-амінокарбонілу;

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

їхні N-оксиди, їхні фармацевтично прийнятні солі або їхні сольвати.

Кожного разу, коли використовується в даному описі термін "сполука формули (Ia) або (Ib)"

або "сполука за винаходом", це означає, що також включені їхні фармацевтично прийнятні солі або їхні N-оксидні форми або їхні сольвати.

Сполуки формули (Ia) і (Ib) є взаємозв'язаними в тому випадку, коли, наприклад, сполукою відповідно до формули (Ib), в якій R⁹ відповідає оксо і R⁸ відповідає водню, є таутомерний еквівалент сполуки формули (Ia) з R², відповідним гідрокси (кето-енольна таутомерія).

У визначенні Het це означає, що включені всі можливі ізомерні форми гетероциклів, наприклад піроліл, включає 1H-піроліл і 2H-піроліл.

Арил, арил¹ або Het, представлені у визначеннях замісників сполук формули (Ia) або (Ib) (див., наприклад, R³), як згадано вище або нижче, можуть бути приєднані до залишку молекули сполуки формули (Ia) або (Ib) через будь-який вуглець кільця або гетероатом відповідно, якщо інше не визначено. Таким чином, наприклад, коли Het означає імідазоліл, він може бути 1-імідазолілом, 2-імідазолілом, 4-імідазолілом і тому подібним.

Лінії, що йдуть від замісників у кільцеві системи, показують, що зв'язок може бути здійснено з будь-яким відповідним атомом кільця.

Фармацевтично прийнятні солі, як згадано вище або нижче, призначені, щоб включати терапевтично активні нетоксичні кислотні-адитивні форми солей, які здатні утворювати сполуку відповідно до формули (Ia) або формули (Ib). Вказані кислотні-адитивні солі можуть бути отримані шляхом обробки основної форми сполук відповідно до формули (Ia) або формули (Ib) придатними кислотами, наприклад неорганічними кислотами, наприклад, галогеноводневою кислотою, особливо переважно соляною кислотою, бромистоводневою кислотою, сірчаною кислотою, азотною кислотою й фосфорною кислотою; органічними кислотами, наприклад оцтовою кислотою, гідроксіоцтовою кислотою, пропановою кислотою, молочною кислотою, піровиноградною кислотою, щавлевою кислотою, маленовою кислотою, бурштиною кислотою, малеїною кислотою, фумаровою кислотою, яблучною кислотою, винною кислотою, лимонною кислотою, метансульфоною кислотою, етансульфоною кислотою, бензолсульфоною кислотою, п-толуолсульфоною кислотою, цикламовою кислотою, саліциловою кислотою, парааміносаліциловою кислотою й памовою кислотою.

Сполуки формули (Ia) або (Ib), що містять кислотні протони, можуть бути перетворені на їхні терапевтично активні нетоксичні метало- й аміно-адитивні форми солей шляхом обробки придатними органічними й неорганічними основами. Фармацевтично прийнятні солі, як згадано вище або нижче, призначені, щоб також включати терапевтично активні нетоксичні метало- й аміно-адитивні форми солей (основно-адитивні форми солей), які здатні утворювати сполуку формули (Ia) або (Ib). Відповідні основно-адитивні форми солей включають, наприклад, солі амонію, лужні й лужноземельні солі, наприклад солі літію, натрію, калію, магнію, кальцію й подібні до них, солі з органічними основами, наприклад первинні, вторинні й третинні аліфатичні й ароматичні аміни, такі як метиламін, етиламін, пропіламін, ізопропіламін, тетрабутиламінові ізомери, диметиламін, діетиламін, діетаноламін, дипропіламін, діізопропіламін, ди-н-бутиламін, піролідін, піперидин, морфолін, триметиламін, триетиламін, трипропіламін, хінуклідін, піридин, хінолін та ізохінолін, бензатин, N-метил-D-глюкамін, 2-аміно-2-(гідроксиметил)-1,3-пропандіол, гідрабамінові солі й солі з амінокислотами, такі як, наприклад, аргінін, лізин і подібні до них.

Навпаки, вказані кислотні- або основно-адитивні форми солей можуть бути перетворені на вільні форми шляхом обробки придатною основою або кислотою.

Термін фармацевтично прийнятна сіль, що також включає четвертинні солі амонію (четвертинні аміни), які здатні утворювати сполуку формули (Ia) або (Ib) шляхом взаємодії між основним азотом сполуки формули (Ia) або (Ib) і відповідним агентом кватернізації, як-от, наприклад, необов'язково заміщений C₁₋₆алкілгаллоїд, арилC₁₋₆алкілгаллоїд, C₁₋₆алкілкарбонілгаллоїд, арилкарбонілгаллоїд, HetC₁₋₆алкілгаллоїд або Het-карбонілгаллоїд, наприклад метилйодид або бензилйодид. Переважно Het є моноциклічним гетероциклом, вибраним з фуранілу або тієнілу; або біциклічний гетероцикл, вибраний з бензофуранілу або бензотієнілу; кожен моноциклічний і біциклічний гетероцикл може необов'язково бути заміщений 1, 2 або 3 замісниками, кожен замісник незалежно вибраний з групи галогену, алкілу й арилу. Переважно агент кватернізації є C₁₋₆алкілгаллоїд. Інші реагенти, з легко відхідними групами, можуть також бути використані, такі як C₁₋₆алкілтрифторметансульфонати, C₁₋₆алкілметансульфонати і C₁₋₆алкіл п-толуолсульфонати. Четвертинний амін має позитивно заряджений атом азоту. Фармацевтично прийнятні протиіони включають хлор, бром, йод, трифторацетат, ацетат, трифлат, сульфат, сульфонат. Переважно протиіон є йодом. Вибраний протиіон може бути впроваджений, використовуючи іонообмінні смоли.

Термін сольват включає гідрати і сольватно-адитивні форми, які здатні утворювати сполуку формули (Ia) або (Ib), так само як їхні солі. Прикладами таких форм є, наприклад, гідрати, алкоголяти й подібні до них.

В рамках даної заявки сполука відповідно до винаходу безпосередньо призначена для включення всіх їхніх стереохімічно ізомерних форм. Термін "стереохімічно ізомерні форми", як використовують вище або нижче, визначає всі можливі стереоізомерні форми, що їх можуть мати сполуки формули (Ia) і (Ib) та їхні N-оксиди, фармацевтично прийнятні солі, сольвати або фізіологічно функціональні похідні. Якщо інше не згадане або представлене, хімічне позначення сполук означає суміш всіх можливих стереохімічно ізомерних форм.

Особливо, стереогенні центри можуть мати R- або S-конфігурацію; замісники на двовалентних циклічних (частково) насичених радикалах можуть мати або цис- або транс-конфігурацію. Сполуки, охоплені подвійними зв'язками, можуть мати E (entgegen) - або Z (zusammen) -стереохімію за вказаним подвійним зв'язком. Терміни цис-, транс-, R, S, E і Z добре відомі середньому фахівцеві.

Сtereохімічно ізомерні форми сполук формули (Ia) і (Ib) очевидно призначені, щоб бути охопленими в рамках даного винаходу. Спеціальний інтерес становлять ті сполуки формули (Ia) або (Ib), які є стереохімічно чистими.

Слідуючи правилам номенклатури Cas, у разі, коли два стереогенних центри відомої абсолютної конфігурації присутні в молекулі, показник R або S призначені (ґрунтуючись на правилі черговості Кан-Інгольд-Прелога) для молодшого пронумерованого хірального центру, центру репера. Конфігурація другого стереогенного центру позначається з використанням відносних показників [R*,R*] або [R*,S*], де R* завжди визначається як центр репера, а [R*,R*] вказує центри з однаковою хіральністю, і [R*,S*] вказує центри з різними хіральностями. Наприклад, якщо молодший пронумерований хіральний центр у молекулі має конфігурацію S, і другий центр має конфігурацію R, то стереопоказник був би визначений, як S-[R*,S*]. Якщо використовуються "α" і "β": положення замісника з найвищим пріоритетом на асиметричному атомі вуглецю у кільцевої системи, що має найнижчу кількість кілець, довільно встановлено як "α" положення середньої площості, певною кільцевою системою. Положення замісника з найвищим пріоритетом на іншому асиметричному атомі вуглецю в кільцевій системі відносно положення замісника з найвищим пріоритетом на атомі репера називається "α", якщо воно знаходиться на тому самому боці середньої площості, певною кільцевою системою, або "β", якщо воно знаходиться з другого боку середньої площості, певною кільцевою системою.

Коли вказують певну стереоізомерну форму, то це означає, що вказана форма в основному вільна, тобто пов'язана з менш ніж 50%, переважно менш ніж 20%, переважніше менш ніж 10%, ще переважніше менш ніж 5%, далі переважно менш ніж 2% і найпреважніше менш ніж 1% іншого ізомеру(ів). Таким чином, коли сполука формули (Ia) або (Ib), наприклад, визначена як (E), це означає, що сполука є такою, що в основному не містить (Z) ізомер.

Зокрема, зважаючи на той факт, що сполуки формули (Ia) або (Ib) містять у заміснику Q принаймні 1 подвійний зв'язок, то сполуки можуть мати конфігурацію E у цього подвійного зв'язку, вони можуть мати конфігурацію Z у цього подвійного зв'язку, або вони можуть бути сумішшю E і Z конфігурації в цього подвійного зв'язку. Переважна сполука формули (Ia) або (Ib), як визначено вище або надалі, має певну конфігурацію в цього подвійного зв'язку (в основному, що не містить іншої конфігурації).

Сполуки формули (Ia) або (Ib), в яких Q є радикалом формули (a-2) або (a-3), також містять принаймні один хіральний центр, тобто атом вуглецю, який приєднує замісник Q до хінолінової групи. Ці сполуки можуть мати конфігурацію R в цього атома вуглецю, конфігурацію S в цього атома вуглецю, або вони можуть бути сумішшю R і S в цього атома вуглецю. Переважна сполука формули (Ia) або (Ib), як визначено вище або надалі, має певну конфігурацію в цього атома вуглецю (в основному, що не містить іншої конфігурації).

Сполуки будь-якої формули (Ia) і (Ib) можуть бути синтезовані у вигляді сумішей, зокрема рацемічних сумішей, енантіомерів, які можуть бути відокремлені один від одного, слідуючи відомим у даний галузі методикам розділення. Рацемічні сполуки формули (Ia) і формули (Ib) можуть бути перетворені на відповідні форми діастереомерних солей реакцією з відповідною хіальною кислотою. Вказані форми діастереомерних солей згодом розділяють, наприклад, селективною або фракційною кристалізацією, й енантіомери витягують з них за допомогою лугу. Альтернативний метод розділення енантіомерних форм сполук формули (Ia) і формули (Ib) включає рідинну хроматографію, використовуючи хіральну стаціонарну фазу. Вказані стереохімічно чисті ізомерні форми можуть також бути отримані з відповідних стереохімічно чистих ізомерних форм відповідних вихідних речовин, за умови, що реакція здійснюється стереоспецифічно. Переважно, якщо бажано отримати певний стереоізомер, то вказана сполука синтезуватиметься стереоспецифічними методами одержання. В цих методах корисно використовувати енантіомерно чисті вихідні речовини.

Таутомерні форми сполук формули (Ia) або (Ib) призначаються для включення сполук

формули (Ia) або (Ib), в яких, наприклад, енольна група перетворена на кетогрупу (кетоенольна таутомерія). Таутомерні форми сполук формули (Ia) і (Ib) або проміжних сполук даного винаходу призначені, щоб бути охопленими обсягом даного винаходу.

5 N-оксидні форми сполук даного винаходу призначені для включення сполук формули (Ia) або (Ib), в яких один або декілька третинних атомів азоту окислено до так званого N-оксиду.

Сполуки формули (Ia) і (Ib) можуть бути перетворені на відповідні N-оксидні форми, слідує відомим у даний галузі методикам для перетворення тривалентного азоту на його N-оксидну форму. Вказана реакція N-окислення переважно може виконуватися за допомогою реакції вихідної речовини формули (Ia) або (Ib) з відповідним органічним або неорганічним пероксидом. Відповідні неорганічні пероксиди включають, наприклад, пероксид водню, пероксиди лужного або лужноземельного металу, наприклад пероксид натрію, пероксид калію; відповідні органічні пероксиди можуть включати пероксикислоти, такі як, наприклад, бензолкарбопероксоєва кислота або галогензаміщена бензолкарбопероксоєва кислота, наприклад, 3-хлорбензолкарбопероксоєва кислота, пероксоалканові кислоти, наприклад пероксооцтова кислота, алкілгідропероксиди, наприклад трет-бутилгідропероксид. Придатні розчинники є, наприклад, водою, нижчими спиртами, наприклад, етанол і тому подібне, вуглеводні, наприклад толуол, кетон, наприклад 2-бутанон, галогеновані вуглеводні, наприклад дихлорметан, і суміші таких розчинників.

У основі даної заявки сполука згідно з винаходом невід'ємно призначена для включення всіх ізотопних комбінацій її хімічних елементів. У основі цієї заявки хімічний елемент, особливо, коли згадується сполука згідно з формулою (Ia) або (Ib), включає всі ізотопи й ізотопні суміші цього елементу, або природні, або отримані синтетичним шляхом, або поширені в природі, або в ізотопнозбагаченій формі. Зокрема, коли згадується водень, то, як буде зрозуміло, він належить до ^1H , ^2H , ^3H та їхньої суміші; коли згадується вуглець, то зрозуміло, що він належить до ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C та їхньої суміші; коли згаданий азот, то зрозуміло, що він належить до ^{13}N , ^{14}N , ^{15}N та їхньої суміші; коли згадується кисень, то зрозуміло, що він належить до ^{14}O , ^{15}O , ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O та їхньої суміші; й коли згаданий фтор, то зрозуміло, що він належить до ^{18}F , ^{19}F та їхньої суміші.

Сполука згідно з винаходом, тому невід'ємно включає сполуку з одним або більше ізотопами одного або декількох елементів і їхніх сумішей, включаючи радіоактивну сполуку, також названу, як мічена радіоізотопом сполука, в якій один або більше нерадіоактивних атомів заміщені одним з його радіоактивних ізотопів. Термін "мічена радіоізотопом сполука" призначається для будь-якої сполуки згідно з формулою (Ia) або (Ib), її фармацевтично прийнятної солі або її N-оксидної форми або її сольвату, який містить принаймні один радіоактивний атом. Наприклад, сполука може бути мічена позитроном або гама-випромінюваним радіоактивним ізотопом. Для методик радіолігандного скріплення (дослідження мембранного рецептора), ^3H -атом або ^{125}I -атом – атом, вибраний для заміщення. Для візуалізації частіше використовують активні (PET) для позитрону радіоактивні ізотопи - ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O і ^{13}N , всі з яких є отриманим прискорювачем і мають періоди напіврозпаду 20, 100, 2 і 10 хвилин, відповідно. Оскільки періоди напіврозпаду цих радіоактивних ізотопів настільки короткі, то можливо використовувати їх лише в установках, які мають прискорювач на місці для їх виробництва, таким чином обмежуючи їх використання. Найширше використовуваний з них - ^{18}F , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{201}Tl і ^{123}I . Поводження з цими радіоактивними ізотопами, їх виробництво, виділення і включення в молекулу відоме кваліфікованому в даній галузі фахівцеві.

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

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

В рамках даної заявки алкілом є вуглеводневий радикал з прямим або розгалуженим ланцюгом, що має від 1 до 6 атомів вуглецю; або є циклічним насиченим вуглеводневим радикалом, що має від 3 до 6 атомів вуглецю; або є циклічним насиченим вуглеводневим радикалом, що має від 3 до 6 атомів вуглецю, приєднаних до вуглеводневого радикала з прямим або розгалуженим ланцюгом, що має від 1 до 6 атомів вуглецю; де кожен атом вуглецю може бути необов'язково заміщений ціано, гідрокси, C_{1-6} алкілокси або оксо. Переважно алкілом є вуглеводневий радикал з прямим або розгалуженим ланцюгом, що має від 1 до 6 атомів вуглецю; або є циклічним насиченим вуглеводневим радикалом, що має від 3 до 6 атомів вуглецю; де кожен атом вуглецю може бути необов'язково заміщений гідроксилом або C_{1-6} алкілокси.

Переважно алкілом є метил, етил або циклогексилметил, переважніше метил або етил. Втіленням алкілу, що становить інтерес, у всіх визначеннях, використовуваних вище або нижче, є C_{1-6} алкіл, який є вуглеводневим радикалом з прямим або розгалуженим ланцюгом, що має від

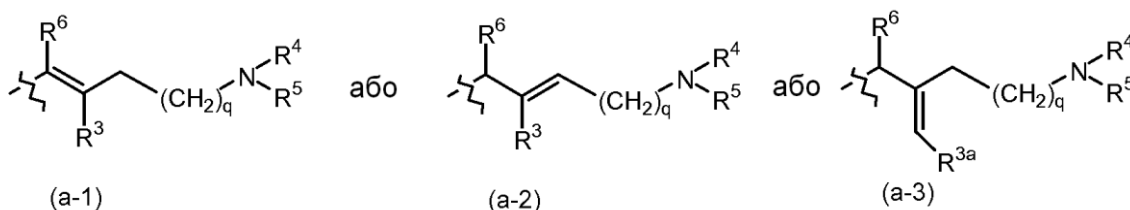
1 до 6 атомів вуглецю, такий як, наприклад, метил, етил, пропіл, 2-метилетил, пентил, гексил і подібні до них. Переважною підгрупою C_{1-6} алкілу є C_{1-4} алкіл, який є вуглеводневим радикалом з прямим або розгалуженим ланцюгом, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, такий як, наприклад, метил, етил, пропіл, 2-метилетил і подібні до них.

В рамках даної заявки C_{2-6} алкеніл є вуглеводневим радикалом з прямим або розгалуженим ланцюгом, що має від 2 до 6 атомів вуглецю, містить подвійний зв'язок, такий як етеніл, пропініл, бутеніл, пентеніл, гексеніл і подібні до них; C_{2-6} алкініл є вуглеводневим радикалом з прямим або розгалуженим ланцюгом, що має від 2 до 6 атомів вуглецю, містить потрійний зв'язок, такий як етиніл, пропініл, бутиніл, пентиніл, гексиніл і подібні до них; C_{3-6} циклоалкіл є циклічним насиченим вуглеводневим радикалом, що має від 3 до 6 атомів вуглецю, і є базовим у циклопропілі, циклобутилі, циклопентилі, циклогексилі.

В рамках даної заявки, галогеном є замісник, вибраний з групи фтору, хлору, бромі і йоду, і галогеналкіл є вуглеводневим радикалом з прямим або розгалуженим ланцюгом, що має від 1 до 6 атомів вуглецю, або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що має від 3 до 6 атомів вуглецю, або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що має від 3 до 6 атомів вуглецю, приєднаних до вуглеводневого радикала з прямим або розгалуженим ланцюгом, що має від 1 до 6 атомів вуглецю; де один або більша кількість атомів вуглецю заміщені одним або великою кількістю атомів галогену. Переважно галогеном є бром, фтор або хлор; особливо переважно хлор або бром. Переважно галогеналкіл є полігалоген C_{1-6} алкіл, який визначають як моно- або полігалогензаміщений C_{1-6} алкіл, наприклад метил з одним або великою кількістю атомів фтору, наприклад дифторметил або трифторметил, 1,1-дифторетил і подібні до них. У випадку, якщо більш ніж один атом галогену приєднаний до алкілу або C_{1-6} алкільної групи в межах визначення галогеналкілу або полігалоген C_{1-6} алкілу, вони можуть бути однаковими або різними.

Перше втілення, що становить інтерес, стосується сполуки формули (Ia) або (Ib), де

Q є радикалом формули



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

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

R^1 означає водень, ціано, форміл, карбоксил, галоген, алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, галогеналкіл, гідрокси, алкілокси, алкілтіо, алкілтіоалкіл $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}^{11}$, аміно, моно- або ді(алкіл)аміно, аміноалкіл, моно- або ді(алкіл)аміноалкіл, алкілкарбоніламіноалкіл, амінокарбоніл, моно- або ді(алкіл)амінокарбоніл, арилалкіл, арилкарбоніл, $R^{5a}R^{4a}$ Налкіл, ді(арил)алкіл, арил, $R^{5a}R^{4a}$ N-, $R^{5a}R^{4a}$ N-C(=O)- або Het;

R^2 означає водень, алкілокси, арил, арилокси, гідрокси, меркапто, алкілоксіалкілокси, алкілтіо, моно- або ді(алкіл)аміно, піролідіно або радикал формули, де Y є CH_2 , O, S, NH або N-алкіл;

R^3 означає алкіл, арилалкіл, арил-O-алкіл, арилалкіл-O-алкіл, арил, Het, Het-алкіл, Het-O-

алкіл, Het-алкіл-O-алкіл або феніл;

R^{3a} означає водень, ціано, алкіл, арилалкіл, арил-O-алкіл, арилалкіл-O-алкіл, арил, Het, Het-алкіл, Het-O-алкіл або Het-алкіл-O-алкіл;

R^4 і R^5 кожен незалежно означає водень, алкіл, алкілоксіалкіл, арилалкіл, Het-алкіл, моно- або діалкіламіноалкіл, Het, арил або $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$; або

R^4 і R^5 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, вибраний з групи, що складається з піролідіно, піперидіно, піперазіно, морфоліно, 4-тіоморфоліно, 2,3-дигідроізоіндол-1-ілу, тіазолідин-3-ілу, 1,2,3,6-тетрагідропіридилу, гексагідро-1H-азепінілу, гексагідро-1H-1,4-діазепінілу, гексагідро-1,4-оксазепінілу, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-ілу, 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептилу, піролінілу, піролілу, імідазолідинілу, піразолідинілу, 2-імідазолінілу, 2-піразолінілу, імідазолілу, піразолілу, тριαзолілу, піридинілу, піридазинілу, піримідинілу, піразинілу й тριαзинілу, кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками,

кожен замісник незалежно вибраний з алкілу, галогеналкілу, алкілкарбонілу, галогену, арилалкілу, гідрокси, алкілокси, аміно, моно- або діалкіламіно, алкілтію, алкілтіоалкілу, арилу, піридили, піримідинілу, піперидинілу або піролідинілу, необов'язково заміщеного арилалкілом;

R^{4a} і R^{5a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, вибраний з групи, що складається з піролідино, піперидино, піперазино, морфоліно, 4-тіоморфоліно, 2,3-дигідроізоіндол-1-ілу, тiazолідин-3-ілу, 1,2,3,6-тетрагідропіридили, гексагідро-1Н-азепінілу, гексагідро-1Н-1,4-діазепінілу, гексагідро-1,4-оксазепінілу, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-ілу, піролінілу, піролілу, імідазолідинілу, піразолідинілу, 2-імідазолінілу, 2-піразолінілу, імідазолілу, піразолілу, триазолілу, піридинілу, піридазинілу, піримідинілу, піразинілу й триазинілу, кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, кожен замісник незалежно вибраний з алкілу, галогеналкілу, галогену, арилалкілу, гідрокси, алкілокси, аміно, моно- або діалкіламіно, алкілтію, алкілтіоалкілу, арилу, піридили або піримідинілу;

R^6 є арил¹ або Het;

R^7 є воднем, галогеном, алкілом, арилом або Het;

R^8 є воднем або алкілом;

R^9 є оксо; або

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

R^{11} є воднем або алкілом;

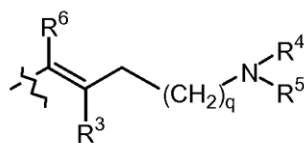
арил означає гомоцикл, вибраний з фенілу, нафтилу, аценафтилу або тетрагідронафтилу, кожен необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, кожен замісник незалежно вибраний з гідрокси, галогену, ціано, нітро, аміно, моно- або діалкіламіно, алкілу, галогеналкілу, алкілокси, галогеналкілокси, карбоксилу, алкілоксикарбонілу, амінокарбонілу, морфолінілу або моно- або діалкіламінокарбонілу;

арил¹ означає гомоцикл, вибраний з фенілу, нафтилу, аценафтилу або тетрагідронафтилу, кожен необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, кожен замісник незалежно вибраний з гідрокси, галогену, ціано, нітро, аміно, моно- або діалкіламіно, алкілу, галогеналкілу, алкілокси, алкілтію, галогеналкілокси, карбоксилу, алкілоксикарбонілу, амінокарбонілу, морфолінілу, Het або моно- або діалкіламінокарбонілу;

Het є моноциклічним гетероциклом, вибраним з N-феноксипіперидинілу, піперидинілу, піролілу, піразолілу, імідазолілу, фуранілу, тієнілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тiazолілу, ізотiazолілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу або піридазинілу; або біциклічний гетероцикл, вибраний з хінолінілу, хіноксалінілу, індолілу, бензімідазолілу, бензоксазолілу, бензизоксазолілу, бензотiazолілу, бензизотiazолілу, бензофуранілу, бензотієнілу, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксинілу або бензо[1,3]діоксолілу; кожен моноциклічний і біциклічний гетероцикл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, кожен замісник незалежно вибраний з галогену, гідрокси, алкілу або алкілокси.

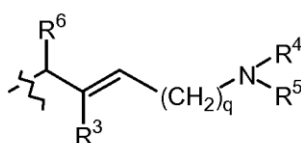
Друге втілення, що становить інтерес, стосується сполуки формули (Ia) або (Ib), де

Q є радикалом формули



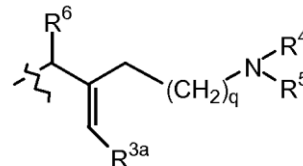
(a-1)

або



(a-2)

або



(a-3)

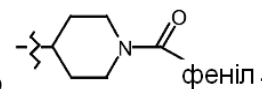
p є цілим числом, рівним 1, 2, 3 або 4;

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

R^1 означає водень, ціано, форміл, карбоксил, галоген, C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, галоген C_{1-6} алкіл, гідрокси, C_{1-6} алкілокси, C_{1-6} алкілтію, C_{1-6} алкілтіо C_{1-6} алкіл $-C=N-OR^{11}$, аміно, моно- або ди(C_{1-6} алкіл) аміно, аміно C_{1-6} алкіл, моно- або ди(C_{1-6} алкіл)аміно C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкілкарбоніламіно C_{1-6} алкіл, амінокарбоніл, моно- або ди(C_{1-6} алкіл)амінокарбоніл, арил C_{1-6} алкіл, арилкарбоніл, $R^{5a}R^{4a}NC_{1-6}$ алкіл, ді(арил) C_{1-6} алкіл, арил, $R^{5a}R^{4a}N-$, $R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-$ або Het;

R^2 означає водень, C_{1-6} алкілокси, арил, арилокси, гідрокси, меркапто, C_{1-6} алкілокси C_{1-6} алкілокси, C_{1-6} алкілтію, моно- або ди(C_{1-6} алкіл)аміно, піролідино або радикал формули, де Y є CH_2 , O, S, NH або $N-C_{1-6}$ алкілом;

R_3 означає C_{1-6} алкіл, арил C_{1-6} алкіл, арил-O- C_{1-6} алкіл, арил- C_{1-6} алкіл-O- C_{1-6} алкіл, арил, арил-



арил, Het, Het- C_{1-6} алкіл, Het-O- C_{1-6} алкіл, Het- C_{1-6} алкіл-O- C_{1-6} алкіл або

R^{3a} означає водень, ціано, C_{1-6} алкіл, арил C_{1-6} алкіл, арил-O- C_{1-6} алкіл, арил- C_{1-6} алкіл-O- C_{1-6} алкіл, арил, арил-арил, Het, Het- C_{1-6} алкіл, Het-O- C_{1-6} алкіл або Het- C_{1-6} алкіл-O- C_{1-6} алкіл;

R^4 і R^5 кожен незалежно означає водень, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкілокси C_{1-6} алкіл, арил C_{1-6} алкіл, Het- C_{1-6} алкіл, моно- або ди C_{1-6} алкіламіно C_{1-6} алкіл, біцикло[2.2.1]гептил, Het, арил або -C(=NH)-NH₂; або

R^4 і R^5 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, вибраний з групи, що складається з піролідино, піперидино, піперазино, морфоліно, 4-тіоморфоліно, 1,1-діоксидтіоморфолінілу, азетидинілу, 2,3-дигідроізоіндол-1-ілу, тіазолідин-3-ілу, 1,2,3,6-тетрагідропіридилу, гексагідро-1H-азепінілу, гексагідро-1H-1,4-діазепінілу, гексагідро-1,4-оксазепінілу, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-ілу, 2,5-дізабіцикло[2.2.1]гептилу, піролінілу, піролілу, імідазолідинілу, піразолідинілу, 2-імідазолінілу, 2-піразолінілу, імідазолілу, піразолілу, триазолілу, піридинілу, піридазинілу, піримідинілу, піразинілу й триазинілу, кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, кожен замісник незалежно вибраний з алкілу, галоген C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкілкарбонілу, галогену, арил C_{1-6} алкілу, гідрокси, C_{1-6} алкілокси, аміно, моно- або ди C_{1-6} алкіламіно, аміно C_{1-6} алкілу, моно- або ди C_{1-6} алкіламіно C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкілтію, C_{1-6} алкілтію C_{1-6} алкілу, арилу, піридилу, піримідинілу, піперидинілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілом, або піролідинілу, необов'язково заміщеного арил C_{1-6} алкілом;

R^{4a} і R^{5a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, вибраний з групи, що складається з піролідино, піперидино, піперазино, морфоліно, 4-тіоморфоліно, 2,3-дигідроізоіндол-1-ілу, тіазолідин-3-ілу, 1,2,3,6-тетрагідропіридилу, гексагідро-1H-азепінілу, гексагідро-1H-1,4-діазепінілу, гексагідро-1,4-оксазепінілу, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-ілу, піролінілу, піролілу, імідазолідинілу, піразолідинілу, 2-імідазолінілу, 2-піразолінілу, імідазолілу, піразолілу, триазолілу, піридинілу, піридазинілу, піримідинілу, піразинілу й триазинілу, кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, кожен замісник незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, галоген C_{1-6} алкілу, галогену, арил C_{1-6} алкілу, гідрокси, C_{1-6} алкілокси, аміно, моно- або ди C_{1-6} алкіламіно, C_{1-6} алкілтію, C_{1-6} алкілтію C_{1-6} алкілу, арилу, піридилу або піримідинілу;

R^6 означає арил¹ або Het;

R^7 означає водень, галоген, C_{1-6} алкіл, арил або Het;

R^8 означає водень або C_{1-6} алкіл;

R^9 є оксо; або

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

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

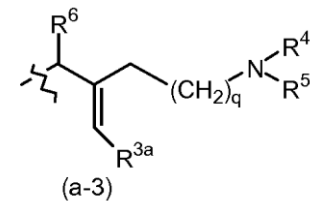
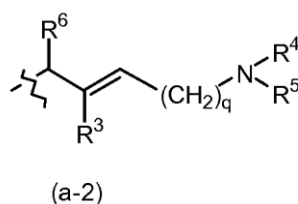
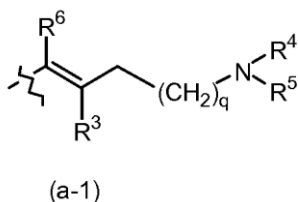
арил означає гомоцикл, вибраний з фенілу, нафтилу, аценафтилу або тетрагідронафтилу, кожен необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, кожен замісник незалежно вибраний з гідрокси, галогену, ціано, нітро, аміно, моно- або ди C_{1-6} алкіламіно, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, необов'язково заміщеного фенілом, галоген C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкілокси, галоген C_{1-6} алкілокси, карбоксилу, C_{1-6} алкілокси-карбонілу, амінокарбонілу, морфолінілу або моно- або ди C_{1-6} алкіламінокарбонілу;

арил¹ означає гомоцикл, вибраний з фенілу, нафтилу, аценафтилу або тетрагідронафтилу, кожен необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, кожен замісник незалежно вибраний з гідрокси, галогену, ціано, нітро, аміно, моно- або ди C_{1-6} алкіламіно, C_{1-6} алкілу, галоген C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкілокси, C_{1-6} алкілтію, галоген C_{1-6} алкілокси, карбоксилу, C_{1-6} алкілоксикарбонілу, амінокарбонілу, морфолінілу, Het або моно- або ди C_{1-6} алкіламінокарбонілу;

Het є моноциклічним гетероциклом, вибраним з N-феноксипіперидинілу, піперидинілу, піролілу, піразолілу, імідазолілу, фуранілу, тієнілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тіазолілу, ізотіазолілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу або піридазинілу; або біциклічний гетероцикл, вибраний з хінолінілу, хіноксалінілу, індолілу, бензімідазолілу, бензоксазолілу, бензизоксазолілу, бензотіазолілу, бензизотіазолілу, бензофуранілу, бензотієнілу, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксинілу або бензо[1,3]діоксолілу; кожен моноциклічний і біциклічний гетероцикл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, кожен замісник незалежно вибраний з галогену, гідрокси, C_{1-6} алкілу або C_{1-6} алкілокси.

Третє втілення, що становить інтерес, стосується сполуки формули (Ia) або (Ib), де

Q є радикалом формули



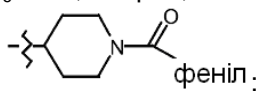
p є цілим числом, рівним 1, 2, 3 або 4;

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

R^1 означає водень, ціано, форміл, карбоксил, галоген, C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, полігалоген C_{1-6} алкіл, гідрокси, C_{1-6} алкілокси, C_{1-6} алкілтіо, C_{1-6} алкілокси C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкілтіо C_{1-6} алкіл, гідрокси C_{1-6} алкіл - $C=N-OR^{11}$, аміно, моно- або ди(C_{1-6} алкіл)аміно, аміно C_{1-6} алкіл, моно- або ди(C_{1-6} алкіл)аміно C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкілкарбоніламіно C_{1-6} алкіл, амінокарбоніл, моно- або ди(C_{1-6} алкіл)амінокарбоніл, арил C_{1-6} алкіл, арилкарбоніл, $R^{5a}R^{4a}NC_{1-6}$ алкіл, ді(арил) C_{1-6} алкіл, арил, $R^{5a}R^{4a}N-$, $R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-$ або Het;

R^2 означає водень, C_{1-6} алкілокси, арил, арилокси, гідрокси, меркапто, C_{1-6} алкілокси C_{1-6} алкілокси, C_{1-6} алкілтіо, моно або ди(C_{1-6} алкіл)аміно, піролідіно або радикал формули, де Y є CH_2 , O, S, NH або $N-C_{1-6}$ алкіл;

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



R^{3a} означає водень, ціано, C_{1-6} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, арил C_{1-6} алкіл, арил-O- C_{1-6} алкіл, арил C_{1-6} алкіл-O- C_{1-6} алкіл, арил, Het, Het- C_{1-6} алкіл, Het-O- C_{1-6} алкіл або Het C_{1-6} алкіл-O- C_{1-6} алкіл;

R^4 і R^5 кожен незалежно означає водень, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкілокси C_{1-6} алкіл, арил C_{1-6} алкіл, Het C_{1-6} алкіл, моно- або ди(C_{1-6} алкіл)аміно C_{1-6} алкіл, Het, арил або - $C(=NH)-NH_2$; або

R^4 і R^5 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, вибраний з групи, що складається з піролідіно, піперидино, піперазино, морфоліно, 4-тіоморфоліно, 2,3-дигідроізоіндол-1-ілу, тіазолідин-3-ілу, 1,2,3,6-тетрагідро-піридили, гексагідро-1Н-азепінілу, гексагідро-1Н-1,4-діазепінілу, гексагідро-1,4-оксазепінілу, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-ілу, 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептилу, піролінілу, піролілу, імідазолінілу, піразолінілу, 2-імідазолінілу, 2-піразолінілу, імідазолілу, піразолілу, триазолілу, піридинілу, піридазинілу, піримідинілу, піразинілу й триазинілу, кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, кожен замісник незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, полігалоген C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкілкарбонілу, галогену, арил C_{1-6} алкілу, гідрокси, C_{1-6} алкілокси, C_{1-6} алкілокси C_{1-6} алкілу, аміно, моно- або ди(C_{1-6} алкіл)аміно, C_{1-6} алкілтіо, C_{1-6} алкілокси C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкілтіо C_{1-6} алкілу, арилу, піридили, піримідинілу, піперидинілу або піролідинілу, необов'язково заміщеного арил C_{1-6} алкілом;

R^{4a} і R^{5a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, вибраний з групи, що складається з піролідіно, піперидино, піперазино, морфоліно, 4-тіоморфоліно, 2,3-дигідроізоіндол-1-ілу, тіазолідин-3-ілу, 1,2,3,6-тетрагідро-піридили, гексагідро-1Н-азепінілу, гексагідро-1Н-1,4-діазепінілу, гексагідро-1,4-оксазепінілу, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-ілу, піролінілу, піролілу, імідазолідинілу, піразолідинілу, 2-імідазолінілу, 2-піразолінілу, імідазолілу, піразолілу, триазолілу, піридинілу, піридазинілу, піримідинілу, піразинілу й триазинілу, кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, кожен замісник незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, полігалоген C_{1-6} алкілу, галогену, арил C_{1-6} алкілу, гідрокси, C_{1-6} алкілокси, C_{1-6} алкілокси C_{1-6} алкілу, аміно, моно- або ди(C_{1-6} алкіл)аміно, C_{1-6} алкілтіо, C_{1-6} алкілокси C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкілтіо C_{1-6} алкілу, арилу, піридили або піримідинілу;

R^6 означає арил¹ або Het;

R^7 означає водень, галоген, C_{1-6} алкіл, арил або Het;

R^8 означає водень або C_{1-6} алкіл;

R^9 є оксо; або

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

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

арил означає гомоцикл, вибраний з фенілу, нафтилу, аценафтилу або тетрагідронафтилу, кожен необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, кожен замісник незалежно вибраний з гідрокси, галогену, ціано, нітро, аміно, моно- або ди(C_{1-6} алкіл) аміно, C_{1-6} алкілу, полігалоген C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкілокси, галоген C_{1-6} алкілокси, карбоксилу, C_{1-6} алкілоксикарбонілу, амінокарбонілу, морфолінілу або моно- або ди(C_{1-6} алкіл) амінокарбонілу;

арил¹ означає гомоцикл, вибраний з фенілу, нафтилу, аценафтилу або тетрагідронафтилу, кожен необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, кожен замісник незалежно вибраний з гідрокси, галогену, ціано, нітро, аміно, моно- або ди(С₁₋₆алкіл)аміно, С₁₋₆алкілу, полігалогенС₁₋₆алкілу, С₁₋₆алкілокси, С₁₋₆алкілтіо, галогенС₁₋₆алкілокси, карбоксилу, С₁₋₆алкілоксикарбонілу, амінокарбонілу, морфолінілу, Het або моно- або ди(С₁₋₆алкіл)амінокарбонілу;

Het є моноциклічним гетероциклом, вибраним з N-феноксипіперидинілу, піперидинілу, піролілу, піразолілу, імідазолілу, фуранілу, тієнілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тiazолілу, ізотіазолілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу або піридазинілу; або біциклічний гетероцикл, вибраний з хінолінілу, хіноксалінілу, індолілу, бензімідазолілу, бензоксазолілу, бензизоксазолілу, бензотіазолілу, бензизотіазолілу, бензофуранілу, бензотієнілу, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксинілу або бензо[1,3]діоксолілу; кожен моноциклічний і біциклічний гетероцикл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, кожен замісник незалежно вибраний з галогену, гідрокси, С₁₋₆алкілу або С₁₋₆алкілокси.

Четверте втілення, що становить інтерес, стосується сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, як згадано вище, у вигляді втілення, що становить інтерес, де R¹ означає водень, ціано, галоген, алкіл, галогеналкіл, гідрокси, алкілокси, алкілтіо, алкілоксіалкіл, алкілтіоалкіл, арилалкіл, ді(арил)алкіл, арил або Het; переважно R¹ означає водень, галоген, арил, Het, алкіл або алкілокси; переважніше R¹ є галогеном. Переважніше R¹ є бромом. Або R¹ означає форміл, карбоксил, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл -C=N-OR¹¹, аміно, моно- або ді(алкіл)аміно, аміноалкіл, моно- або ді(алкіл)аміноалкіл, алкілкарбоніламіноалкіл, амінокарбоніл, моно- або ді(алкіл)амінокарбоніл, арилкарбоніл, R^{5a}R^{4a}Налкіл, R^{5a}R^{4a}N-, R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-; переважніше С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл -C=N-OR¹¹, аміно, моно- або ді(алкіл)аміно, аміноалкіл, моно- або ді(алкіл)аміноалкіл, алкілкарбоніламіноалкіл, амінокарбоніл, моно або ді(алкіл)амінокарбоніл, R^{5a}R^{4a}Налкіл, R^{5a}R^{4a}N-, R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-; навіть переважніше С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл -C=N-OR¹¹, R^{5a}R^{4a}Налкіл, R^{5a}R^{4a}N-, R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-; навіть ще особливо С₂₋₆алкеніл або -C=N-OR¹¹.

П'яте втілення, що становить інтерес, стосується сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, як згадано вище, у вигляді втілення, що становить інтерес, де R дорівнює 1.

Шосте втілення, що становить інтерес, стосується сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, як згадано вище, у вигляді втілення, що становить інтерес, де R² означає водень, алкілокси або алкілтіо, особливо переважно водень, С₁₋₆алкілокси або С₁₋₆алкілтіо. Переважніше R² є С₁₋₆алкілокси, переважно метилокси.

Сьоме втілення, що становить інтерес, стосується сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, як згадано вище, у вигляді втілення, що становить інтерес, де R³ означає алкіл, арилалкіл, арил або Het; особливо переважно С₁₋₆алкіл, арилС₁₋₆алкіл, арил або Het; переважніше С₁₋₆алкіл, необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений нафтил, арилС₁₋₆алкіл, де арилом є необов'язково заміщений феніл або необов'язково заміщений нафтил, або Het; навіть переважніше С₁₋₆алкіл, феніл, нафтил, арилС₁₋₆алкіл, де арилом є феніл або нафтил, або тієніл. Переважно R³ означає С₁₋₆алкіл, особливо переважно метил; феніл; нафтил; фенілС₁₋₆алкіл або нафтилС₁₋₆алкіл; переважніше R³ означає С₁₋₆алкіл, особливо переважно метил, феніл, нафтил або фенілС₁₋₆алкіл.

Восьме втілення, що становить інтерес, стосується сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, як згадано вище, у вигляді втілення, що становить інтерес, де R³ означає водень, ціано, С₁₋₆алкіл, арилС₁₋₆алкіл, арил, Het або Het-С₁₋₆алкіл; особливо переважно ціано, С₁₋₆алкіл або арилС₁₋₆алкіл; переважніше фенілС₁₋₆алкіл.

Дев'яте втілення, що становить інтерес, стосується сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, як згадано вище, у вигляді втілення, що становить інтерес, де q дорівнює 1, 2 або 3. Переважніше q відповідає 1.

Десяте втілення, що становить інтерес, стосується сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, як згадано вище, у вигляді втілення, що становить інтерес, де R⁴ і R⁵ кожен незалежно означає водень або С₁₋₆алкіл, особливо переважно С₁₋₆алкіл, переважніше метил або етил. Переважно R⁴ і R⁵ є метилом.

Одинадцяте втілення, що становить інтерес, стосується сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, як згадано вище, у вигляді втілення, що становить інтерес, де R⁴ і R⁵ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, вибраний з групи, що складається з піперидино, піперазино, морфоліно, імідазолілу, триазолілу, кожне з вказаних кілець необов'язково заміщене С₁₋₆алкілом; переважніше піперидино, піперазино або морфоліно, кожне з вказаних кілець необов'язково заміщене С₁₋₄алкілом; навіть переважніше піперидино, піперазино, необов'язково заміщене С₁₋₄алкілом, або морфоліно; або R⁴ і R⁵ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, вибраний з групи, що складається з 1,1-діоксидіоморфолінілу, азетидинілу, 2,3-дигідроізоіндол-1-ілу, тiazолідин-3-ілу, 1,2,3,6-

тетрагідропіридилу, гексагідро-1Н-азепінілу, гексагідро-1Н-1,4-діазепінілу, гексагідро-1,4-оксазепінілу, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-ілу, 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептилу, кожне з указаних кілець необов'язково заміщене C_{1-6} алкілом або арил C_{1-6} алкілом; переважніше гексагідро-1Н-1,4-діазепінілу або 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептилу, кожне з указаних кілець необов'язково заміщене C_{1-6} алкілом або арил C_{1-6} алкілом.

Дванадцять втілення, що становить інтерес, стосується сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, як згадано вище, у вигляді втілення, що становить інтерес, де R^6 є фенілом, необов'язково заміщеним галогеном, ціано або C_{1-6} алкілокси; особливо переважно феніл, необов'язково заміщений галогеном.

Тринадцять втілення, що становить інтерес, стосується сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, як згадано вище, у вигляді втілення, що становить інтерес, де R^7 є воднем.

Чотирнадцять втілення, що становить інтерес, стосується сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, як згадано вище, у вигляді втілення, що становить інтерес, де сполукою є сполука формули (Ia).

П'ятнадцять втілення, що становить інтерес, стосується сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, як згадано вище, у вигляді втілення, що становить інтерес, де сполукою є сполука формули (Ib), і де R^8 є воднем, а R^9 є оксо.

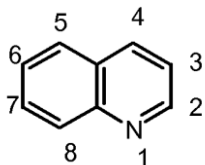
Шістнадцять втілення, що становить інтерес, стосується сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, як згадано вище, у вигляді втілення, що становить інтерес, де сполукою є сполука формули (Ib), особливо переважно, де R^8 є алкілом, переважніше C_{1-6} алкіл, наприклад метил.

Сімнадцять втілення, що становить інтерес, стосується сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, як згадано вище, у вигляді втілення, що становить інтерес, де Q є радикалом формули (a-1) або (a-2).

Вісімнадцятим втіленням, що становить інтерес, є сполукою формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, як згадано вище, у вигляді втілення, що становить інтерес, де арилом є нафтил або феніл, переважніше феніл, кожен необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вибраними з галогену, наприклад, хлору; ціано; алкілу, наприклад, метилу; або алкілокси, наприклад метилокси.

Дев'ятнадцять втілення, що становить інтерес, стосується сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, як згадано вище, у вигляді втілення, що становить інтерес, де R^1 розташований по 6 положенню хінолінового кільця.

В рамках даної заявки хінолінове кільце сполук формули (Ia) або (Ib) пронумероване таким чином:



Двадцятим втіленням, що становить інтерес, є вживання сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, як згадано вище, у вигляді втілення, що становить інтерес, для виробництва лікарського засобу для лікування бактеріальної інфекції, викликаної грампозитивною і грамнегативною бактерією, переважно бактеріальною інфекцією, викликаною грампозитивною бактерією.

Двадцять першим втіленням, що становить інтерес, є застосування сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, як згадано вище, у вигляді втілення, що становить інтерес, для виробництва лікарського засобу для лікування бактеріальної інфекції де сполуки формули (Ia) або (Ib) має $IC_{90} < 15$ мкл/мл у відношенні до принаймні однієї бактерії, особливо переважно грампозитивної бактерії; переважно $IC_{90} < 10$ мкл/мл; переважніше $IC_{90} < 5$ мкл/мл; IC_{90} значення визначають, як описано нижче.

Двадцять друге втілення, що становить інтерес, стосується сполуки формули (Ia) або будь-якої її підгрупи, як згадано вище, у вигляді втілення, що становить інтерес, де використані одне або переважніше все з наступних визначень:

R^1 означає водень, галоген, арил, Het, алкіл або алкілокси; особливо переважно водень, галоген, арил, Het, C_{1-6} алкіл або C_{1-6} алкілокси; переважніше галоген, переважно бром;

R^2 означає водень, алкілокси або алкілтію, особливо переважно водень, C_{1-6} алкілокси або C_{1-6} алкілтію; переважніше C_{1-6} алкілокси, переважно метилокси;

R^3 означає алкіл, арилалкіл, арил або Het; особливо переважно C_{1-6} алкіл, арил C_{1-6} алкіл,

арил або Het; переважніше C_{1-6} алкіл, особливо переважно метил, феніл, нафтил або феніл C_{1-6} алкіл;

R^4 і R^5 означають C_{1-6} алкіл; особливо переважно метил; або R^4 і R^5 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, вибраний з групи, що складається з піперидино, піперазино, морфоліно, імідазолілу, триазолілу, гексагідро-1H-1,4-діазепінілу або 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептилу, кожне з указаних кілець необов'язково заміщене C_{1-6} алкілом або арил C_{1-6} алкілом; переважніше піперидино, піперазино, необов'язково заміщеного C_{1-4} алкілом, морфоліно, гексагідро-1H-1,4-діазепінілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілу, або 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептилу, необов'язково заміщеного арил C_{1-6} алкілом; особливо переважно R^4 і R^5 означає C_{1-6} алкіл, переважно метил;

R^6 означає феніл, необов'язково заміщений галогеном, ціано або C_{1-6} алкілокси; особливо переважно феніл, необов'язково заміщений галогеном;

R^7 є воднем;

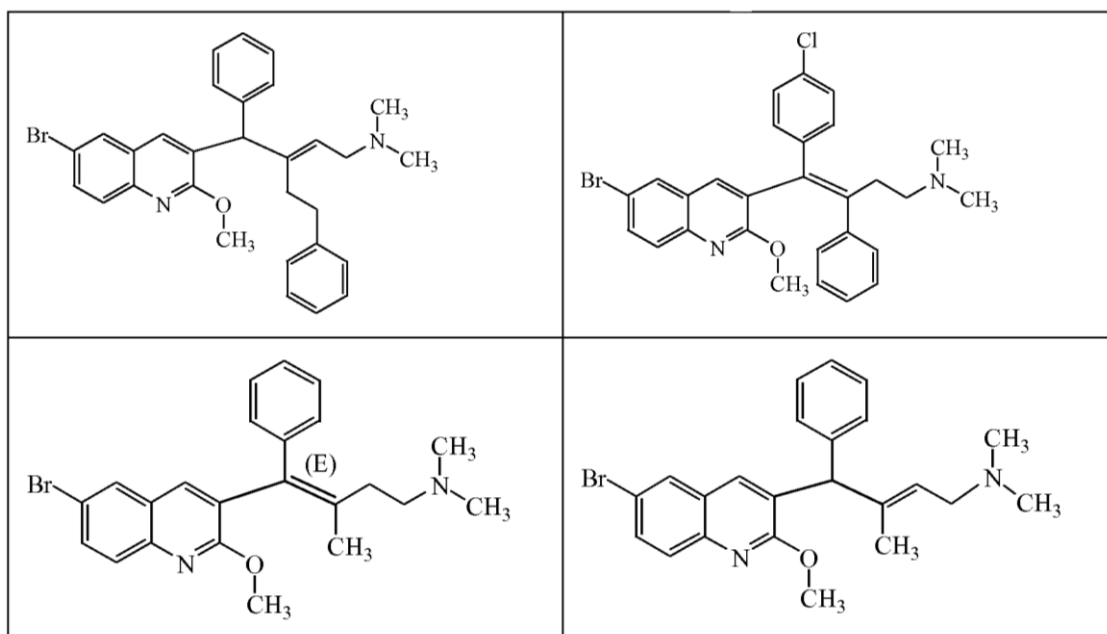
q має значення 1, 2 або 3;

r має значення 1;

Q є радикалом формули (a-1), (a-2) або (a-3); особливо переважно (a-1) або (a-2).

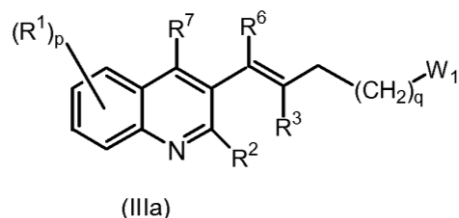
Переважно у сполуках формули (Ia) і (Ib) або будь-якої їх підгрупи, як згадано вище, у вигляді втілення, що становить інтерес, терміном "алкіл" означає C_{1-6} алкіл, переважніше C_{1-4} алкіл, і термін галогеналкіл означає полігалоген C_{1-6} алкіл.

Переважніші сполуки формули (Ia) або (Ib) являють собою сполуки, вибрані з



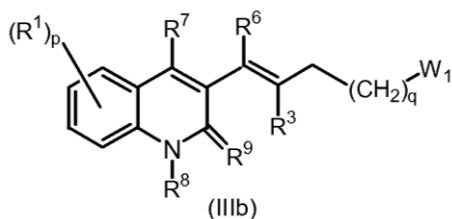
їхню фармацевтично прийнятну сіль або їхню N-оксидну форму або їхній сольват.

Крім того, винахід також стосується сполуки формули



її фармацевтично прийнятної солі або її N-оксидної форми або її сольвату.

Винахід також стосується сполуки формули



її фармацевтично прийнятної солі або її N-оксидної форми або її сольовату.

Фармакологія

5 Сполуки за даним винаходом несподівано продемонстрували придатність для лікування бактеріальної інфекції, включаючи мікобактеріальну інфекцію, зокрема захворювань, викликаних патогенними мікобактеріями, як-от *Mycobacterium tuberculosis* (включаючи її латентну і резистентну до лікарських засобів форму), *M. bovis*, *M. avium*, *M. leprae* і *M. marinum*. Даний винахід, таким чином, також стосується сполук формули (Ia) або (Ib), як описано вище, їхніх фармацевтично прийнятних солей або їхніх N-оксидних форм або їхніх сольватів, для застосування в медицині, зокрема, для вживання як ліків для лікування бактеріальної інфекції, включаючи мікобактеріальну інфекцію.

10 Далі, даний винахід також відноситься до застосування сполуки формули (Ia) або (Ib), як описано вище, до їхніх фармацевтично прийнятних солей або їхніх N-оксидних форм або їх сольватів, так само як і до будь-яких їхніх фармацевтичних композицій, як описано нижче, для виробництва лікарського засобу для лікування бактеріальної інфекції, включаючи мікобактеріальну інфекцію.

15 Відповідно, в іншому аспекті винахід передбачає спосіб лікування пацієнта, що страждає на або що знаходиться в групі ризику бактеріальної інфекції, включаючи мікобактеріальну інфекцію, який включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки або фармацевтичної композиції згідно з винаходом.

20 Поряд з їхньою активністю відносно мікобактерій, сполуки за винаходом також активні відносно інших бактерій. Як правило, бактеріальні патогени можуть бути класифіковані як грампозитивні або грамнегативні патогени. Антибіотики з активністю у відношенні і грамозитивних, і грамнегативних патогенів зазвичай розглядаються як такі, що мають широкий спектр дії. Сполуки даного винаходу вважаються активними відносно грампозитивних і грамнегативних бактеріальних патогенів, зокрема, відносно грампозитивних бактеріальних патогенів. Зокрема, дані сполуки є активними у відношенні щонайменше однієї грампозитивної бактерії, переважно відносно декількох грампозитивних бактерій, переважніше відносно однієї або більше грампозитивних бактерій і однієї або більше грамнегативних бактерій.

25 Дані сполуки мають бактерицидну або бактериостатичну активність.

30 Приклади грампозитивних і грамнегативних аеробних і анаеробних бактерій включають *Staphylococci*, наприклад, *S. aureus*; *Enterococci*, наприклад *E. faecalis*; *Streptococci*, наприклад *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *S. pyogenes*; *Bacilli*, наприклад *Bacillus subtilis*; *Listeria*, наприклад *Listeria monocytogenes*; *Haemophilus*, наприклад *H. influenza*; *Moraxella*, наприклад *M. catarrhalis*; *Pseudomonas*, наприклад *Pseudomonas aeruginosa*; і *Escherichia*, наприклад *E. coli*. Грампозитивні патогени, наприклад *Staphylococci*, *Enterococci* і *Streptococci*, мають особливе значення через розвиток резистентних штамів, які і важко лікувати, і важко повністю винищити, наприклад, у лікарняному середовищі, якщо вони одного дня були заселені. Прикладами таких штамів є резистентні до метициліну *Staphylococcus aureus* (MRSA), резистентні до метициліну коагулаза-негативні стафілококи (MRCNS), резистентні до пеніциліну *Streptococcus pneumoniae* і мультирезистентні *Enterococcus faecium*.

35 Сполуки за даним винаходом також показали активність відносно резистентних штамів бактерій.

40 Сполуки за даним винаходом особливо активні відносно *Streptococcus pneumoniae* і *Staphylococcus aureus*, включаючи резистентні *Staphylococcus aureus*, такі як, наприклад, резистентні до метициліну *Staphylococcus aureus* (MRSA).

45 Таким чином, даний винахід також відноситься до застосування сполук формули (Ia) або (Ib), їхніх фармацевтично прийнятних солей або їхніх N-оксидних форм або їхніх сольватів, так само як і будь-яких їхніх фармацевтичних композицій, як описано нижче, для виробництва лікарського засобу для лікування бактеріальної інфекції, включаючи інфекцію, викликану стафілококами й стрептококами.

50 Відповідно, в іншому аспекті винахід передбачає спосіб лікування пацієнта, що страждає на або має ризик бактеріальної інфекції, що знаходиться в групі, яка включає інфекцію, викликану

стафілококами і стрептококами, який включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки або фармацевтичної композиції згідно з винаходом.

Не обмежуючись якою-небудь теорією, передбачається, що активність даних сполук полягає в інгібуванні АТФ-синтетази F1F0, зокрема, в інгібуванні комплексу F1F0 АТФ-синтетази F1F0, конкретніше в інгібуванні субодиниці «с» комплексу F1F0 АТФ-синтетази F1F0, що приводить до загибелі бактерій за рахунок виснаження клітинних рівнів АТФ бактерій. Отже, зокрема, сполуки за даним винаходом активні відносно тих бактерій, життєздатність яких залежить від правильної роботи АТФ-синтетази F1F0.

Бактеріальні інфекції, які можуть бути проліковані даними сполуками, включають, наприклад, інфекції центральної нервової системи, інфекції зовнішнього вуха, інфекції середнього вуха, такі як гострий середній отит, інфекції внутрішньочерепних пазух, інфекції очей, інфекції ротової порожнини, такі як інфекції зубів, ясен і слизової оболонки, інфекції верхніх дихальних шляхів, інфекції нижніх дихальних шляхів, інфекції сечостатевої системи, шлунково-кишкові інфекції, гінекологічні інфекції, септицемію, інфекції кісток і суглобів, інфекції шкіри і шкірних структур, бактеріальний ендокардит, опіки, антибактеріальна профілактика в хірургії й антибактеріальна профілактика у хворих з імунodefіцитом, таких як пацієнти, що одержують хіміотерапію з приводу раку, або пацієнти з пересадженими органами.

Якщо сказано в даному документі вище або нижче про те, що сполуки можуть лікувати бактеріальну інфекцію, це означає, що сполуки можуть лікувати інфекцію, викликану одним або більш штамами.

Винахід також стосується композиції, що містить фармацевтично прийнятний носій і, як активний інгредієнт, терапевтично ефективну кількість сполуки за винаходом. Сполуки за винаходом можуть бути приготовані у вигляді різних фармацевтичних форм для введення. Як відповідні композиції можуть бути наведені всі композиції, зазвичай використовувані для системного введення лікарських засобів. Для приготування фармацевтичних композицій за даним винаходом ефективну кількість конкретної сполуки, з потреби у вигляді солі, як активний інгредієнт, комбінують у гомогенній суміші з фармацевтично прийнятним носієм, при цьому носій може мати безліч різних форм, залежно від форми препарату, бажаної для введення. Ці фармацевтичні композиції переважні в єдиній лікарській формі, придатній, зокрема, для введення перорально або шляхом парентеральної ін'єкції. Наприклад, в ході приготування композицій у пероральній лікарській формі будь-яке із звичайних фармацевтичних середовищ може бути використане, як-от, наприклад, вода, гліколи, масла, спирти і тому подібне в разі рідких препаратів для вживання, таких як суспензії, сиропи, еліксири, емульсії й розчини; або тверді носії, такі як крохмалі, цукри, каолін, розчинники, мастильні речовини, сполучні речовини, дезінтегруючі агенти й тому подібне, в разі порошків, пігулок, капсул і пігулок. Завдяки легкості їх уживання пігулки і капсули є найбільш переважними пероральними лікарськими формами, в цьому випадку тверді фармацевтичні носії поза сумнівом використовуються. Для парентеральних композицій носій зазвичай включатиме стерильну воду, принаймні, у великій мірі, хоча інші інгредієнти, наприклад, для посилення розчинності можуть бути додані. Розчини для ін'єкцій, наприклад, можуть бути приготовані, при цьому носій включає сольовий розчин, розчин глюкози або суміш сольового розчину з розчином глюкози. Суспензії для ін'єкцій можуть також бути приготовані, в цьому випадку придатні рідкі носії, суспендуючі агенти, й тому подібне можуть застосовуватися. Також передбачені тверді форми препаратів, які призначені для перетворення незадовго перед вживанням на рідкі препарати.

Залежно від способу введення фармацевтична композиція переважно міститиме від 0,05 до 99% по масі, переважніше від 0,1 до 70% по масі, ще переважніше від 0,1% до 50% по масі активного інгредієнта(ів), і від 1 до 99,95% по масі, переважніше від 30 до 99,9% по масі, ще переважніше від 50 до 99,9% по масі фармацевтично прийнятного носія, всі відсотки розраховані від загальної маси композиції.

Фармацевтична композиція може додатково містити різні інші інгредієнти, відомі в даній галузі, наприклад, мастильний засіб, стабілізатор, буферний агент, емульгатор, регулюючий в'язкість агент, поверхнево-активна речовина, консервант, ароматизатор або фарбник.

Особливо переважно готувати вищезазначені фармацевтичні композиції в дозованих лікарських формах для простоти введення й універсальності дозування. Дозована лікарська форма при згадці в даному описі означає фізично окремі одиниці, придатні як одиничні дозування, кожна одиниця містить зумовлену кількість активного інгредієнта, розрахованого так, щоб надати бажаний терапевтичний ефект, в асоціації з необхідним фармацевтичним носієм. Прикладами таких дозованих лікарських форм є пігулки (включаючи пігулки з насичкою або покриті оболонкою), капсули, пілюлі, пакетики порошку, пластинки, супозиторії, розчини або суспензії для ін'єкцій і тому подібне та їхні окремі складові. Добова доза сполуки за винаходом,

поза сумнівом, варіюватиметься залежно від вживаної сполуки, способу введення, бажаного ефекту лікування й мікобактеріального захворювання, з приводу якого проводиться лікування. Проте, як правило, задовільні результати будуть отримані, якщо сполука згідно з винаходом уводиться в добовій дозі, що не перевищує 1 г, наприклад, у діапазоні від 10 до 50 мг/кг маси тіла.

Враховуючи той факт, що сполуки формули (Ia) або формули (Ib) активні відносно бактеріальних інфекцій, дані сполуки можуть бути комбіновані з іншими антибактеріальними агентами з метою ефективної боротьби з бактеріальними інфекціями.

Таким чином, дана сполука також належить до комбінації (a) сполуки за винаходом і (b) одного або більш за інших антибактеріальних агентів.

Даний винахід також стосується комбінації (a) сполуки за винаходом і (b) одного або більш за інших антибактеріальних агентів для вживання як лікарський засіб.

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

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

Співвідношення по вазі (a) сполуки за винаходом і (b) іншого антибактеріального агента(ів) при введенні у вигляді комбінації може бути визначене фахівцем у даній галузі. Вказане співвідношення й точне дозування й частота введення залежать від конкретної сполуки за винаходом та іншого антибактеріального агента(ів), конкретного захворювання, з приводу якого проводиться лікування, важкості захворювання, з приводу якого проводиться лікування, віку, ваги, статі, дієти, часу введення й загального стану здоров'я конкретного пацієнта, способу введення, так само як і від інших лікарських препаратів, які може приймати індивідум, що добре відоме фахівцеві в даній галузі. Більш того, доведено, що ефективна добова кількість може бути знижена або збільшена залежно від відповіді поточного лікування суб'єкта й залежно від оцінки лікаря, що призначає сполуку за даним винаходом. Конкретне співвідношення по вазі даної сполуки формули (Ia) або (Ib) та іншого антибактеріального агента може знаходитися в діапазоні від 1/10 до 10/1, конкретніше від 1/5 до 5/1, ще конкретніше від 1/3 до 3/1.

Сполуки за винаходом і один або більше інших антибактеріальних агентів можуть бути комбіновані в єдиному препараті, або вони можуть бути приготовані в окремих препаратах так, що вони можуть бути введені одночасно, окремо або послідовно. Таким чином, даний винахід також стосується продукту, що містить (a) сполуку згідно з винаходом і (b) один або більш за інших антибактеріальних агентів, у вигляді комбінованого препарату для одночасного, роздільного або послідовного застосування в лікуванні бактеріальної інфекції.

Інші антибактеріальні агенти, які можуть бути комбіновані зі сполуками формули (Ia) або (Ib), є, наприклад, антибактеріальними агентами, відомими в даній галузі. Інші антибактеріальні агенти включають антибіотики групи β-лактамів, такі як природні пеніциліни, напівсинтетичні пеніциліни, природні цефалоспори, напівсинтетичні цефалоспори, цефаміцини, 1-оксацефеми, препарати клавуланової кислоти, пеніци, карбапеніци, нокардицини, монобактами; тетрациклін, ангідротетрациклін, антрациклін; аміноглікозиди; нуклеозиди, такі як N-нуклеозиди, C-нуклеозиди, карбоциклічні нуклеозиди, бластицидин S; макроліди, такі як макроліди з 12-членним кільцем, макроліди з 14-членним кільцем, макроліди з 16-членним кільцем; ансаміцини; пептиди, такі як блеоміцини, граміцидин, поліміксини, бацитрацини, пептидні антибіотики з великим кільцем, що містять лактонові зв'язки, актиноміцини, амфоміцин, капреоміцин, дистаміцин, ендурацидини, мікаміцин, неокарзиностатин, стендоміцин, віоміцин, віргініаміцин; циклогексимід; циклосерин; варіотин; саркоміцин A; новобіоцин; гризеофульвін; хлорамфенікол; мітоміцини; фумагілін; моненсини; піролнітрин; фосфоміцин; фузидова кислота; D-(β-гідроксифеніл)гліцин; D-фенілгліцин; енедіїни.

Конкретними антибіотиками, які можуть бути комбіновані з даними сполуками формули (Ia) або (Ib), є, наприклад, бензилпеніцилін (калію, прокаїн, бензатин), феноксиметилпеніцилін (калію), фентицилін калию, пропіцилін, карбеніцилін (динатрію, феніл натрію, інданіл натрію), сульбеніцилін, тикарцилін динатрію, метицилін натрію, оксацилін натрію, флоксацилін натрію, диклоксацилін, флуоксацилін, ампіцилін, мезлоцилін, піперацилін натрію, амоксицилін, циклацилін, гектацилін, сульбактам натрію, талампициліну гідрохлорид, бакампициліну гідрохлорид, півмецилін, цефалексин, цефаклор, цефалогліцин, цефадроксил, цефрадин, цефроксадин, цефепірин натрію, цефалотин натрію, цефакетрил натрію, цефсулодин натрію, цефалоридин, цефатризин, цефоперазон натрію, цефамандол, вефотіаму гідрохлорид, цефазолін натрію, цефтизоксим натрію, цефотаксим натрію, цефменоксиму гідрохлорид, цефуруксим, цефтриаксон натрію, цефтазидим, цефокситин, цефметазол, цефотетан,

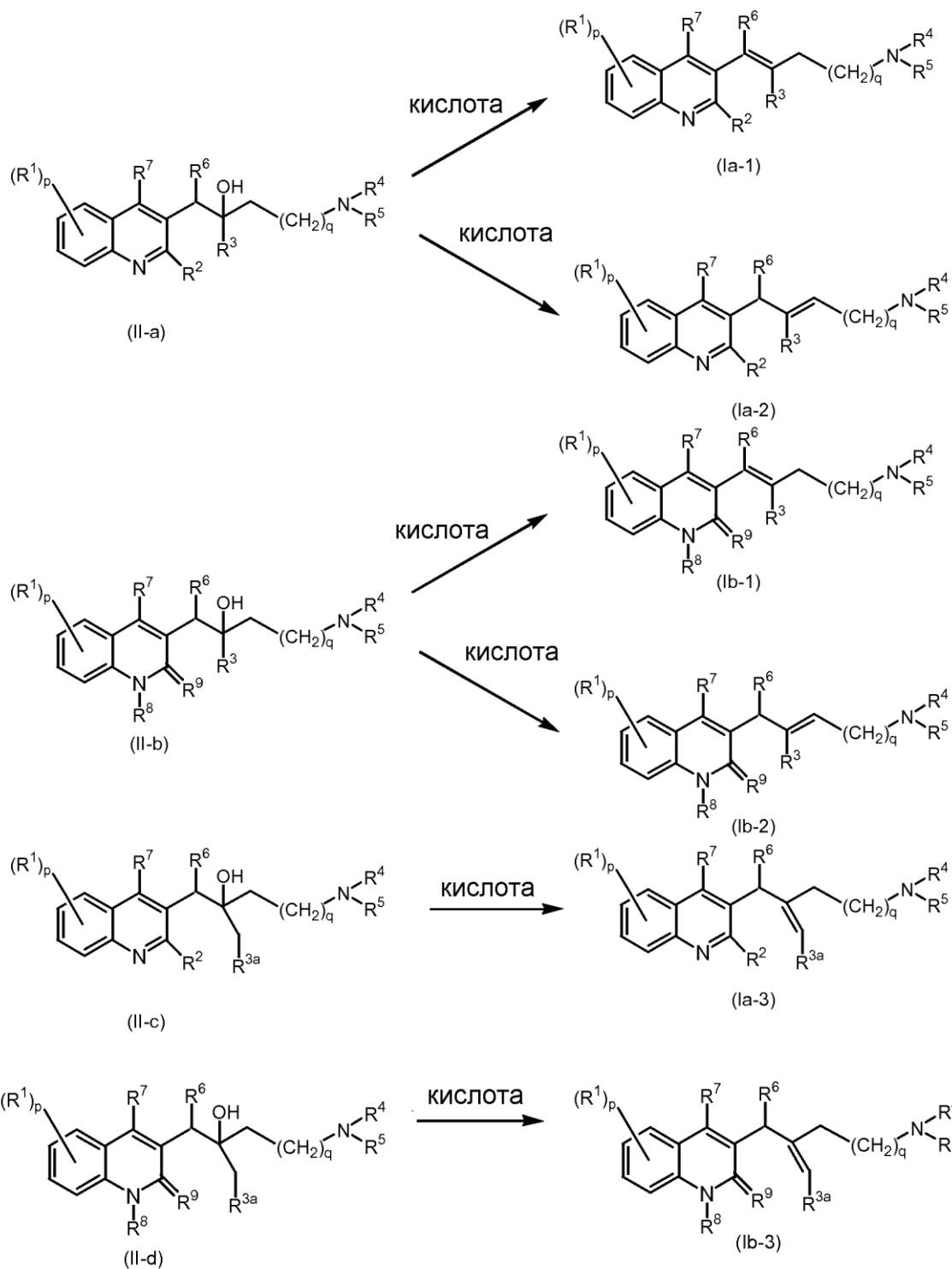
латамоксеф, клавуланова кислота, іміпенем, азтреонам, тетрациклін, хлортетрацикліну гідрохлорид, деметилхлортетрациклін, окситетрациклін, метациклін, доксициклін, ролітетрациклін, міноциклін, даунорубіцину гідрохлорид, доксорубіцин, акларубіцин, канаміцину сульфат, беканаміцин, тобраміцин, гентаміцину сульфат, дибекацин, амікацин, мікрономіцин, 5 рибостаміцин, неоміцину сульфат, паромоміцину сульфат, стрептоміцину сульфат, дигідрострептоміцин, дестоміцин А, гігromіцин В, апраміцин, сизоміцин, нетилміцину сульфат, спектиноміцину гідрохлорид, астроміцину сульфат, валідаміцин, казугаміцин, поліоксин, бластицидин S, еритроміцин, еритроміцину естолат, олеандоміцину фосфат, трацетилолеандоміцин, кітасаміцин, йосаміцин, спіраміцин, тилозин, івермектин, мідекаміцин, 10 блеоміцину сульфат, пепломіцину сульфат, граміцидин S, поліміксин В, бацитрацин, колістину сульфат, колістинметансульфонат натрію, енраміцин, мікаміцин, віргініаміцин, капреоміцину сульфат, віоміцин, енвіоміцин, ванкоміцин, актиноміцин D, неокарзиностатин, бестатин, пепстатин, монензин, лазалоцид, саліноміцин, амфотерицин В, ністатин, натаміцин, трихоміцин, мітраміцин, лінкоміцин, кліндаміцин, кліндаміцину пальмітату гідрохлорид, флавофосфоліпол, 15 циклосерин, пецилоцин, гризеофульвін, хлорамфенікол, хлорамфеніколу пальмітат, мітоміцин С, піролнітрин, фосфоміцин, фузидова кислота, бікозаміцин, тіамулин, сиканін.

Іншими антимікобактеріальними агентами, які можуть бути комбіновані зі сполуками формули (Ia) або (Ib), є, наприклад, рифампіцин (=рифампін); ізоніазид; піразинамід; амікацин; етіонамід; етамбутол; стрептоміцин; пара-аміносаліцилова кислота; циклосерин; капреоміцин; 20 канаміцин; тіоацетазон; РА-824; хінолони/фторхінолони, такі як, наприклад, моксифлоксацин, гатифлоксацин, офлоксацин, цiproфлоксацин, спарфлоксацин; макроліди, такі як, наприклад, кларитроміцин, клофазимін, амоксицилін з клавулоновою кислотою; рифаміцини; рифабутин; рифапентин; сполуки, подані у WO2004/011436.

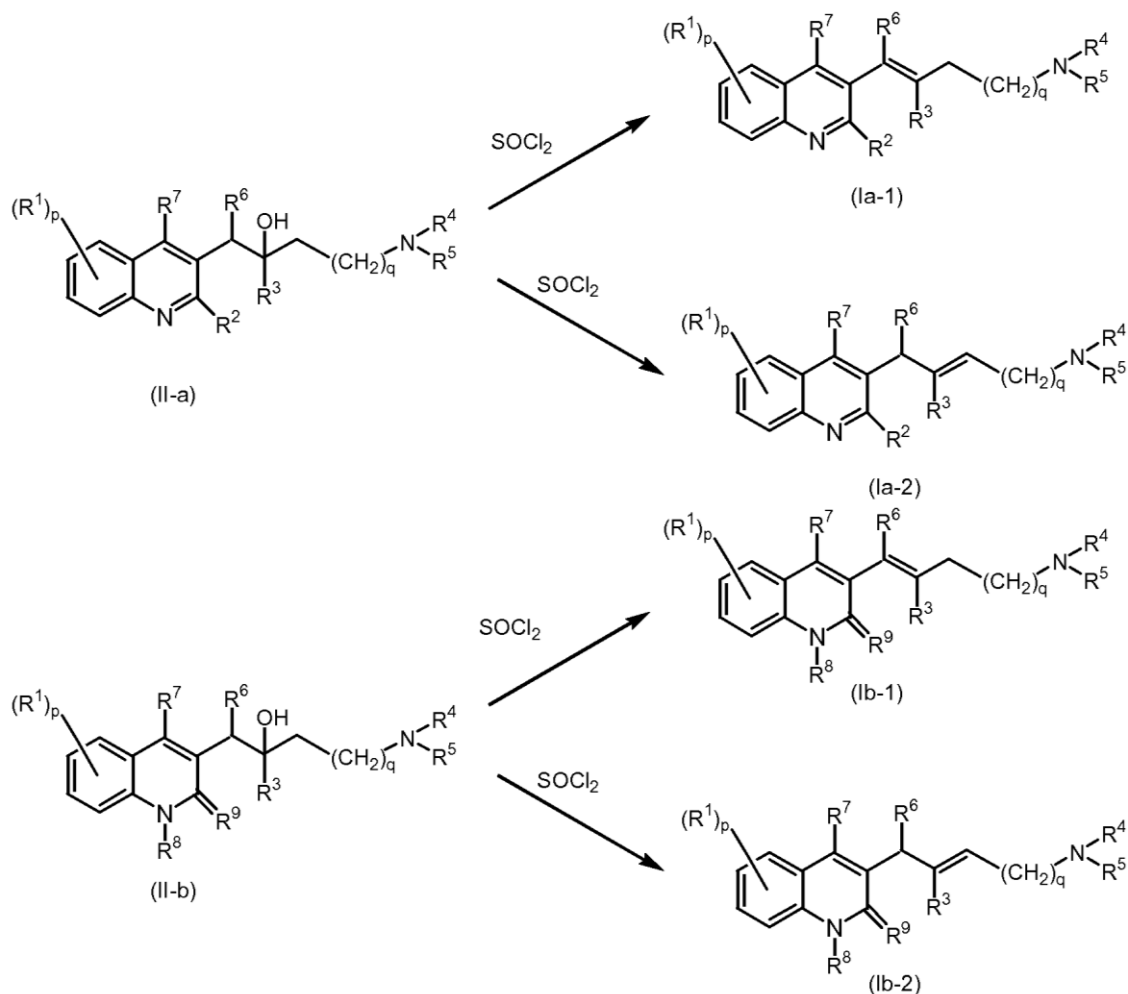
Загальна методика одержання

25 Сполуки за винаходом можуть, як правило, бути одержані за допомогою послідовності стадій, кожна з яких відома середньому фахівцеві.

Сполуки формули (Ia) або (Ib), де Q є радикалом формули (a-1), (a-2) або (a-3), вказані сполуки представлені формулою (Ia-1), (Ia-2), (Ib-1), (Ib-2), (Ia-3) або (Ib-3), можуть бути одержані шляхом взаємодії проміжної сполуки формули (II-a), (II-b), (II-c) або (II-d) з відповідною 30 кислотою, як-от, наприклад, поліфосфорна кислота.



5 Сполуки формули (Ia-1), (Ia-2), (Ib-1) або (Ib-2) можуть також бути одержані шляхом взаємодії проміжної сполуки формули (II-a), (II-b) з SOCl_2 у присутності відповідного розчинника, такого як, наприклад, піридин, триетиламін, діізопропіламін, діізопропілетиламін.

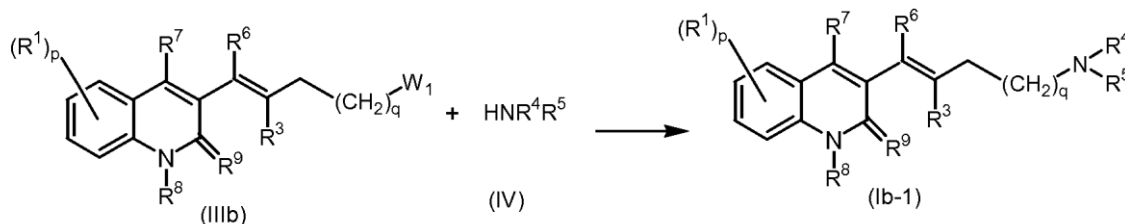
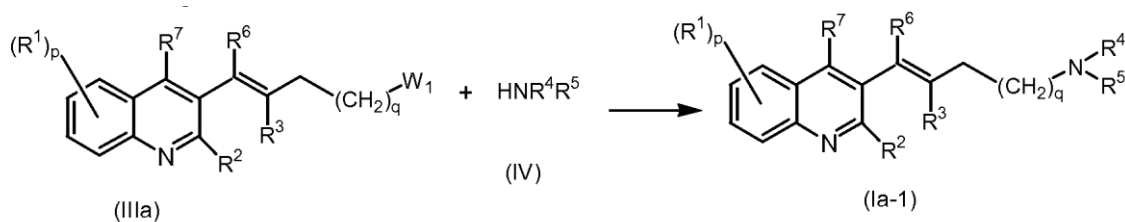


Реакція за наявності відповідної кислоти, як-от, наприклад, поліфосфорна кислота, є переважною для одержання сполук формули (Ia-1) і (Ib-1), особливо (Ia-1). Реакція у присутності SOCl_2 є переважною для одержання сполук формули (Ia-2) і (Ib-2), особливо (Ia-2).

Замість SOCl_2 також може бути використаний діетиламіносульфотрифторид або інші реагенти, які добре відомі середньому фахівцеві.

Як вважають, середній фахівець може встановити придатні значення температур, розчинник і тривалість реакцій, для того, щоб оптимізувати вказані вище реакції, в разі одержання необхідної сполуки.

Сполуки формули (Ia-1) або (Ib-1) можуть також бути одержані шляхом взаємодії проміжної сполуки формули (IIIa) або (IIIb), де W_1 є відповідною відхідною групою, як-от, наприклад, група галогену, наприклад, хлору, за допомогою проміжної сполуки формули (IV) у присутності відповідної основи, як-от, наприклад, Na_2CO_3 , і відповідного розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, метанол.



Сполука формули (Ia) де Q є радикалом формули (a-3) і де R³ є ціано, вказані сполуки, представлені формулою (Ia-4), можуть бути одержані шляхом взаємодії проміжної сполуки формули (VII) з діетилціанометилацетатом у присутності гідриду натрію й відповідного розчинника, як-от, наприклад, тетрагідрофуран.



Сполуки формули (Ia) або (Ib) можуть, крім того, бути одержані шляхом перетворення сполук формули (Ia) або (Ib) одну в одну відповідно до відомої в технології групи реакцій перегрупування.

Сполуки формули (Ia) або (Ib) можуть бути перетворені на відповідні N-оксидні форми, згідно з відомою в технології методикою перетворення тривалентного атома азоту на його N-оксидну форму. Вказана реакція N-оксидування може, як правило, бути здійснена шляхом взаємодії вихідного продукту формули (Ia) або (Ib) з відповідним органічним або неорганічним пероксидом. Придатні неорганічні перoksиди включають, наприклад пероксид водню, перoksиди лужних металів або лужноземельних металів, наприклад пероксид натрію, пероксид калію; придатні органічні перoksиди можуть включати пероксикислоти, як-от, наприклад, бензолкарбопероксоєва кислота або галогензаміщена бензолкарбопероксоєва кислота, наприклад 3-хлорбензолкарбопероксоєва кислота, пероксоалканові кислоти, наприклад пероксооцтова кислота, алкілгідроперoksиди, наприклад трет-бутилгідропероксид. Відповідними розчинниками є, наприклад, вода, нижчі спирти, наприклад етанол і подібні до них, гідрокарбони, наприклад толуол, кетон, наприклад 2-бутанон, галогеновані вуглеводні, наприклад дихлорметан, і суміші таких розчинників.

Сполуки формули (Ia) або (Ib) де R¹ є галогеном, наприклад бромом, можуть бути перетворені на сполуки формули (Ia) або (Ib), де R¹ є Het, шляхом взаємодії з HET-B(OH)₂ у присутності відповідного каталізатора, такого як, наприклад, Pd(OAc)₂ або Pd(PPh₃)₄, у присутності відповідної основи, як-от, наприклад, K₃PO₄ або Na₂CO₃, і відповідного розчинника, такого як, наприклад, толуол або 1,2-диметоксіетан (DME).

Так само, сполуки формули (Ia) або (Ib), в яких R¹ є галогеном, наприклад бром, можуть бути перетворені на сполуки формули (Ia) або (Ib), в яких R¹ є алкілом, наприклад метил, шляхом обробки відповідним агентом алкілування, як-от CH₃B(OH)₂ або (CH₃)₄Sn, у присутності відповідного каталізатора, такого як, наприклад, Pd(PPh₃)₄, у відповідному розчиннику, такому

як, наприклад, толуол або 1,2-диметоксietан (DME).

Сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 означає галоген, особливо переважно бром, можуть бути перетворені на сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 є воднем, шляхом взаємодії з HCOONH_4 у присутності відповідного каталізатора, такого як, наприклад, паладій на вугіллі, й у присутності відповідного розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад метанол. Аналогічні умови реакції можуть бути використані для перетворення сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^4 або R^5 є бензилом, на сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^4 або R^5 є воднем.

Сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 означає галоген, особливо переважно бром, можуть також бути перетворені на сполуки, де R^1 є формілом, шляхом взаємодії з N,N-диметилформамідом у присутності $n\text{BuLi}$ і відповідного розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран. Вказані сполуки можуть потім додатково перетворені на сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 є $-\text{CH}_2\text{-OH}$, шляхом взаємодії з відповідним агентом відновлення, таким як, наприклад, NaBH_4 , і у присутності відповідного розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад метанол і тетрагідрофуран.

Сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 є C_{2-6} алкеніл, можуть бути одержані шляхом взаємодії сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 означає галоген, наприклад бром і подібні до них, з трибутил(C_{2-6} алкеніл)оловом, таким як, наприклад, трибутил(вініл)олово, у присутності відповідного каталізатора, такого як, наприклад, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, у присутності відповідного розчинника, такого як, наприклад, N,N-диметилформамід. Дану реакцію переважно проводять при підвищеній температурі.

Сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 є $\text{R}^{5a}\text{R}^{4a}\text{N-}$, можуть бути одержані із сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 означає галоген, наприклад бром і подібні до них, шляхом взаємодії з $\text{R}^{5a}\text{R}^{4a}\text{NH}$ у присутності відповідного каталізатора, такого як, наприклад, трис(добензиліденацетон)паладій, відповідного ліганду, такого як, наприклад, 2-(ди-трет-бутилфосфіно)біфенілу, придатної основи, як-от, наприклад, трет-бутоксиду натрію, й придатного розчинника, такого як, наприклад, толуол.

Сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 є $-\text{C}=\text{N-OR}^{11}$, можуть бути одержані із сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 є формілом, шляхом взаємодії з гідрохлоридом гідроксиламіну або гідрохлоридом C_{1-6} алкоксиламіну у присутності відповідного розчинника, такого як, наприклад, піридин.

Сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 є $-\text{CH}_2\text{-NH}_2$, можуть бути одержані зі сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 означає форміл, шляхом відновлення у присутності H_2 , придатного каталізатора, такого як, наприклад, паладій на вугіллі, й придатного розчинника, такого як, наприклад, NH_3 /спирт, наприклад, NH_3 /метанол. Сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 є $-\text{CH}_2\text{-NH}_2$, можуть бути перетворені на сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 є $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{C}_{1-6}\text{алкіл})_2$, шляхом взаємодії з придатним альдегідним або кетоновим реагентом, таким як, наприклад, параформальдегід або формальдегід, у присутності ціаноборгідриду натрію, оцтової кислоти й придатного розчинника, такого як, наприклад, ацетонітрил.

Сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 є $\text{R}^{5a}\text{R}^{4a}\text{N-CH}_2\text{-}$, можуть бути одержані шляхом взаємодії сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 є формілом, з придатним реагентом формули $\text{R}^{5a}\text{R}^{4a}\text{N-H}$ у присутності придатного агента відновлення, такого як, наприклад, BH_3CN , відповідного розчинника, такого як, наприклад, ацетонітрил і тетрагідрофуран, і відповідної кислоти, як-от, наприклад, оцтова кислота.

Сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 є аміно, можуть бути одержані шляхом взаємодії сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 є карбоксилком, з відповідним азидом, таким як, наприклад, дифенілфосфорилазид (DPPA), і відповідною основою, як-от, наприклад, триетиламін, у відповідному розчиннику, такому як, наприклад, толуол. Отриманий продукт піддають реакції за Куртісом, і при введенні триметилсилілетанолу формується проміжна карбаматна сполука. На наступній стадії ця проміжна сполука взаємодіє з бромідом тетрабутиламонію (TBAB) у придатному розчиннику, такому як, наприклад, тетрагідрофуран, щоб одержати амінопохідну.

Сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 означає амінокарбоніл, моно- або ді(алкіл)амінокарбоніл або $\text{R}^{5a}\text{R}^{4a}\text{N-C(=O)-}$, можуть бути одержані шляхом взаємодії сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 є карбоксилком, з відповідним аміном, відповідним реагентом скріплення, таким як, наприклад, гідроксибензотриазол, відповідним реагентом активування, таким як, наприклад, 1,1'-карбонілдіімідазол або N,N'-дициклогексилкарбодіімід або 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід, відповідною основою, як-от, наприклад, триетиламін, і відповідним розчинником, таким як, наприклад, тетрагідрофуран і хлористий метилен.

Сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 є арилкарбоніл, можуть бути одержані шляхом взаємодії на першій стадії (а) сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 є галогеном, наприклад, бром і подібні до них, з відповідним ариальдегідом у присутності $n\text{BuLi}$ і у відповідному розчиннику,

такому як, наприклад, тетрагідрофуран. Дану реакцію переважно проводять при зниженій температурі, як-от, наприклад -70°C . На наступній стадії (b) продукт, отриманий на стадії (a), окислюють відповідними окислювачами, таким як, наприклад, оксид марганцю, у присутності відповідного розчинника, такого як, наприклад, хлористий метилен.

5 Сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^4 і R^5 є залишком кільця, заміщений алкілкарбонілом, можуть бути одержані з відповідної сполуки, де залишок кільця є незаміщеним шляхом взаємодії з відповідним ацилхлоридом, наприклад ацетилхлоридом, у присутності відповідної основи, як-от, наприклад, триетиламін, і відповідного розчинника, такого як, наприклад, хлористий метилен.

10 Сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^4 і R^5 є незаміщеним залишком кільця, можуть бути одержані з відповідної сполуки, де залишок кільця заміщений арилалкілом, шляхом взаємодії з форміатом амонію у присутності відповідного каталізатора, такого як, наприклад, паладій на вугіллі, і відповідного розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, метанол.

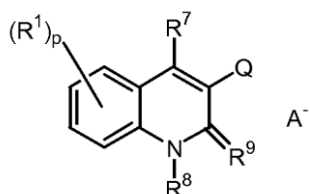
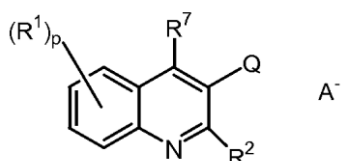
15 Сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^6 є фенілом, заміщеним галогеном, можуть бути перетворені на сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^6 є фенілом, заміщений Het , шляхом взаємодії з HET-B(OH)_2 у присутності відповідного каталізатора, такого як, наприклад, $\text{Pd(PPh}_3)_4$, у присутності відповідної основи, як-от, наприклад, Na_2CO_3 , і відповідного розчинника, такого як, наприклад, толуол або 1,2-диметоксіетан (DME), і спирту, наприклад метанолу.

20 Сполуки формули (Ia), де R^2 є метокси, може бути перетворені на відповідну сполуку формули (Ib), де R^8 є воднем і R^9 є оксо, шляхом гідролізу у присутності відповідної кислоти, як-от, наприклад, соляна кислота, і відповідного розчинника, як-от, наприклад, діоксан.

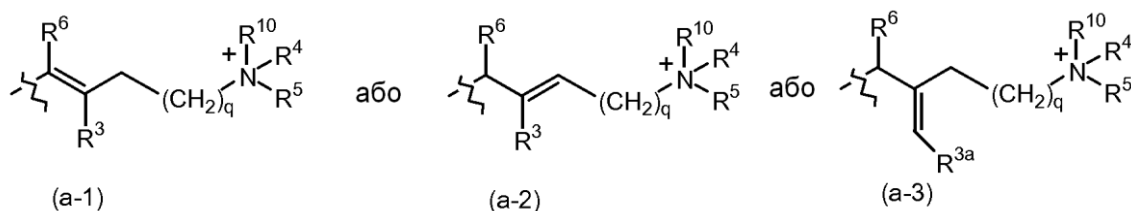
 Сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^4 і R^5 узяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, щоб утворити 1,1-діоксидтіоморфолініл, можуть бути одержані з відповідної тіоморфолінової похідної шляхом взаємодії з відповідним органічним або неорганічним пероксидом. Відповідні неорганічні пероксиди включають, наприклад, пероксид водню, пероксиди лужного металу або лужноземельного металу, наприклад пероксид натрію, пероксид калію; відповідні органічні пероксиди можуть включати пероксикислоти, такі як, наприклад, бензолкарбопероксоєва кислота або галоген, заміщений бензолкарбопероксоєвою кислотою, наприклад, 3-хлорбензолкарбопероксоєва кислота, пероксоалканові кислоти, наприклад пероксооцтова кислота, алкілгідроперокси, наприклад, трет-бутилгідропероксид. Відповідними розчинниками є, наприклад, вода, нижчі спирти, наприклад, етанол і подібні до них, гідрокарбони, наприклад, толуол, кетон, наприклад, 2-бутанон, галогеновані вуглеводні, наприклад дихлорметан, і суміші таких розчинників.

35 Сполуки формули (Ia) або (Ib) можуть також бути перетворені на четвертинний амін шляхом взаємодії з відповідним агентом кватернізації, як-от, наприклад, необов'язково заміщений C_{1-6} алкілгалоїд, арил C_{1-6} алкілгалоїд, C_{1-6} алкіл-карбонілгалоїд, арилкарбонілгалоїд, $\text{Het}^1\text{C}_{1-6}$ алкілгалоїд або Het^1 карбонілгалоїд, наприклад метилйодид або бензилйодид, у присутності відповідного розчинника, такого як, наприклад, ацетон, де Het^1 є фураніл або тієніл; або біциклічний гетероцикл, вибраний з бензофуранілу або бензотієнілу; кожен моноциклічний і біциклічний гетероцикл може необов'язково бути заміщений 1, 2 або 3 замісниками, кожен замісник незалежно вибраний з групи галогену, C_{1-6} алкілу й арилу. Вказані четвертинні аміни представлені за допомогою вказаної нижче формули, де R^{10} означає C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкілкарбоніл, арил C_{1-6} алкіл, арилкарбоніл, $\text{Het}_1\text{C}_{1-6}$ алкіл або Het^1 карбоніл, і де A- означає фармацевтично прийнятний протиіон, такий як, наприклад, іон йоду.

45



де Q є радикалом формули

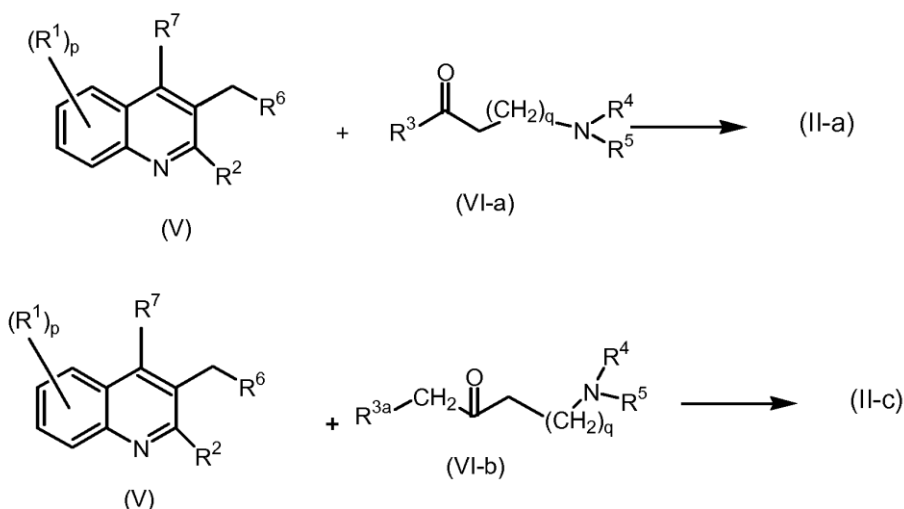


Очевидно, що в попередніх і в подальших реакціях реакційні продукти можуть бути виділені з реакційного середовища і, за необхідності, надалі очищені відповідно до методик, як правило, відомих у технології, як-от екстрагування, кристалізація й хроматографія. Очевидно, що реакційні продукти, які існують у більш ніж одній енантімерній формі, можуть бути виділені з їх сумішей шляхом відомих методик, особливо препаративною хроматографією, як-от препаративна HPLC, хіральною хроматографією. Індивідуальні діастереомери або індивідуальні енантіомери можуть також бути одержані за допомогою Надкритичної Рідинної Хроматографії (SCF).

Вихідними продуктами і проміжними сполуками є сполуки, які є або комерційно доступними, або можуть бути одержані відповідно до звичайних реакційних методик, як правило, відомих у технології. Наприклад, проміжні сполуки формули від (IIa) до (IId) можуть бути одержані відповідно до методик, описаних у WO2004/011436, WO2005/070924, WO2005/070430 або WO2005/075428, уміст яких включений у даний опис за допомогою посилання.

Особливо, проміжні сполуки формули (IIa) і (IIc) можуть бути одержані шляхом взаємодії проміжної сполуки формули (V) з проміжною сполукою формули (VI-a) або (VI-b) відповідно до наступної реакційної схеми (1):

Схема 1

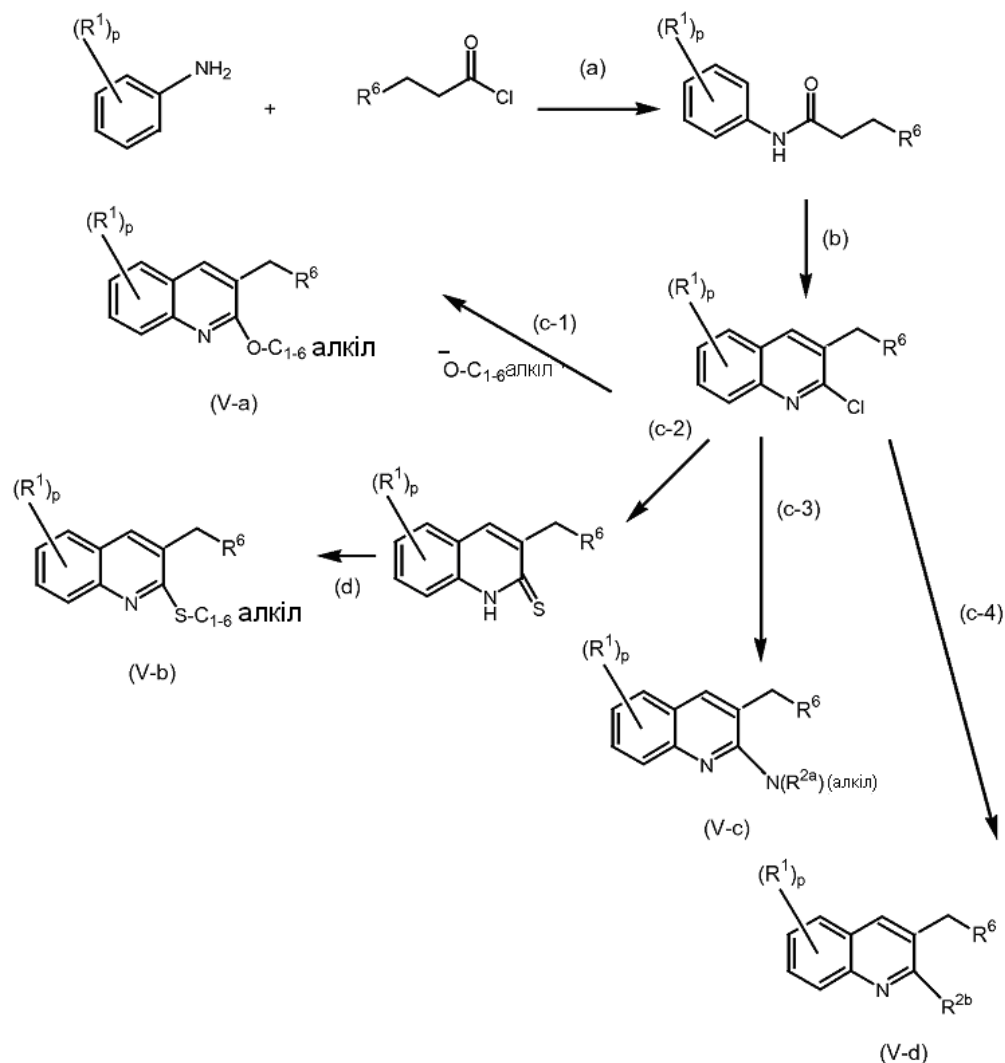


використовуючи nBuLi в суміші діізопропіламіну й тетрагідрофурану, де всі радикали визначені у формулі (Ia). Перемішування може збільшити швидкість реакції. Реакція може легко бути здійснена в інтервалі температур між -20 і -70°C.

Аналогічна реакційна методика може бути використана для синтезу сполук формули (IIb) або (IId), виходячи з проміжних сполук формули (V').

Проміжні сполуки формули (V) можуть бути одержані відповідно до наступної реакційної схеми (2):

Схема 2

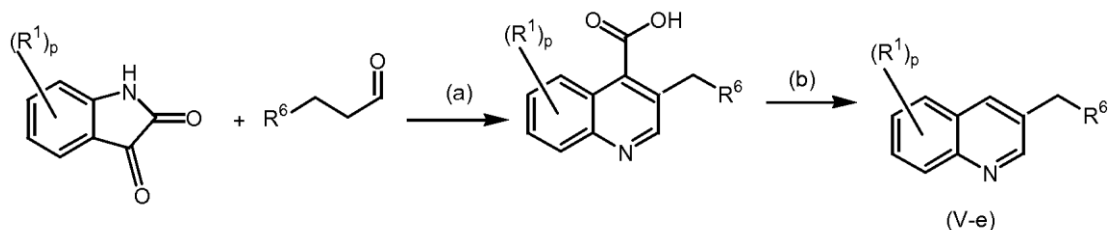


де всі радикали визначені у формулі (1a). Реакційна схема (2) включає стадію (a), в якій належним чином заміщений анілін взаємодіє з відповідним ацилхлоридом, таким як, наприклад, 3-фенілпропіонілхлорид, 3-фторбензолпропіонілхлорид або п-хлорбензолпропіонілхлорид, у присутності відповідної основи, як-от триетиламін, і відповідного реакційно-інертного розчинника, як-от хлористий метилен або етилендихлорид. Реакція може легко бути здійснена в інтервалі температур між кімнатною температурою й температурою кипіння. На наступній стадії (b) аддукт, отриманий на стадії (a), взаємодіє з фосфорилхлоридом ($POCl_3$) у присутності N,N-диметилформаміду (формулювання за Вілсмейєром-Хааком (Vilsmeier-Haack) з подальшою циклізацією). Реакція може легко бути здійснена в інтервалі температур між кімнатною температурою й температурою кипіння. На наступній стадії (c-1) конкретна R^2 -група, де R^2 означає, наприклад, радикал C_{1-6} алкілокси, вводиться шляхом взаємодії проміжної сполуки, одержаної на стадії (b), з $O-C_{1-6}$ алкілом у присутності відповідного розчинника, такого як, наприклад, $HO-C_{1-6}$ алкіл. Проміжна сполука, одержана на стадії (b), може також бути перетворена на проміжну сполуку, де R^2 означає, наприклад, радикал C_{1-6} алкілтіо, шляхом взаємодії з $S=C(NH_2)_2$ у присутності відповідного розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, етанол, або суміш спирт/вода, необов'язково у присутності відповідної основи, як-от, наприклад, KOH , (див. стадію (c-2)) з подальшою взаємодією з C_{1-6} алкілом-І у присутності відповідної основи, як-от, наприклад, K_2CO_3 , і відповідного розчинника, як-от, наприклад, 2-пропанон (див. стадію (d)). Проміжна сполука, одержана на стадії (b), може також бути перетворена на проміжну сполуку, де R^2 є $-N(R^{2a})$ (алкіл), де R^{2a} є воднем або алкілом, шляхом взаємодії з відповідною сіллю $NH(R^{2a})$ (алкілу) у присутності відповідної основи, як-от, наприклад, карбонату калію, і відповідного розчинника, такого як, наприклад, ацетонітрил (стадія (c-3)). Проміжна сполука, одержана на стадії (b), може також бути перетворена на проміжну сполуку, де R^2 є C_{1-6} алкілокси, необов'язково заміщений C_{1-6} алкілокси,

вказаний R^2 , представлений R^{2b} , шляхом взаємодії з C_{1-6} алкілокси C_{1-6} алкілОН, необов'язково заміщений C_{1-6} алкілокси, у присутності NaH і відповідного розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран (стадія (с-4)).

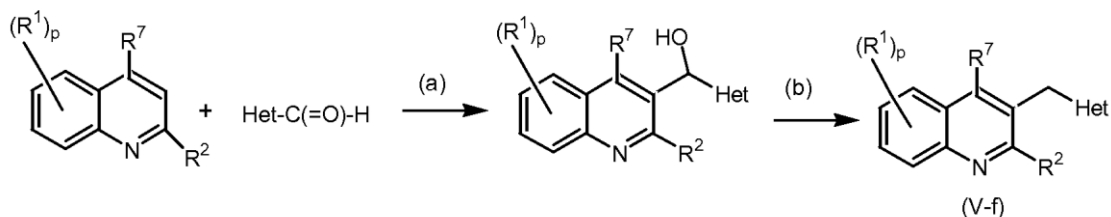
Проміжні сполуки формули (V), де R^2 і R^7 є воднем, вказані проміжні сполуки, представлені формулою (V-e), можуть бути одержані відповідно до наступної реакційної схеми (3), де на першій стадії (а) заміщений індол-2,3-діон взаємодіє з необов'язково заміщеним 3-фенілпропіональдегідом у присутності відповідної основи, як-от гідроксид натрію (реакція Пфітзінгера (Pfitzinger)), після якої сполуку карбонової кислоти декарбоксилують на наступній стадії (b) при високій температурі у присутності відповідного реакційно-інертного розчинника, такого як дифеніловий ефір.

Схема 3



Проміжні сполуки формули (V), де R^6 є Het, вказані проміжні сполуки, представлені формулою (V-f), можуть бути одержані відповідно до наступної реакційної схеми 3а.

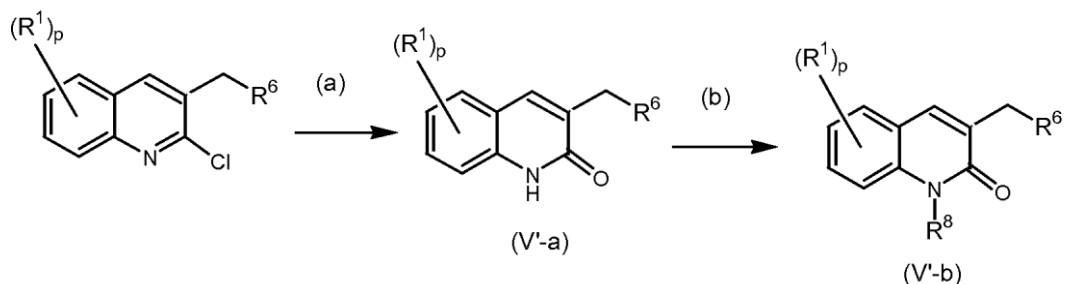
Схема 3а



Реакційна схема (3а) включає стадію (а), на якій відповідний залишок хіноліну взаємодіє з $HET-C(=O)-H$, використовуючи $nBuLi$ в суміші з відповідною основою, як-от, наприклад, 2,2,6,6-тетраметилпіперидин і відповідним розчинником, таким як, наприклад, тетрагідрофуран. Перемішування може збільшити швидкість реакції. Реакція може легко бути здійснена в інтервалі температур між -20 і $-70^\circ C$. На наступній стадії (b) продукт, отриманий на стадії (а), перетворюють на проміжну сполуку формули (V-f) шляхом взаємодії з відповідною кислотою, як-от, наприклад, трифтороцтова кислота і триізопропілсилан, у присутності відповідного розчинника, такого як, наприклад, хлористий метилен.

Проміжні сполуки формули (V), особливо (V'-a) або (V'-b), можуть бути одержані відповідно до наступної реакційної схеми (4).

Схема 4

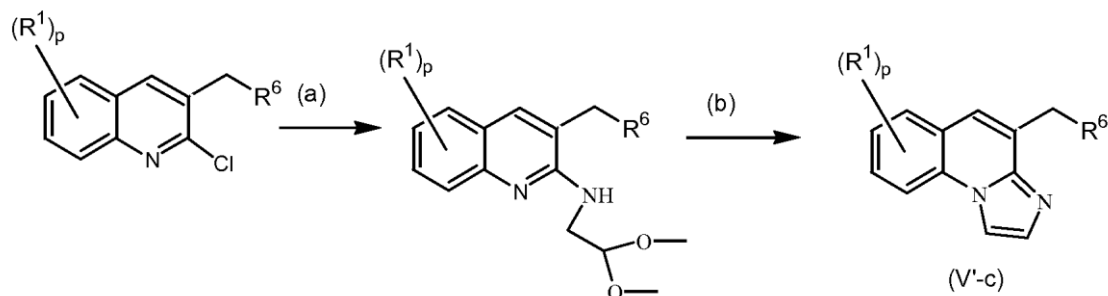


Реакційна схема (4) включає стадію (а), на якій залишок хіноліну перетворюють на хіноліноновий залишок шляхом взаємодії з відповідною кислотою, як-от, наприклад, соляна кислота. На наступній стадії (b) вводять R^8 замісник шляхом взаємодії проміжної сполуки,

одержаної на стадії (а), з відповідним агентом алкілювання, як-от, наприклад, алкілідодид, наприклад метилідодид, у присутності відповідної основи, як-от, наприклад, NaOH або хлорид бензилтриетиламонію, відповідного розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран.

- Проміжні сполуки формули (V'), де R^8 і R^9 узяті разом, щоб утворити радикал $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{}$, вказані проміжні сполуки, представлені формулою (V'-с), можуть бути одержані відповідно до наступної реакційної схеми (5).

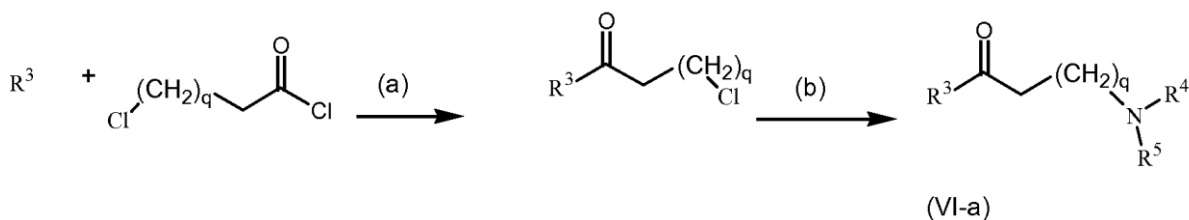
Схема 5



Реакційна схема (5) включає стадію (а), на якій проміжна сполука взаємодіє з $\text{NH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$. На наступній стадії (b) конденсуючий імідазолільний залишок утворюється шляхом взаємодії з оцтовою кислотою у присутності придатного розчинника, такого як, наприклад, ксилол.

Проміжними сполуками формули (VI-a) є сполуки, які є або комерційно доступними, або можуть бути одержані відповідно до звичайних реакційних методик, як правило, відомих у технології. Наприклад, проміжні сполуки формули (VI-a) можуть бути одержані відповідно до наступної реакційної схеми (6):

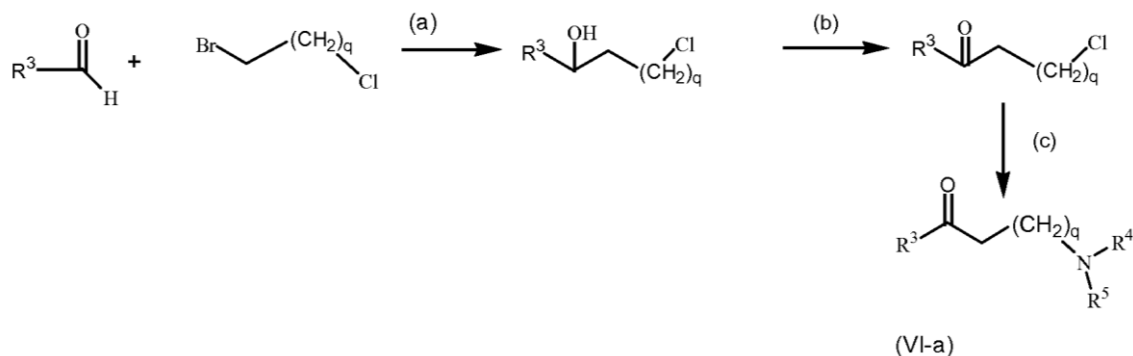
Схема 6



Реакційна схема (6) включає стадію (а), на якій R^3 , особливо належним чином заміщений арил, переважніше належним чином заміщений феніл, взаємодіє за реакцією Фріделя-Крафтса з відповідним ацилхлоридом, як-от 3-хлорпропіоніл-хлорид або 4-хлорбутирилхлорид, у присутності відповідної кислоти Льюїса, такий як, наприклад, AlCl_3 , FeCl_3 , SnCl_4 , TiCl_4 або ZnCl_2 , і відповідного реакційно-інертного розчинника, такого як хлористий метилен або етилендихлорид. Реакція може легко бути здійснена в інтервалі температур між кімнатною температурою й температурою кипіння. На наступній стадії (b) аміногрупу ($-\text{NR}^4\text{R}^5$) вводять шляхом взаємодії проміжної сполуки, одержаної на стадії (а), з первинним або вторинним аміном (HNR^4R^5).

Проміжні сполуки формули (VI-a) можуть також бути одержані відповідно до наступної реакційної схеми (7):

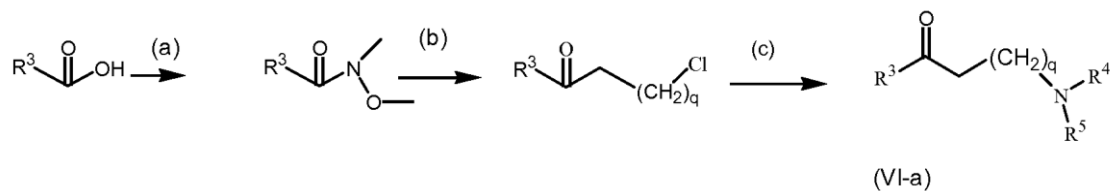
Схема 7



Реакційна схема (7) включає стадію (а), на якій $R^3-C(=O)-H$, наприклад, належним чином заміщений арилкарбоксальдегід, переважніше належним чином заміщений феніл або нафтилкарбоксальдегід, взаємодіє з відповідним проміжною сполукою, як-от, наприклад, 1-бром-4-хлорбутан, у присутності реагенту Грин'єра і відповідного розчинника, такого як, наприклад, діетиловий ефір, тетрагідрофуран. Реакція може легко бути здійснена при зниженій температурі, наприклад $5^\circ C$. На наступній стадії (b) окислення проводять у присутності реагенту Джонса у відповідному розчиннику, такому як, наприклад, ацетон. На наступній стадії (c) аміногрупу ($-NR^4R^5$) вводять шляхом взаємодії проміжної сполуки, одержаної на стадії (b), з первинним або вторинним аміном HNR^4R^5 у присутності відповідного розчинника, такого як, наприклад, ацетонітрил, і відповідної основи, як-от, наприклад, K_2CO_3 .

Альтернативно проміжні сполуки формули (VI-a) можуть бути одержані відповідно до наступної реакційної схеми (8):

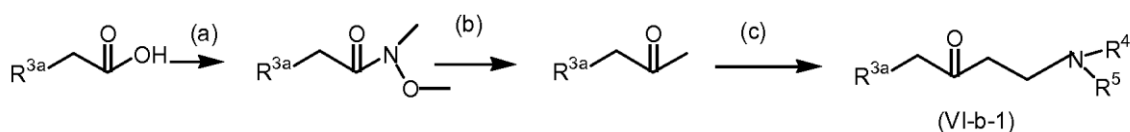
Схема 8



Реакційна схема (8) включає стадію (а), на якій, наприклад, відповідна кислота взаємодіє з $NH(CH_3)(OCH_3)$ у присутності 1,1'-карбонілдіімідазолу й відповідного розчинника, такого як, наприклад, CH_2Cl_2 . На наступній стадії (b) продукт, отриманий на стадії (а), взаємодіє з відповідними реагентами Грин'єра, наприклад, 4-хлорбутилмагнійбромідом, у присутності відповідного розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран. На наступній стадії (c) аміногрупу ($-NR^4R^5$) вводять шляхом взаємодії проміжної сполуки, одержаної на стадії (b), з первинним або вторинним аміном HNR^4R^5 у присутності відповідного розчинника, такого як, наприклад, ацетонітрил, і відповідної основи, як-от, наприклад, K_2CO_3 .

Проміжними сполуками формули (VI-b) є сполуки, які є або комерційно доступними, або можуть бути одержані відповідно до звичайних реакційних методик, як правило, відомих у технології. Наприклад, проміжні сполуки формули (VI-b), де q має значення 1, вказані проміжні сполуки, представлені формулою (VI-b-1), можуть бути одержані відповідно до наступної реакційної схеми (9):

Схема 9

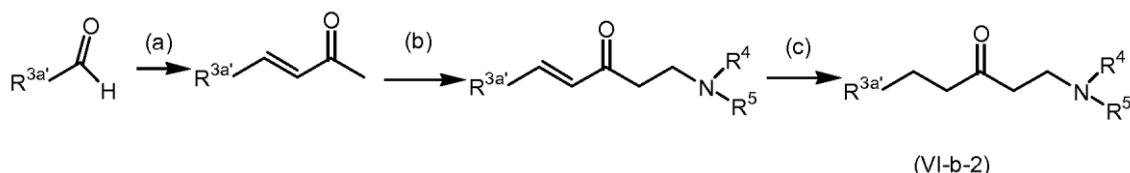


Реакційна схема (9) включає стадію (а), на якій, наприклад, відповідна кислота взаємодіє з $NH(CH_3)(OCH_3)$ у присутності 1,1'-карбонілдіімідазолу й придатного розчинника, такого як, наприклад, CH_2Cl_2 . На наступній стадії (b) продукт, отриманий на стадії (а), взаємодіє з реагентами Грин'єра CH_3MgCl у присутності відповідного розчинника, такого як, наприклад,

тетрагідрофуран. На наступній стадії (с) аміногрупу ($-NR^4R^5$) вводять шляхом взаємодії проміжної сполуки, одержаної на стадії (b), з первинним або вторинним аміном HNR^4R^5 у присутності $CH_2(=O)$, відповідної кислоти, як-от, наприклад, соляна кислота та їй подібні, і відповідного розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад етанол.

Проміжні сполуки формули (VI-b), де $R^{3a}-CH_2-$ являє собою $R^{3a}-CH_2-CH_2-$ (який є можливим для таких проміжних сполук формули (VI-b), де R^{3a} означає алкіл, арилалкіл, арил-О-алкіл або арилалкіл-О-алкіл, і $R^{3a'}$ є тим же самим як R^{3a} , але на 1 атом вуглецю менше в алкільному ланцюзі, приєднаному до CH_2), і де q має значення 1, вказані проміжні сполуки, представлені формулою (VI-b-2), можуть бути одержані відповідно до наступної реакційної схеми (10):

Схема 10



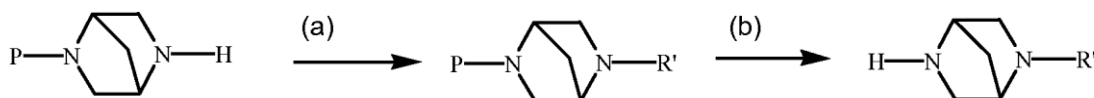
Реакційна схема 10 включає стадію (a), де відповідний альдегід взаємодіє з ацетоном у присутності відповідної основи, як-от, наприклад, гідроксид натрію. На наступній стадії (b) продукт, отриманий на стадії (a), взаємодіє з первинним або вторинним аміном HNR^4R^5 у присутності $CH_2(=O)$, відповідної кислоти, як-от, наприклад, соляна кислота і їй подібні, і відповідного розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад етанол. На наступній стадії (c) продукт, отриманий на стадії (b) гідрують (H_2) у присутності відповідного каталізатора, такого як, наприклад, паладій на вугіллі, і відповідного розчинника, такого як, наприклад, вода і спирт, наприклад етанол.

Проміжні сполуки формули (IV), де R^3 є галогензаміщеним фенілом, можуть бути перетворені на проміжні сполуки формули (IV), де R^3 є фенілом, заміщеним арилом, шляхом взаємодії з арилбороною кислотою у присутності відповідної основи, як-от, наприклад, фосфат калію, відповідного каталізатора, такого як, наприклад, ацетат паладію, і відповідного ліганду, такого як, наприклад, 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл, у відповідному розчиннику, такому як, наприклад, толуол.

Проміжні сполуки формули (IV), де R^3 є галогензаміщеним фенілом, можуть також бути перетворені на проміжні сполуки формули (IV), де R^3 означає феніл, заміщений C_{2-6} алкенілом, необов'язково заміщений фенілом, шляхом взаємодії з відповідним C_{2-6} алкеном, таким як, наприклад, стирол, у присутності відповідної основи, як-от, наприклад, триетиламін, відповідного каталізатора, такого як, наприклад, ацетат паладію, і відповідного ліганду, такого як, наприклад, три-о-толілфосфін, у відповідному розчиннику, такому як, наприклад, ДМФА.

У випадках з указаними вище реакційними схемами, відповідним аміном HNR^4R^5 є заміщений 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептил, вказаний амін може бути отриманий відповідно до наступної реакційної схеми (11):

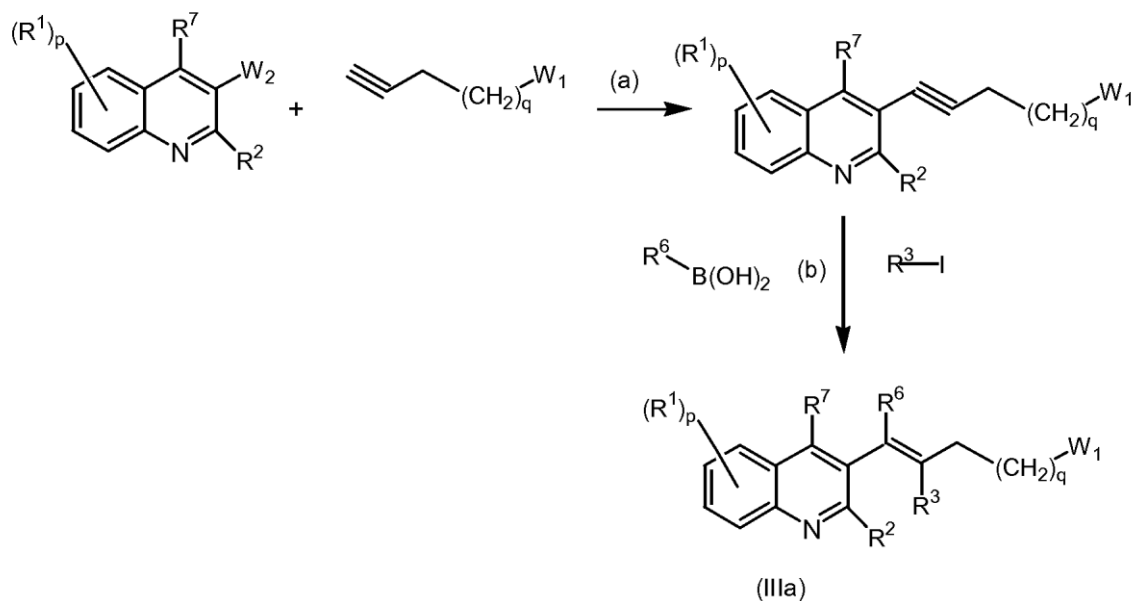
Схема 11



Реакційна схема (11) включає стадію взаємодії належним чином захищеного 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептилу, де P означає, наприклад, трет-бутилоксикарбоніл, з відповідними реагентами формули $W-R'$, де W є відповідною відхідною групою, як-от, наприклад, галоген, наприклад, бром і подібні, і де R' є замісник, введений у присутності відповідної основи, як-от, наприклад, K_2CO_3 , $NaHCO_3$ або триетиламін, відповідну фазу реагент передачі, такого як, наприклад, хлорид тетра-н-бутиламонію, відповідного розчинника, такого як, наприклад, ацетонітрил, і необов'язково KI для підвищення швидкості реакції. На наступній стадії (b) захисну групу видаляють шляхом взаємодії з відповідною кислотою, як-от, наприклад, трифтороцтова кислота, у присутності відповідного розчинника, такого як, наприклад, хлористий метилен.

Проміжні сполуки формули (III-a) можуть бути одержані відповідно до наступної реакційної схеми (12):

Схема 12

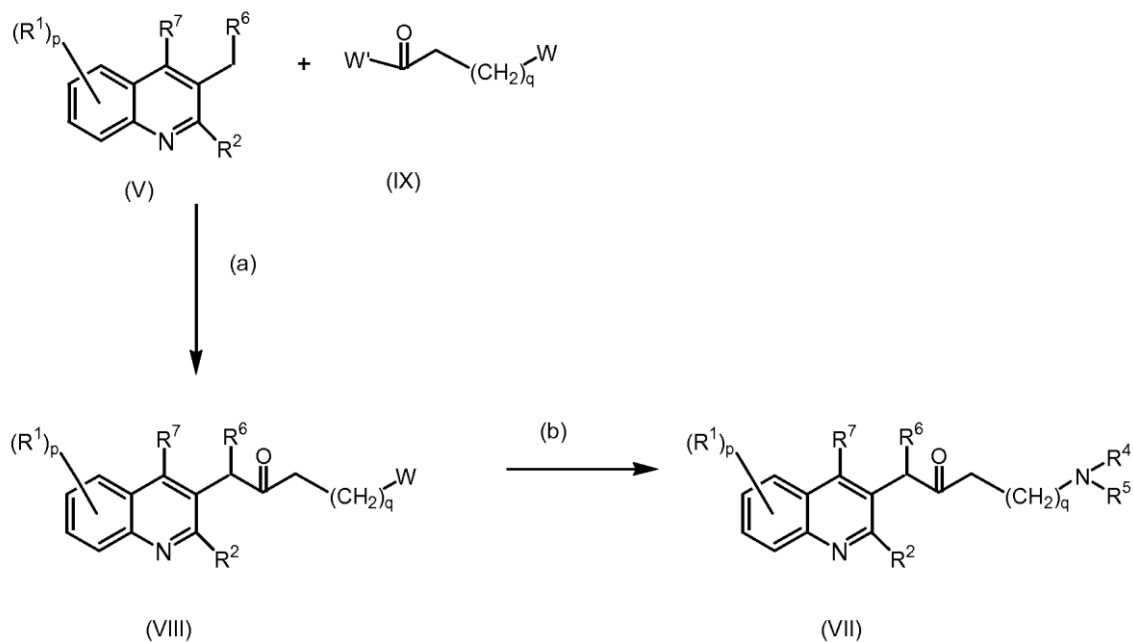


- 5 Реакційна схема (12) включає стадію (а), де відповідна похідна хіноліну, де W_2 є відповідною відхідною групою, як-от, наприклад, галоген, наприклад бром, взаємодіє з придатною алкіною похідною, де W_1 є відповідною відхідною групою, як-от, наприклад, галоген, наприклад, хлор, у присутності відповідного каталізатора, такого як, наприклад, $\text{PdCl}_2(\text{PHCN})_2$, відповідного ліганду, такого як, наприклад, X-PHOS, відповідної основи, як-от, наприклад, CS_2CO_3 , і відповідного розчинника, такого як, наприклад, N,N-диметилформамід. На наступній стадії (b) продукт,

отриманий на стадії (а), взаємодіє з $R^6-B(OH)_2$ у присутності відповідного каталізатора, такого як, наприклад, $\text{PdCl}_2(\text{PHCN})_2$, відповідної основи, як-от, наприклад, KHCO_3 , і відповідного розчинника, такого як, наприклад, 1-метил-2-піролідион і вода. Аналогічна реакційна методика може бути використана для синтезу сполук формули (IIIb).

- 15 Проміжні сполуки формули (VII) можуть бути одержані відповідно до реакційної схеми 13.

Схема 13



На реакційній схемі 13 на стадії (а) проміжні сполуки формули (V) взаємодіють з проміжною сполукою формули (IX), де W' означає придатну відхідну групу, таку як, наприклад, 1Н-бензотриазол, а W означає придатну відхідну групу, таку як, наприклад, галоген, наприклад хлор, у присутності nBuLi, відповідної основи, як-от, наприклад, N-(1-метилетил)-2-пропанамін, і

відповідного розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран. Реакція може легко бути здійснена в інтервалі температур між -20 і -70°C. На наступній стадії (b) одержана проміжна сполука формули (VIII) взаємодіє з первинним або вторинним аміном HNR⁴R⁵ у присутності відповідної основи, як-от, наприклад, карбонат калію, й відповідного розчинника, як-от, наприклад, ацетонітрил.

Наступні приклади ілюструють даний винахід без його обмеження.

Експериментальна частина

Для деяких сполук або проміжних сполук у цьому відношенні не була експериментально визначена абсолютна стереохімічна конфігурація стереогенного атома(ів) вуглецю або конфігурація при подвійному зв'язку. В цих випадках стереохімічну ізомерну форму, яку виділяють першою, визначають як "А", і другу як "В", без подальшого посилання на фактичну стереохімічну конфігурацію. Проте вказані "А" і "В" ізомерні форми можуть бути однозначно охарактеризовані середнім фахівцем, використовуючи відомі в технології способи, такі як, наприклад, дифракція рентгенівських променів або ЯМР. Як вважають, у межах знання середнього фахівця визнати, що найвідповідніший метод визначає фактичну стереохімічну конфігурацію. У випадку, якщо "А" і "В" є стереоізомерними сумішами, у специфічних сумішах енантіомерів, вони можуть бути потім розділені, за допомогою чого відповідні перші виділені фракції визначаються "А1", відповідно "В1", і другі як "А2", відповідно "В2", без подальшого посилання на фактичну стереохімічну конфігурацію. Проте вказані "А1", "А2" і "В1", "В2" ізомерні форми, зокрема "А1", "А2" і "В1", "В2" енантіомерні форми, можуть бути однозначно охарактеризовані середнім фахівцем, використовуючи відомі в технології способи, такі як, наприклад, дифракція рентгенівських променів. Наприклад, проміжні сполуки формул (II-a), (II-b), (II-c) або (II-d) позначені як конкретний діастереоізомер (що в основному не містить іншого діастереоізомеру(ів)). У випадку якщо у вказаних проміжних сполуках формул (II-a), (II-b), (II-c) або (II-d) є два хіральних центри, це означає, що проміжною сполукою є суміш, особливо рацемічна суміш (R,S) і (S,R) енантіомерів або рацемічна суміш (R,R) і (S,S) енантіомеру. Надалі суміші двох енантіомерів позначені як діастереоізомер А або В. Чи позначена суміш як А або В, залежить від того, чи виділена вона першою в методиці синтезу (тобто А) або другою (тобто В). Коли вказана проміжна сполука позначена як специфічний енантіомер (що в основному не містить інших енантіомерів), це означає, що проміжна сполука означає (R,S), (S,R), (R,R) або (S,S) енантіомер. Надалі вказані специфічні енантіомери позначають як А1, А2, В1 або В2. Чи позначений енантіомер як А1, А2, В1 або В2, залежить від того, чи виділений він першим або другим (1 або 2) в методиці синтезу і чи виділений він з А (А1, А2) або В (В1, В2) діастереоізомеру.

В деяких випадках, коли проміжну сполуку, позначену як специфічний діастереоізомер або енантіомер, перетворюють на іншу проміжну сполуку, остання може успадкувати позначення від колишнього для діастереоізомеру (А або В) або енантіомеру (А1, А2, В1, В2). Будь-який раз, коли це застосовується, це також стосується кінцевої сполуки.

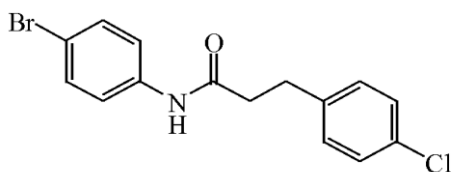
Надалі, "DMF" визначають як N,N-диметилформамід, "THF" визначають як тетрагідрофуран, "DIPE" визначають як діізопропіловий ефір, "DCM" визначають як дихлорметан, "PPA" визначають як поліфосфорну кислоту.

Експериментальна частина

А. Одержання проміжних сполук

Приклад А1

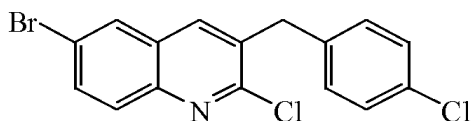
а. Одержання проміжної сполуки 1



4-Хлорбензолпропаноїлхлорид (0,466 моль) повільно додають при температурі 5°C до розчину 4-бромбензоламіну (0,388 моль) у Et₃N (70 мл) і CH₂Cl₂ (700 мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом години. Додають H₂O. Осад фільтрують, промивають H₂O і

сушать. Залишок перекристалізують з діетилового ефіру. Осад фільтрують і сушать. Вихід: 110 г проміжної сполуки 1 (83%) (темп. плав. 194°C).

b. Одержання проміжної сполуки 2

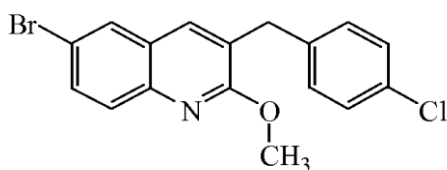


5

POCl₃ (192,6 мл) повільно додають при температурі 5°C до ДМФА (35,4 мл). Проміжну сполуку 1 (одержують відповідно до методики, наведеної на стадії A1.a) (0,296 моль). Суміш перемішують при температурі 80°C протягом 12 годин, виливають повільно на лід і екстрагують CH₂Cl₂. Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO₄), фільтрують і розчинник упаровують. Продукт використовують без додаткового очищення. Вихід: 150 г проміжної сполуки 2.

10

c. Одержання проміжної сполуки 3



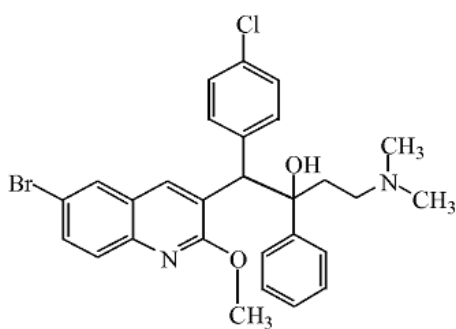
15

Суміш проміжної сполуки 2 (одержують відповідно до методики, наведеної на стадії A1.b) (0,409 моль) у CH₃ONa (300 мл) і CH₃OH (300 мл) перемішують і нагрівають при температурі кипіння з оберненим холодильником протягом 15 годин. Суміш виливають на лід і екстрагують CH₂Cl₂. Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO₄), фільтрують і розчинник упаровують. Залишок (150 г) очищають за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (елюент: суміш циклогексан/CH₂Cl₂ 90/10; 35-70 мкм). Чисті фракції збирають і розчинник упаровують. Залишок кристалізують з діетилового ефіру. Осад фільтрують і сушать. Вихід: 27 г проміжної сполуки 3 (18%) (темп. плав. 100°C).

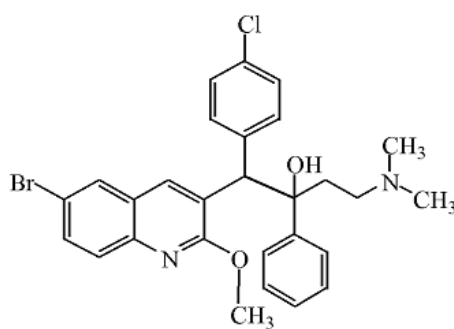
20

d. Одержання проміжних сполук 4 і 39

25



dia A
Проміжна сполука 4



dia B
Проміжна сполука 39

nBuLi 1,6M (0,061 моль) повільно додають при температурі -20°C до розчину N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (0,061 моль) у ТГФ (85 мл). Суміш перемішують при температурі -20°C протягом 30 хвилин і потім охолоджують до температури -70°C. Повільно додають розчин проміжної сполуки 3 (одержують відповідно до методики, наведеної на стадії A1.c) (0,055 моль) у ТГФ (200 мл). Суміш перемішують при температурі -70°C протягом 30 хвилин. Додають розчин 3-(диметиламіно)-1-феніл-1-пропанону (0,066 моль) у ТГФ (120 мл). Суміш перемішують при температурі -70°C протягом години, потім гідролізують при температурі -30°C за допомогою води з льодом і екстрагують EtOAc. Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO₄), фільтрують і розчинник упаровують.

30

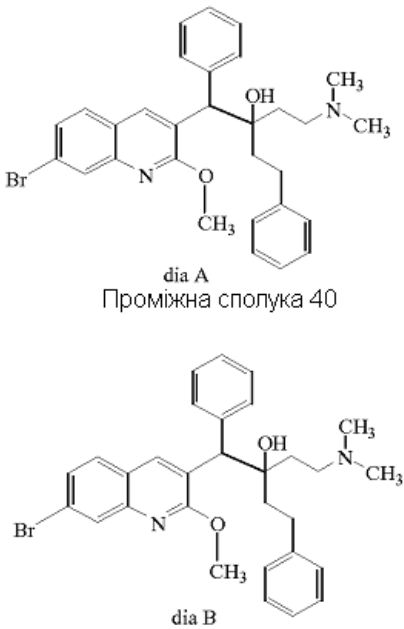
35

Залишок (31 г) очищають за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 99,5/0,5/0,05; 20-40 мкм). Три чисті фракції збирають та їхні розчинники

упаровують. Вихід: 6,5 г фракції 1, 2,4 г фракції 2 і 2,4 г фракції 3. Фракцію 1 і фракцію 2 (фракція 3 є сумішшю) кристалізують з діетилового ефіру. Осад фільтрують і сушать. Вихід: 5,19 г проміжної сполуки 4 (діастереомер А) (17%) і 1,8 г проміжної сполуки 39 (діастереомер В) (6%).

Наступні проміжні сполуки одержують відповідно до попередньої методики і очищають, як показано.

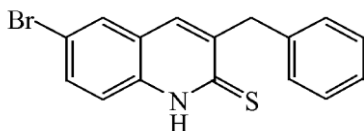
5

Проміжні сполуки 40 і 41	Залишок (4,7 г) очищають за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 92/8/0,2; 15-40 мкм). Дві фракції збирають і розчинник упаровують. Вихід: 0,45 г фракції 1 і 0,4 г фракції 2. Фракцію 1 і фракцію 2 кристалізують з DIPE. Залишок фільтрують і сушать. Вихід: 0,367 г проміжної сполуки 40 (діастереомер А) (темп. плав. 160°C) і 0,298 г проміжної сполуки 41 (діастереомер В) (темп. плав. 194°C).	 <p>dia A Проміжна сполука 40</p> <p>dia B Проміжна сполука 41</p>
--------------------------	---	--

Приклад A2

а. Одержання проміжної сполуки 5

10

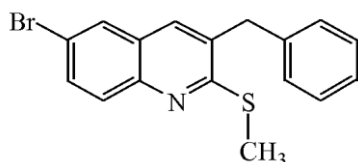


Суміш 6-бром-2-хлор-3-(фенілметил)-хіноліну (одержують відповідно до методик, наведених у WO2005/070924, вміст якого включений у даний опис за допомогою посилання) (0,045 моль) і тиосечовина (0,05 моль) в етанолі (150 мл) перемішують і нагрівають при температурі кипіння з оберненим холодильником протягом 8 годин і потім доводять до кімнатної температури. Додають розчин КОН (0,068 моль) у H_2O (15 мл). Суміш перемішують і нагрівають при температурі кипіння з оберненим холодильником протягом години і виливають на лід. Осад фільтрують, промивають H_2O і сушать. Вихід: 11 г проміжної сполуки 5 (74%).

15

20

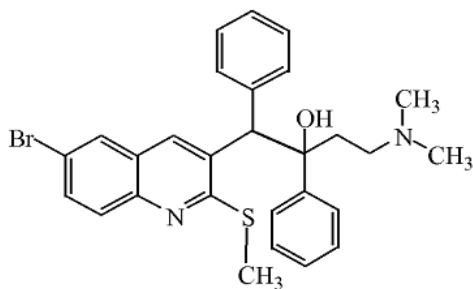
б. Одержання проміжної сполуки 6



CH_3I (0,037 моль) повільно додають при кімнатній температурі до суміші проміжної сполуки 5 (одержують відповідно до методики, наведеної на стадії A2.а) (0,033 моль) і K_2CO_3 (0,037 моль) у 2-пропанолі (150 мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 8 годин, виливають у H_2O і екстрагують CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують і розчинник упаровують. Вихід: 11,2 г першої фракції (97%). Частину вказаної фракції (2 г) кристалізують з діетилового ефіру. Осад фільтрують і сушать. Вихід: 1,45 г

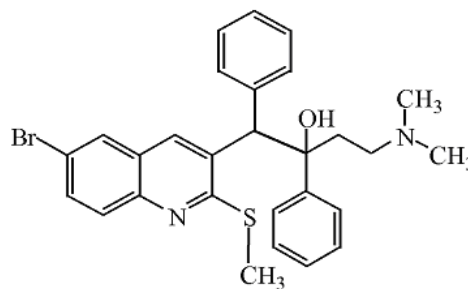
25

проміжної сполуки 6 (70%) (темп. плав. 88°C).
с. Одержання проміжних сполук 7 і 8



А

Проміжна сполука 7



В

Проміжна сполука 8

5

nBuLi 1,6M у гексані (0,027 моль) повільно додають при температурі -20°C до розчину N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (0,027 моль) у ТГФ (40 мл). Суміш охолоджують знову до температури -70°C. Повільно додають розчин проміжної сполуки 6 (0,024 моль) у ТГФ (100 мл). Суміш перемішують при температурі -70°C протягом 30 хвилин. Повільно додають розчин 3-(диметиламіно)-1-феніл-1-пропанолу (0,029 моль) у ТГФ (60 мл). Суміш перемішують при температурі -70°C протягом 2 годин, гідролізують при температурі -20°C за допомогою води з льодом і екстрагують EtOAc. Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO₄), фільтрують і розчинник упаровують. Залишок (13,2 г) очищають за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 99,25/0,75/0,1; 20-45 мкм). Дві чисті фракції збирають та їхні розчинники упаровують. Фракцію 1 кристалізують з діетилового ефіру. Осад фільтрують і сушать. Вихід: 1 г проміжної сполуки 7 (8%) (темп. плав. 208°C). Фракцію 2 кристалізують з діетилового ефіру і DIPE. Осад фільтрують і сушать. Вихід: 1,75 г проміжної сполуки 8 (13%) (темп. плав. 196°C).

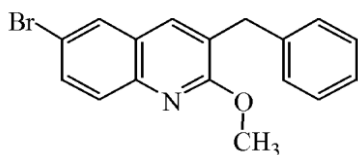
10

15

Приклад А3

20

а. Одержання проміжної сполуки 9

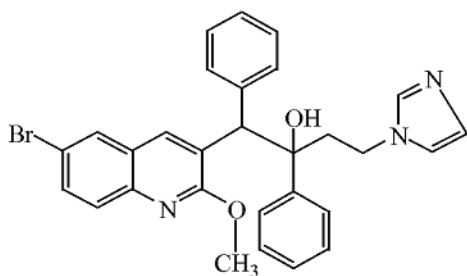


25

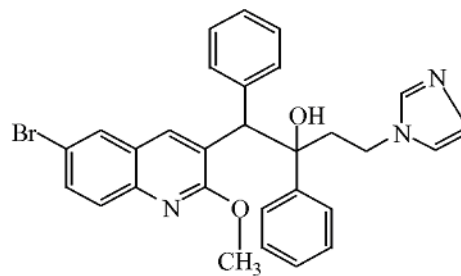
Суміш 6-бром-2-хлор-3-(фенілметил)-хіноліну (одержують відповідно до методик, наведених у WO2005/070924, вміст якого включений у даний опис за допомогою посилання) (0,233 моль) у CH₃ONa 30% у CH₃OH (222,32 мл) і CH₃OH (776 мл) перемішують і нагрівають при температурі кипіння з оберненим холодильником протягом ночі, потім виливають на лід і екстрагують CH₂Cl₂. Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO₄), фільтрують і розчинник упаровують. Залишок очищають за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (елюент: CH₂Cl₂/циклогексан 20/80 і потім 100/0; 20-45 мкм). Чисті фракції збирають і розчинник упаровують. Вихід: 25 г проміжної сполуки 9 (33%).

30

б1. Одержання проміжних сполук 10 і 11



dia A
Проміжна сполука 10



dia B
Проміжна сполука 11

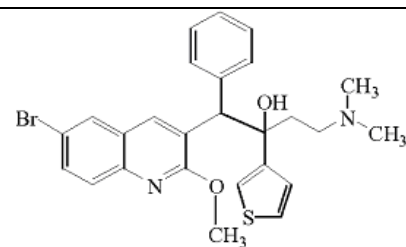
nBuLi 1,6 M у гексані (0,04 моль) повільно додають при температурі -20°C до розчину N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (0,04 моль) у ТГФ (60 мл). Суміш перемішують при температурі -20°C протягом 15 хвилин і потім охолоджують до температури -60°C. Повільно додають розчин проміжної сполуки 9 (одержують відповідно до методики, наведеної на стадії A3.a) (0,037 моль) у ТГФ (120 мл). Суміш перемішують при температурі -60°C протягом 30 хвилин. Додають розчин 3-(1H-імідазол-1-іл)-1-феніл-1-пропанону (0,044 моль) у ТГФ (90 мл). Суміш перемішують при температурі -60°C протягом години, потім гідролізують при температурі -30°C за допомогою води з льодом і екстрагують EtOAc. Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO₄), фільтрують і розчинник упаровують.

Залишок (31 г) очищають за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98/2/0,1; 20-45 мкм). Дві чисті фракції збирають та їхні розчинники упаровують. Вихід: 1,2 г фракції 1 і 1,9 г фракції 2. Фракцію 1 кристалізують з діетилового ефіру. Осад фільтрують і сушать. Вихід: 1,05 г проміжної сполуки 10 (6%) (темп. плав. 216°C). Фракцію 2 кристалізують з 2-пропанону й діетилового ефіру. Осад фільтрують і сушать. Вихід: 1,64 г проміжної сполуки 11 (8,5%) (темп. плав. 230°C).

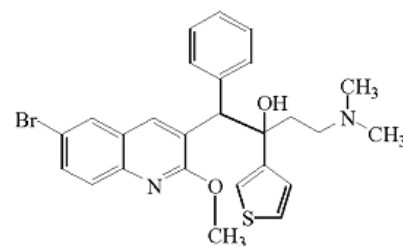
Наступні проміжні сполуки одержують відповідно до попередньої методики й очищають, як показано.

Проміжні сполуки
42 і 43

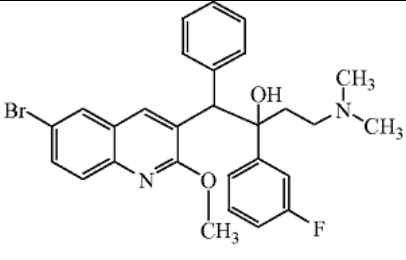
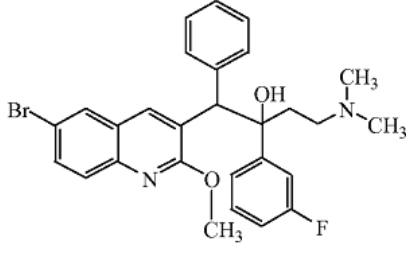
Залишок (20 г) очищають за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 99/1/0,1; 15-40 мкм). Дві чисті фракції збирають і розчинник упаровують. Вихід: 1,7 г фракції 1 і 3,8 г фракції 2. Фракцію 1 кристалізують з DIPE. Осад фільтрують і сушать. Вихід: 1,1 г проміжної сполуки 42 (6%). Фракцію 2 кристалізують з діетилового ефіру. Осад фільтрують і сушать. Вихід: 2,2 г проміжної сполуки 43 (12%).



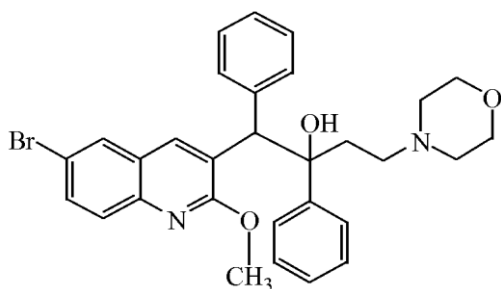
diaA
Проміжна сполука 42



diaB
Проміжна сполука 43

Проміжні сполуки 44 і 45	<p>Залишок (20 г) очищають за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99,5/0,5/0,1; 15-40 мкм). Три чисті фракції збирають і їхній розчинник упаровують. Вихід: 2,8 г фракції 1, 3,4 г фракції 2 і 2,7 г фракції 3. Фракцію 1 і фракцію 2 кристалізують з DIPE. Осад фільтрують і сушать. Вихід: 1,45 г проміжної сполуки 44 (7%) і 1,55 г проміжної сполуки 45 (8%).</p>	 <p style="text-align: center;">dia A Проміжна сполука 44</p>  <p style="text-align: center;">dia B Проміжна сполука 45</p>
--------------------------	---	---

b2. Одержання проміжної сполуки 12



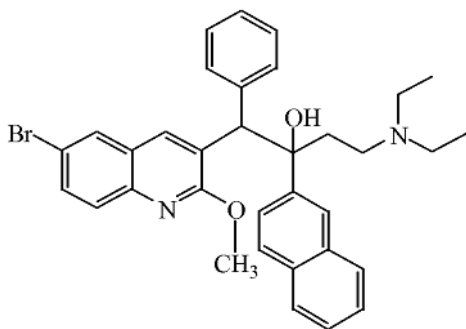
dia A+ dia B: 60/40

5

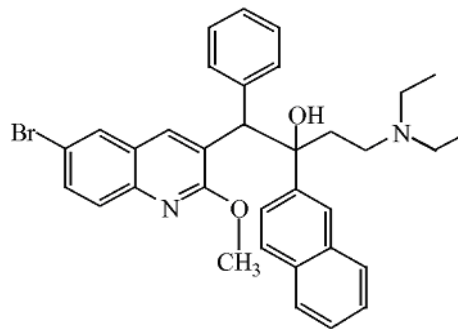
$n\text{BuLi}$ 1,6 M (0,007 моль) у гексані додають по краплях при температурі -20°C до розчину N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (0,0069 моль) у ТГФ (10 мл) в потоці N_2 . Суміш перемішують при температурі 80°C протягом 20 хвилин, потім охолоджують до температури -70°C . Додають розчин проміжної сполуки 9 (одержують відповідно до методики, наведеної на стадії А3.а) (0,006 моль) у ТГФ (10 мл). Суміш перемішують при температурі -70°C протягом 2 годин. Додають розчин 3-(4-морфолініл)-1-феніл-1-пропанону (0,0091 моль) у ТГФ (10 мл). Суміш перемішують при температурі -70°C протягом 2 годин, потім доводять до температури -30°C , виливають у H_2O при температурі 0°C і екстрагують CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують і розчинник упаровують. Залишок (4,1 г) очищають за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (елюент: CH_2Cl_2 100; 15-40 мкм). Чисті фракції збирають і розчинник упаровують. Вихід: 0,9 г проміжної сполуки 12 (27%).

15

b3. Одержання проміжних сполук 17 і 18



dia A
Проміжна сполука 17

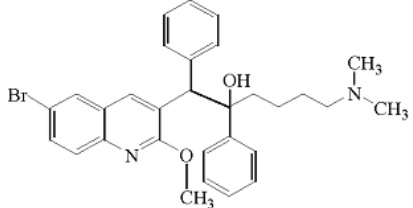
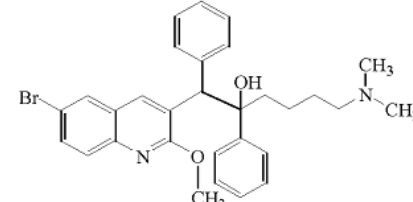


dia B
Проміжна сполука 18

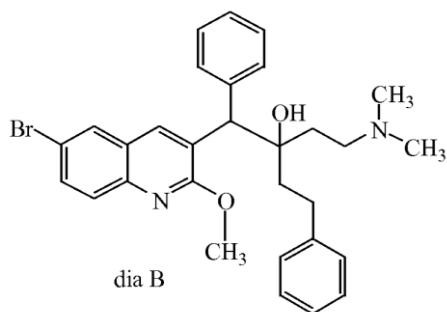
nBuLi 1,6 M (0,008 моль) у гексані додають по краплях при температурі -20°C до розчину N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (0.008 моль) у ТГФ (16 мл) у потоці N₂. Суміш перемішують при температурі -20°C протягом 20 хвилин, потім охолоджують до температури -70°C. Додають розчин проміжної сполуки 9 (одержують відповідно до методики, наведеної на стадії А3.а) (0,0067 моль) у ТГФ (25 мл). Суміш перемішують протягом години і 30 хвилин. Додають розчин 3-(діетиламіно)-1-(2-нафталеніл)-1-пропанону (0,008 моль) у ТГФ (25 мл). Суміш перемішують при температурі -70°C протягом 3 годин, потім виливають на лід при температурі -30°C і екстрагують EtOAc. Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO₄), фільтрують і розчинник упаровують.

Залишок очищають за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98/2/0,1; 15-40 мкм). Дві фракції збирають і розчинник упаровують. Вихід: 1,8 г фракції 1 і 0,5 г фракції 2. Обидві фракції очищають за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (елюент: суміш циклогексан/EtOAc 70/30; 15-40 мкм). Дві фракції збирають і розчинник упаровують. Вихід: 0,47 г фракції А і 0,43г фракції В. Обидві фракції кристалізують з DIPE/діетиловий ефір. Осад фільтрують і сушать. Вихід: 0,32 г проміжної сполуки 17 (8,2%) (темп. плав.: 134°C) і 0,23 г проміжної сполуки 18 (5%)(темп. плав.: 184°C).

Наступні проміжні сполуки одержують відповідно до попередньої методики й очищають, як показано.

Проміжні сполуки 46 і 47	Залишок (6г) очищають за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (елюент: CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH/NH ₄ OH 94/6/0,2; 15-40 мкм). Дві фракції збирають і розчинник упаровують. Вихід: 1,25 г проміжної сполуки 46 (26%) і 0,9 г проміжної сполуки 47 (19%).	 <p>dia A Проміжна сполука 46</p>  <p>dia B Проміжна сполука 47</p>
--------------------------	---	---

b4. Одержання проміжної сполуки 19



nBuLi 1,6 M (0,01 моль) у гексані додають по краплях при температурі -20°C до розчину N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (0,01 моль) у ТГФ (15 мл) у потоці N_2 . Суміш перемішують при температурі -20°C протягом 15 хвилин, потім охолоджують до температури -70°C . Додають по краплях розчин проміжної сполуки 9 (отримують відповідно до методики, наведеної на стадії А3.а) (0,0009 моль) у ТГФ (30 мл). Суміш перемішують при температурі -70°C протягом 30 хвилин. Додають розчин 1-(диметиламіно)-5-феніл-3-пентанону (0,0128 моль) у ТГФ (15 мл). Суміш перемішують при температурі -70°C протягом 2 годин, виливають при температурі -30°C на лід і екстрагують CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують і розчинник упаровують.

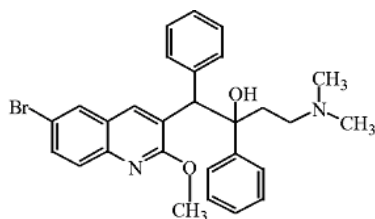
Залишок (5,5 г) очищають за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2; 15-40 мкм). Три фракції збирають і розчинник упаровують. Вихід: 0,8 г фракції 1, 0,65 г фракції 2 і 0,216 г фракції 3.

Фракцію 3 кристалізують з петролейного ефіру. Осад фільтрують і сушать. Вихід: 0,136 г проміжної сполуки 19 (5%).

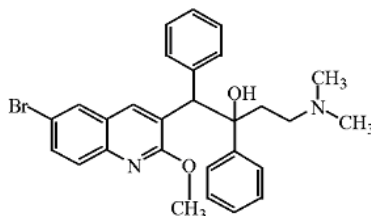
Наступні проміжні сполуки одержують відповідно до попередньої методики:

Проміжна сполука 48	Залишок (350 г) очищають за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{iPrOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99,5/0,5/0,2; 20-45 мкм). Три фракції збирають і розчинник упаровують. Вихід: 133 г вихідного продукту А, 20,1 г фракції В (dia B) і 33 г фракції С (dia B). Фракцію С кристалізують з DIPE. Осад фільтрують і сушать. Вихід: 25 г проміжної сполуки 48 (B1)	<p style="text-align: center;">(R^*, R^*) Проміжна сполука 48 (B1)</p>
---------------------	---	---

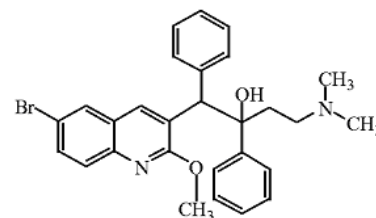
b5. Одержання проміжних сполук 25, 26 і 27



Проміжна сполука 25



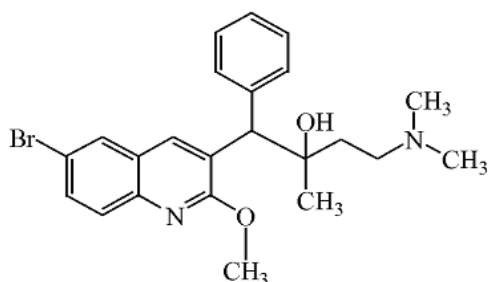
Проміжна сполука 26



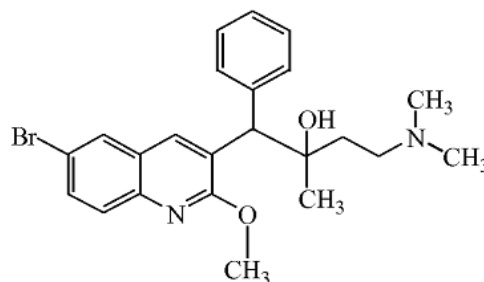
Проміжна сполука 27

nBuLi 1,6 M (0,0686 моль) у гексані додають по краплях при температурі -78°C в потоці N_2 до розчину N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (0,0686 моль) у ТГФ (70 мл) і суміші дають можливість нагрітися до температури 0°C . Додають по краплях проміжну сполуку 9 (отримують відповідно до методики, наведеної на стадії А3.а) (0,624 моль) у ТГФ (205 мл) при температурі -78° , і отриману суміш перемішують при температурі -78°C протягом години. Додають 3-

- (диметиламіно)-1-феніл-1-пропанон (0,0748 моль) у ТГФ (133 мл), суміш перемішують при температурі -78°C протягом години і потім дають можливість нагрітися до температури 0°C . Суміш виливають у насичений розчин NH_4Cl і екстрагують EtOAc . Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують і розчинник упаровують. Залишок очищають за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0,1; 15-40 мкм). Дві чисті фракції збирають та їхні розчинники упаровують. Фракцію 1 (3,56 г) кристалізують з 2-пропанону й діетилового ефіру. Осад фільтрують і сушать. Вихід: 1,14 г проміжної сполуки 25 (4%). Фракцію 2 (7,67 г) кристалізують з 2-пропанону й діетилового ефіру. Осад фільтрують і сушать. Вихід: 2,65 г проміжної сполуки 26 (8%). Маткові шари фракцій 1 і 2 об'єднують і розчинник упаровують. Вихід: 4,53 г проміжної сполуки 27.
- б6. Одержання проміжних сполук 28 і 29

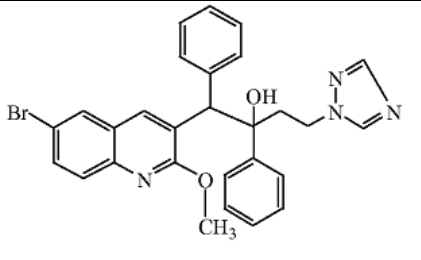
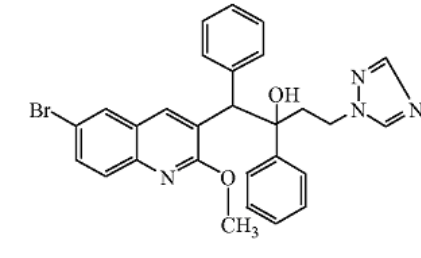
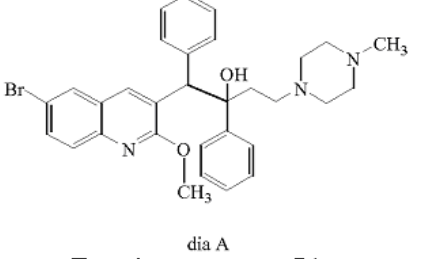
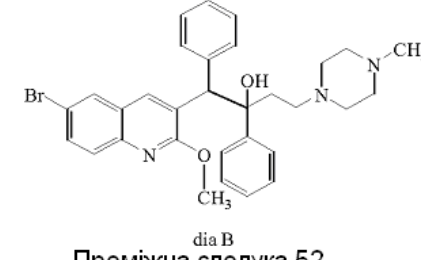


dia A
Проміжна сполука 28



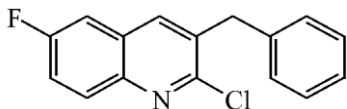
dia B
Проміжна сполука 29

- $n\text{BuLi}$ 1,6 M (0,04 моль) у гексані додають по краплях при температурі -78°C в потоці N_2 до розчину N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (0,04 моль) у ТГФ (70 мл). Температуру суміші доводять до 0°C і потім охолоджують знов до температури -78°C . Додають по краплях розчин проміжної сполуки 9 (одержують відповідно до методики, наведеної на стадії A3.a) (0,0365 моль) у ТГФ (70 мл). Суміш перемішують при температурі -78°C протягом години. Додають розчин 4-(диметиламіно)-2-бутанона (0,0438 моль) у ТГФ (70 мл). Суміш перемішують при температурі -78°C протягом години, доводять до температури -30°C , виливають на лід і екстрагують EtOAc . Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують і розчинник упаровують.
- Залишок (17 г) очищають за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,2; 15-40 мкм). Дві чисті фракції збирають і їхні розчинники упаровують. Залишок кристалізують з діетилового ефіру. Осад фільтрують і сушать. Вихід: 1,2 г проміжної сполуки 28 (9,2%) і 1 г проміжної сполуки 29 (7,4%).
- Наступні проміжні сполуки одержують відповідно до попередньої методики й очищають, як показано.

Проміжні сполуки 49 і 50	Залишок (23 г) очищають за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (елюент: CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH/NH ₄ OH 99/1/0,1). Дві чисті фракції збирають і розчинник упаровують. Вихід: 2,5г фракції 1 і 2 г фракції 2. Фракцію 1 кристалізують з DIPE. Осад фільтрують і сушать. Вихід: 1,93 г проміжної сполуки 49 (13%)(темп. плав.180°C). Фракцію 2 кристалізують з EtOAc. Осад фільтрують і сушать. Вихід: 1,23 г проміжної сполуки 50 (10,6%) (темп. плав. 142°C).	 <p style="text-align: center;">dia A Проміжна сполука 49</p>  <p style="text-align: center;">dia B Проміжна сполука 50</p>
Проміжні сполуки 51 і 52	Залишок (20,8 г) очищають за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (елюент: CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH/NH ₄ OH 99/1/0,1). Дві чисті фракції збирають та їхні розчинники упаровують. Фракцію 1 кристалізують з DIPE. Осад фільтрують і сушать. Вихід: 1,21 г проміжної сполуки 51 (7,3%) (темп. плав. 150°C). Фракцію 2 кристалізують з EtOAc. Осад фільтрують і сушать. Вихід: 4,13 г проміжної сполуки 52 (34%) (темп. плав. 230°C).	 <p style="text-align: center;">dia A Проміжна сполука 51</p>  <p style="text-align: center;">dia B Проміжна сполука 52</p>

Приклад А4

а. Одержання проміжної сполуки 13

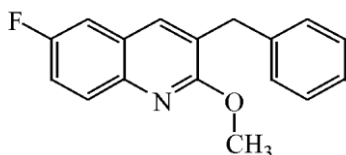


5

POCl₃ (3,453 моль) повільно додають при температурі 5°C до ДМФА (120 мл). Після завершення додавання додають 4'-фтор-гідрociнаманілід (0,492 моль). Суміш перемішують при температурі 80°C протягом ночі, потім доводять до кімнатної температури і виливають на лід. Додають EtOAc. Суміш перемішують протягом години, поки додають лід, і потім екстрагують EtOAc. Органічний шар відокремлюють, промивають двічі H₂O, сушать (MgSO₄), фільтрують і розчинник упаровують. Вихід: 80,2 г проміжної сполуки 13 (60%).

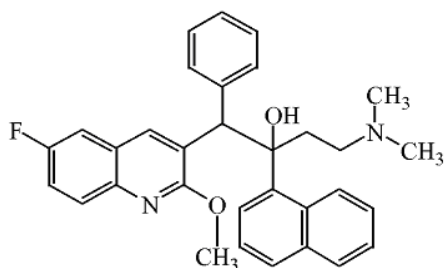
10

b. Одержання проміжної сполуки 14

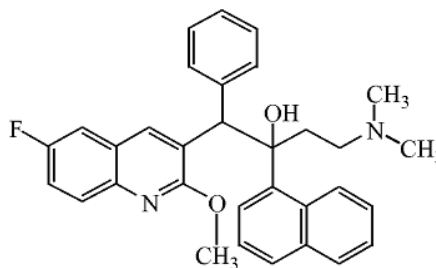


Суміш проміжної сполуки 13 (одержують відповідно до методики, наведеної на стадії A4.a) (0,295 моль) у CH_3ONa 30% у CH_3OH (250 мл) і CH_3OH (250 мл) перемішують при температурі 80°C протягом ночі. Температуру суміші доводять до кімнатної, виливають на лід і екстрагують EtOAc. Органічний шар відокремлюють, промивають H_2O , сушать (MgSO_4), фільтрують і розчинник упаровують. Залишок (57г) очищають за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (елюент: CH_2Cl_2 /циклогексан 20/80; 20-45 мкм). Чисті фракції збирають і розчинник упаровують. Вихід: 27 г проміжної сполуки 14 (34%).

с. Одержання проміжних сполук 15 і 16



dia A
Проміжна сполука 15

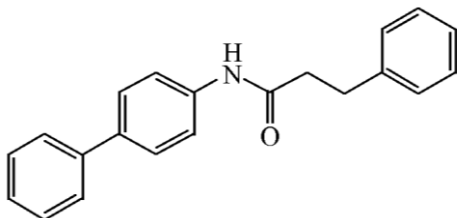


dia B
Проміжна сполука 16

$n\text{BuLi}$ 1,6 M (0,067 моль) у гексані додають по краплях при температурі -30°C в потоці N_2 до розчину N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (0,067 моль) у ТГФ (150 мл). Суміш перемішують при температурі -20°C протягом 30 хвилин і потім охолоджують до температури -70°C. Додають по краплях розчин проміжної сполуки 14 (одержують відповідно до методики, наведеної на стадії A4.b) (0,044 моль) у ТГФ (50 мл). Суміш перемішують при температурі -70°C протягом 45 хвилин. Додають по краплях розчин 3-(диметиламіно)-1-феніл-1-пропанону (0,053 моль) у ТГФ (50 мл). Суміш перемішують при температурі -60°C протягом 2 годин, гідролізують за допомогою води з льодом і екстрагують EtOAc. Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують і розчинник упаровують. Залишок (22 г) очищають за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99,25/0,75/0,1; 15-40 мкм). Три чисті фракції збирають і їх розчинники упаровують. Вихід: 4 г фракції 1, 3 г фракції 2 і 1,3 г фракції 3. Фракцію 1 кристалізують з EtOAc і діетилового ефіру. Осад фільтрують і сушать. Вихід: 2,9 г проміжної сполуки 15 (14,8%). Фракцію 2 кристалізують з EtOAc і діетилового ефіру. Осад фільтрують і сушать. Вихід: 1,5 г проміжної сполуки 16 (7,7%).

Приклад A5

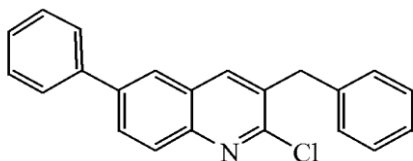
а. Одержання проміжної сполуки 20



Бензолпропаноїлхлорід (0,53 моль) повільно додають при температурі 5°C у потоці N_2 до розчину [1,1'-біфеніл]-4-аміну (0,443 моль) і Et_3N (0,719 моль) у CH_2Cl_2 (750 мл). Після завершення додавання суміш перемішують при температурі 5°C протягом години, при кімнатній температурі протягом 2 годин і виливають в HCl 3N і лід. Додають CH_2Cl_2 . Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і екстрагують CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлюють, промивають H_2O , сушать (MgSO_4), фільтрують і розчинник упаровують.

Залишок поміщають у діетиловий ефір, фільтрують і сушать. Вихід: 112 г проміжної сполуки 20 (84%).

b. Одержання проміжної сполуки 21



5

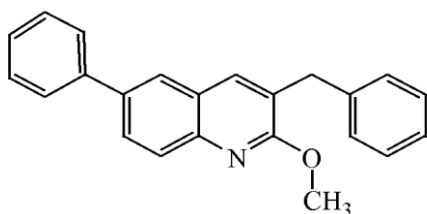
POCl_3 (2,24 моль) додають по краплях при температурі 5°C до ДМФА (76,8мл). Додають проміжну сполуку 20 (одержують відповідно до методики, наведеної на стадії A5.a) (0,32 моль). Суміш перемішують при температурі 80°C протягом ночі, потім виливають на лід, перемішують протягом 30 хвилин і екстрагують EtOAc.

10

Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують і розчинник упаровують. Залишок (136 г) очищають за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (елюент: CH_2Cl_2 /циклогексан 70/30; 20-45 мкм). Необхідні фракції збирають і розчинник упаровують. Вихід: 26 г проміжної сполуки 21 (84%).

15

c. Одержання проміжної сполуки 22

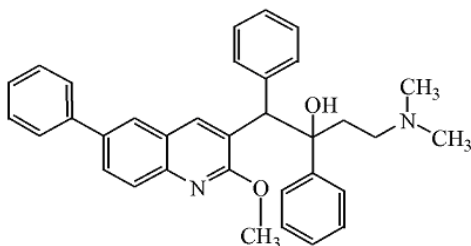


Суміш проміжної сполуки 21 (одержують відповідно до методики, наведеної на стадії A5.b) (0,0788 моль) у CH_3ONa 30% у CH_3OH (50 мл) і CH_3OH (200 мл) перемішують при температурі 80°C протягом ночі. Температуру суміші доводять до кімнатної, виливають на воду з льодом і екстрагують EtOAc. Органічний шар відокремлюють, промивають H_2O , сушать (MgSO_4), фільтрують і розчинник упаровують. Залишок (30 г) очищають за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (елюент: CH_2Cl_2 /циклогексан 70/30; 20-45 мкм). Чисті фракції збирають і розчинник упаровують. Вихід: 17 г проміжної сполуки 22 (66%).

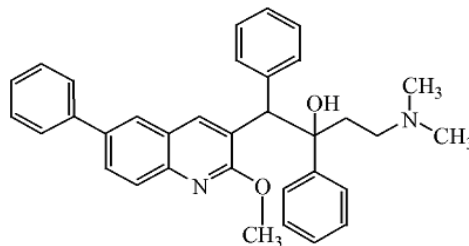
20

25

d1. Одержання проміжних сполук 23 і 24



dia A
Проміжна сполука 23



dia B
Проміжна сполука 24

$n\text{BuLi}$ 1,6 M (0,055 моль) у гексані додають по краплях при температурі -30°C в потоці N_2 до розчину N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (0,055 моль) у ТГФ (150 мл). Суміш перемішують при температурі -20°C протягом 30 хвилин і потім охолоджують до температури -70°C . Додають по краплях розчин проміжної сполуки 22 (одержують відповідно до методики, наведеної на стадії A5.c) (0,036 моль) у ТГФ (50 мл). Суміш перемішують при температурі -70°C протягом 45 хвилин. Додають по краплях розчин 3-(диметиламіно)-1-феніл-1-пропанону (0,044 моль) у ТГФ (50 мл). Суміш перемішують при температурі -70°C протягом 2 годин, гідролізують за допомогою води з льодом і екстрагують EtOAc. Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують і розчинник упаровують.

30

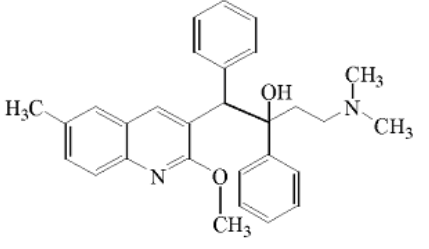
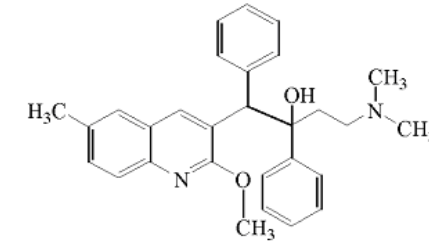
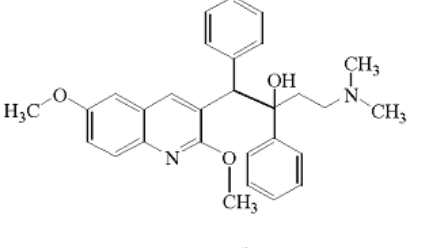
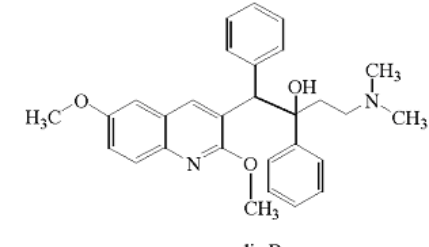
35

Залишок (19 г) очищають за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (елюент:

$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99,5/0,5/0,1; 15-40 мкм). Дві чисті фракції збирають та їхні розчинники упаровують. Вихід: 1,3 г фракції 1 і 1,5 г фракції 2. Фракцію 1 кристалізують з EtOAc і діетилового ефіру. Осад фільтрують і сушать. Вихід: 0,85г проміжної сполуки 23 (4,7%) (темп. плав. 174°C). Фракцію 2 кристалізують з діетилового ефіру і DIPE. Осад фільтрують і сушать. Вихід: 1 г проміжної сполуки 24 (5,5%) (темп. плав. 192°C).

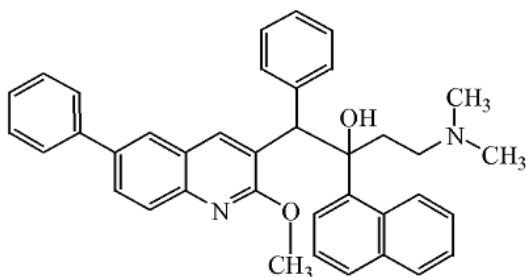
5

Наступні проміжні сполуки одержують відповідно до попередньої методики й очищають, як показано

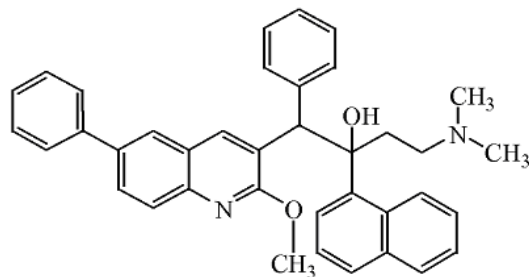
Проміжні сполуки 53 і 54	Залишок (21 г) очищають за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99,5/0,5/0,1; 20-45 мкм). Дві чисті фракції збирають і розчинник упаровують. Вихід: 1,8 г фракції 1 і 1,5 г фракції 2. Фракцію 1 кристалізують з DIPE. Осад фільтрують і сушать. Вихід: 1,7 г проміжної сполуки 55 (8%) (темп. плав. 148°C). Фракцію 2 кристалізують з діетилового ефіру. Осад фільтрують і сушать. Вихід: 1,1 г проміжної сполуки 54 (7%) (темп. плав. 165°C).	 <p style="text-align: center;">dia A Проміжна сполука 53</p>  <p style="text-align: center;">dia B Проміжна сполука 54</p>
Проміжні сполуки 55 і 56	Залишок (23 г) очищають за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 9,5/0,5/0,1; 20-45 мкм). Дві чисті фракції збирають і їхні розчинники упаровують. Фракцію 1 кристалізують з діетилового ефіру. Осад фільтрують і сушать. Вихід: 1,8 г проміжної сполуки 55 (8%) (темп. плав. 165°C). Фракцію 2 кристалізують з діетилового ефіру і DIPE. Осад фільтрують і сушать. Вихід: 1,6 г проміжної сполуки 56 (7%) (темп. плав. 165°C).	 <p style="text-align: center;">dia A Проміжна сполука 55</p>  <p style="text-align: center;">dia B Проміжна сполука 56</p>

10

d2. Одержання проміжної сполуки 36 і 37



dia A
Проміжна сполука 36

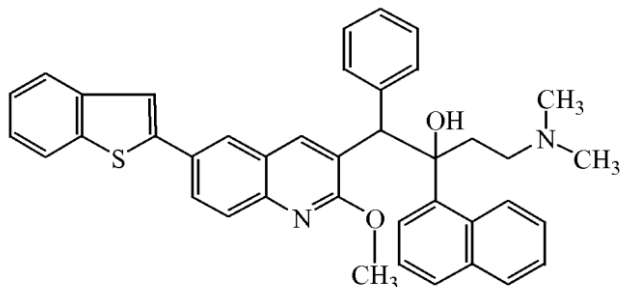


dia B
Проміжна сполука 37

Суміш гідрохлориду N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (1:1) (0,0102 моль) у ТГФ (10 мл) перемішують при температурі -20°C. Додають по краплях nBuLi 1,6 М у гексані (0,0102 моль). Суміш витримують при даній температурі протягом 15 хвилин, потім охолоджують до температури -70°C. Додають по краплях розчин проміжної сполуки 22 (одержують відповідно до методики, наведеної на стадії A5.c) (0,0092 моль) у ТГФ (10 мл) при температурі -70°C. Суміш перемішують при цій температурі протягом 30 хвилин. Додають по краплях розчин 3-(диметиламіно)-1-(1-нафталеніл)-1-пропанону (0,0111 моль) у ТГФ (10 мл). Суміш перемішують при температурі -70°C протягом 3 годин, потім виливають на воду з льодом, NaCl і екстрагують EtOAc. Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO₄), фільтрують і розчинник упаровують. Вихід: 6 г. Дану фракцію очищають за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 99/1/0,1; 15-40 мкм). Дві фракції збирають і розчинник упаровують. Вихід: 0,3 г фракції 1 і 0,4 г фракції 2. Фракцію 1 кристалізують з діетилового ефіру. Осад фільтрують і сушать. Вихід: 0,1 г проміжної сполуки 36 (2%) (темп. плав. 248°C) (dia A). Фракцію 2 кристалізують з діетилового ефіру. Осад фільтрують і сушать. Вихід: 0,28 г проміжної сполуки 37 (6%) (темп. плав. 214°C) (dia B).

Приклад A6

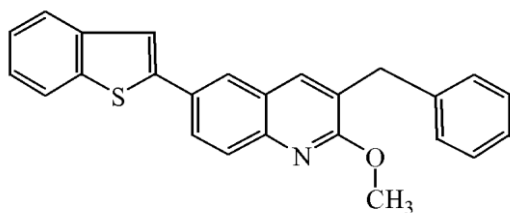
Одержання проміжної сполуки 32



Метилбензол (2 мл) додають до суміші бензо[b]тієн-2-ілборонової кислоти (0,0016 моль), Pd(OAc)₂ (0,002 г), K₃PO₄ (0,0021 моль) і дициклогексил(2',6'-диметокси[1,1'-біфеніл]-2-іл)фосфіну (0,008 г) у потоці N₂. Суміш перемішують протягом 5 хвилин. Додають розчин сполуки 15 з WO2004/011436 (dia B) (0,00108 моль) у метилбензолі (1 мл). Суміш перемішують при температурі 100°C протягом 4 годин. Залишок очищають за допомогою хроматографії на колонці з кромасилом (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1, потім CH₂Cl₂/EtOAc/NH₄OH 95/5/0,5; 10 мкм). Чисті фракції збирають і розчинник упаровують. Вихід: 0,125 г проміжної сполуки 32 (dia B) (19%).

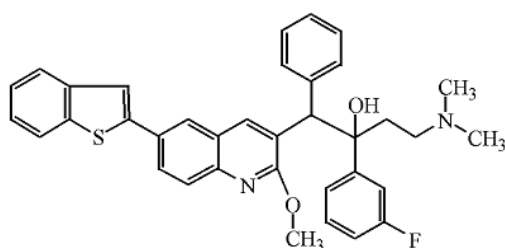
Приклад A7

а. Одержання проміжної сполуки 33

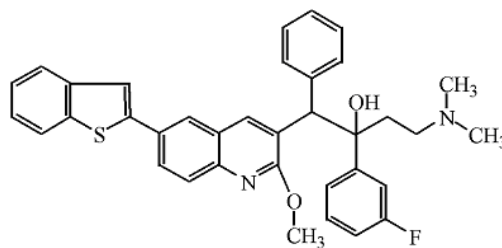


Суміш проміжної сполуки 9 (одержують відповідно до методики, наведеної на стадії A3.a) (0,0076 моль), бензо[*b*]тієн-2-ілборонової кислоти (0,009 моль), K_2CO_3 (0,02 моль) і $Pd(PPh_3)_4$ (0,0003 моль) у CH_3CH_2OH (2 мл) і толуолі (25 мл) перемішують і нагрівають при температурі кипіння з оберненим холодильником протягом 16 годин, потім охолоджують до кімнатної температури й екстрагують EtOAc. Органічний шар промивають насиченим водним розчином NaCl, сушать ($MgSO_4$), фільтрують і розчинник упаровують. Залишок (4 г) очищають за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (елюент: CH_2Cl_2 /циклогексан 30/70; 15-40мкм). Чисті фракції збирають і розчинник упаровують. Вихід: 1,45 г проміжної сполуки 33.

b. Одержання проміжних сполук 34 і 35



dia A
Проміжна сполука 34

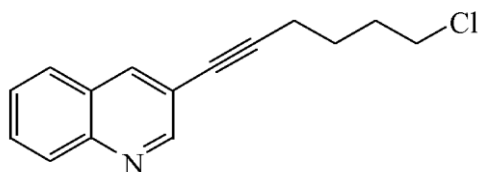


dia B
Проміжна сполука 35

$nBuLi$ 1,6 M у гексані (0,0045 моль) додають при температурі $-70^\circ C$ до суміші гідрохлориду *N*-(1-метилетил)-2-пропанаміну (1:1) (0,0044 моль) у ТГФ (10 мл). Суміш перемішують при температурі $-20^\circ C$ протягом 20 хвилин. Додають розчин проміжної сполуки 33 (одержують відповідно до методики, наведеної на стадії A7.a) (0,0037 моль) у ТГФ (10 мл) при температурі $-70^\circ C$. Суміш перемішують при температурі $-70^\circ C$ протягом 2 годин. Додають розчин 3-(диметиламіно)-1-(3-фторфеніл)-1-пропанолу (0,0037 моль) у ТГФ (5 мл) при температурі $-70^\circ C$. Суміш перемішують при температурі $-70^\circ C$ протягом 3 годин. Додають 10% NH_4Cl . Суміш екстрагують EtOAc. Органічний шар відокремлюють, сушать ($MgSO_4$), фільтрують і розчинник упаровують. Вихід: 3 г. Дану фракцію очищають за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (елюент: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 99/1/0,1; 15-40 мкм). Дві фракції збирають і розчинник упаровують. Вихід: 0,35 г фракції 1 і 0,38 г фракції 2. Фракцію 1 кристалізують з DIPE. Осад фільтрують і сушать. Вихід: 0,249 г проміжної сполуки 34 (темп. плавл.: $225^\circ C$). Фракцію 2 кристалізують з DIPE. Осад фільтрують і сушать. Вихід: 0,303 г проміжної сполуки 35 (темп. плавл.: $216^\circ C$).

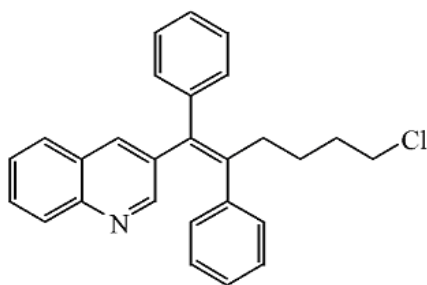
Приклад A8

a. Одержання проміжної сполуки 68

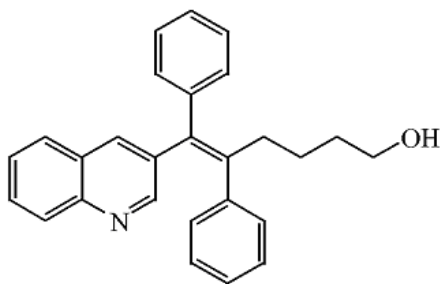


Суспензію $PdCl_2(PHCN)_2$

b. Одержання проміжних сполук 69 і 70



Проміжна сполука 69

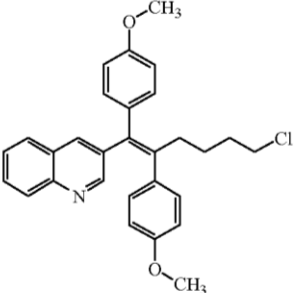
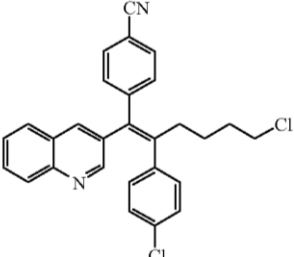
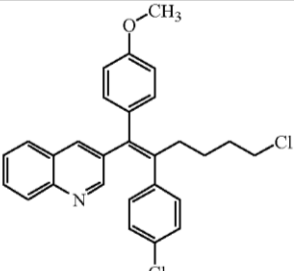
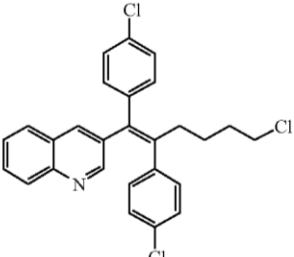
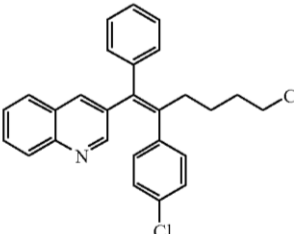
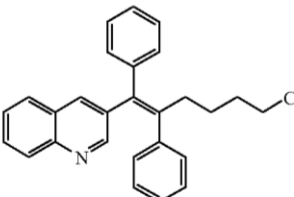


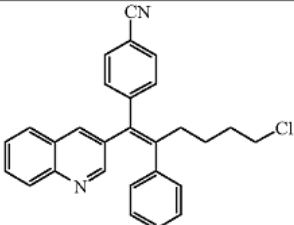
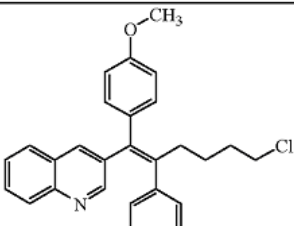
Проміжна сполука 70

- Суміш проміжної сполуки 68 (одержують відповідно до методики, наведеної на стадії A8.a) (0,00205 моль), (4-хлорфеніл)-боронової кислоти (0,0062 моль, 3 екв.), йодбензолу (0,0041 моль, 2 екв.), KHCO_3 (0,0041 моль) у 1-метил-2-піролідіноні (16мл) і води (4 мл) перемішують протягом 10 хвилин при температурі 100°C. Додають суспензію $\text{PdCl}_2(\text{PPhCN})_2$ (0,000021 моль) у 1-метил-2-піролідіноні (0,16 мл) і отриманій суміші перемішують 18 годин при температурі 100°C. Розчинник потім упаровують. Залишок розподіляють між водою (1,5 мл) і CH_2Cl_2 (9 мл). Суміш енергійно перемішують і потім фільтрують через Isolute HM-N фільтр. Фільтрувальний залишок промивають двічі CH_2Cl_2 (4,5 мл) і один раз CH_2Cl_2 (3 мл). Розчинник упаровують, і залишок очищають за допомогою HPLC зі зворотною фазою. Вихід: проміжна сполука 69 (53 мг) і проміжна сполука 70 (106 мг). Наступні проміжні сполуки, представлені в Таблиці 1 (E/Z конфігурацію не визначають), одержують відповідно до попередньої методики:

Таблиця 1

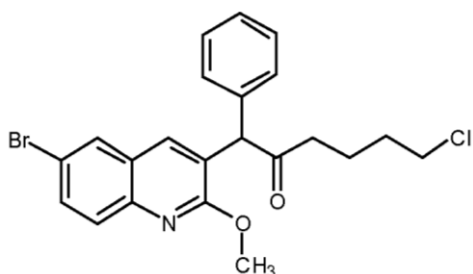
Проміжна сполука №	Структура
57	
58	
59	

60	
61	
62	
63	
64	
65	

66	
67	

Приклад А9

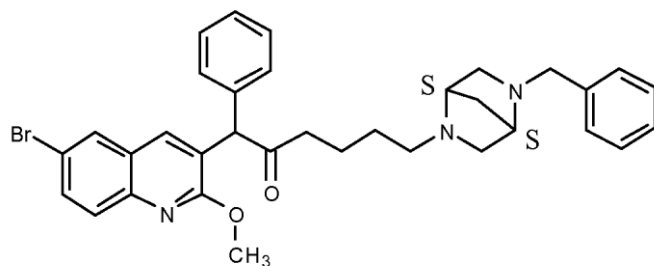
а. Одержання проміжної сполуки 71



5

$n\text{BuLi}$ 1,6М у гексані (0,0346 моль) додають по краплях при температурі -20°C до розчину N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (0,0346 моль) у ТГФ (70 мл) у потоці N_2 . Суміш перемішують при температурі -20°C протягом 20 хвилин, потім охолоджують до температури -70°C . Додають розчин 6-бром-2-метокси-3-(фенілметил)-хіноліну (проміжна сполука 3 (Ін. А₃) WO2004/011436) (0,029 моль) у ТГФ (90 мл). Суміш перемішують при температурі -70°C протягом години. Додають розчин 1-(5-хлор-1-оксопентил)-1Н-бензотриазолу (0,0576 моль) у ТГФ (100 мл). Суміш перемішують при температурі -70°C протягом 3 годин. Додають H_2O . Суміш екстрагують EtOAc. Органічний шар промивають H_2O , потім насиченим водним розчином NaCl, сушать (MgSO_4), фільтрують і розчинник упаровують. Залишок (19 г) очищають за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (елюент: суміш циклогексан/АсОEt 93/7; 20-45 мкм). Фракцію збирають і розчинник упаровують. Вихід: 3,85 г сирого залишку (30%). Після кристалізації з DIPE, осад фільтрують і сушать. Вихід: 2,65 г проміжної сполуки 71 (21%).

b. Одержання проміжної сполуки 72

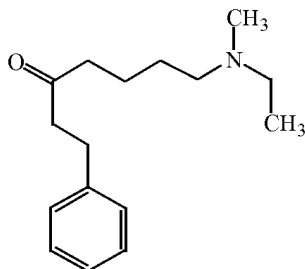


Суміш проміжної сполуки 71 (0,00224 моль), дигідроброміду (1S,4S)-2-бензил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептану (0,0045 моль) і карбонату калію (0,009 моль) у ацетонітрилі (20 мл) перемішують при температурі кипіння з оберненим холодильником протягом 24 годин і потім охолоджують до кімнатної температури. Додають H_2O . Суміш екстрагують EtOAc. Органічний

шар промивають H_2O , потім насиченим водним розчином NaCl , сушать (MgSO_4), фільтрують і розчинник упаровують. Залишок (1,55 г) очищають за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,1; 15-40 мкм). Фракцію збирають і розчинник упаровують. Вихід: 1,1 г проміжної сполуки 72 (82%).

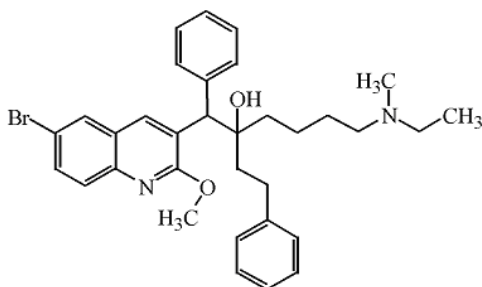
5 Приклад A10

а. Одержання проміжної сполуки 74



10 Суміш 7-хлор-1-феніл-3-гептанону (одержують відповідно до методики, представленої у WO2007/000435) (3 г, 13,3 ммоль), N-етилметиламіну (2,8 мл, 26,6 ммоль) і K_2CO_3 (4,1 г, 29,3 ммоль) у ацетонітрилі (30 мл) перемішують і нагрівають при температурі кипіння з оберненим холодильником протягом ночі. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, виливають у воду й екстрагують EtOAc . Органічний шар відокремлюють, промивають водою і розсоллом, сушать над MgSO_4 і упаровують насухо. Залишок очищають за допомогою хроматографії на колонці (SiO_2 15-40 мкм, елюент: $\text{DCM}/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ водний розчин: 97/3/0,1 до 95/5/0,5). Чисті фракції збирають, і розчинник упаровують насухо. Вихід: 1,7 г проміжної сполуки 74, 60%.

20 б. Одержання проміжної сполуки 73

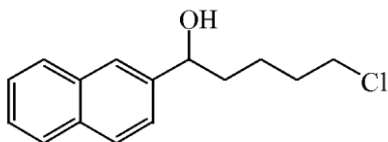


Проміжна сполука 73 (суміш діастереомерів)

25 $n\text{-BuLi}$ (1,6 М у гексані, 7,4 мл, 11,8 ммоль) додають по краплях до розчину діізопропіламіну (1,6 мл, 11,8 ммоль) у ТГФ (8 мл) при температурі -20°C у атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішують протягом 30 хвилин і потім охолоджують до температури -78°C . Додають по краплях розчин 6-бром-2-метокси-3-(фенілметил)-хіноліну (проміжна сполука 3 (Ін. А3) WO2004/011436) (1,9 г, 5,9 ммоль) у ТГФ (10 мл) і потім перемішують протягом години при температурі -78°C . Додають по краплях розчин проміжної сполуки 74 (1,9 г, 7,68 ммоль) у ТГФ (10 мл), потім перемішують протягом години при температурі -78°C . Додають воду і EtOAc , органічний шар відокремлюють, промивають водою і розсоллом, сушать над MgSO_4 і упаровують насухо. Залишок очищають за допомогою хроматографії на колонці (SiO_2 15-40 мкм, елюент: $\text{DCM}/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ водний розчин: 97/3/0,5). Чисті фракції збирають, і розчинник упаровують насухо. Друга фракція з колонки дає на виході проміжну сполуку 73 (0,22 г, 7%) у вигляді суміші діастереомерів.

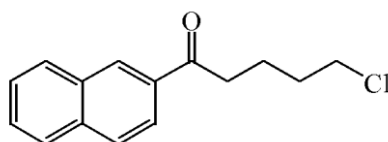
35 Приклад A11

а. Одержання проміжної сполуки 75



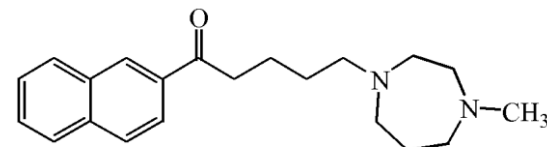
Додають по краплях розчин 1-бром-4-хлорбутану (22,25 мл, 0,19 моль) у діетиловому ефірі (100 мл) (у атмосфері N_2) до суспензії активованої Mg стружки (4,67 г, 0,19 моль) у діетиловому ефірі (100 мл). Також додають деяку кількість кристалів йоду. Температуру в колбі підвищують, і помаранчевий колір реакційної суміші змінюється на білий. Після завершення однократного додавання 1-бром-4-хлорбутану реакційну суміш охолоджують на бані з льодом і додають по краплях 2-нафталінкарбоксальдегід (20,00 г, 0,13 моль) у вигляді розчину в ТГФ (200 мл, сухий). Реакційну суміш перемішують на бані з льодом протягом 4 годин. Потім суміш гасять NH_4Cl 1 N. Обидві фази розділяють. Органічний шар промивають розсолем, сушать ($MgSO_4$), фільтрують і розчинник упаровують. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії (елюент: н-гексан/ $EtOAc$ 20:1). Необхідні фракції збирають, і розчинник упаровують, одержуючи на виході проміжну сполуку 75.

b. Одержання проміжної сполуки 76



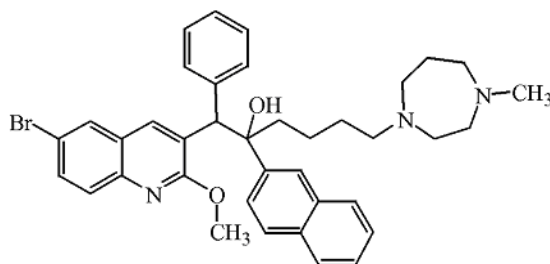
Проміжну сполуку 75 (9,97 г, 0,04 моль) розчиняють у CH_2Cl_2 (120 мл) і колбу охолоджують на бані з льодом. Додають MnO_2 (34,85 г, 0,40 моль) і реакційну суміш перемішують на бані з льодом протягом години й потім протягом ночі при кімнатній температурі. Наступним ранком вводять додаткову кількість MnO_2 (10 еквівалентів) і пополудні додають знов додаткову кількість MnO_2 (10 еквівалентів). Суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Потім MnO_2 видаляють шляхом фільтрування через целіт. Продукт очищають за допомогою флеш-хроматографії (елюент: н-гексан/ $EtOAc$ 40:1). Вихід: 6,91 г проміжної сполуки 76 (70%).

c. Одержання проміжної сполуки 77



Суміш проміжної сполуки 76 (1,00 г, 0,00405 моль), 1-метилгомоліперазину (1,01 мл, 0,0081 моль) і K_2CO_3 (1,68 г, 0,0081 моль) у CH_3CN (12,16 мл) нагрівають при температурі кипіння з оберненим холодильником при $80^\circ C$ протягом вихідних днів. Неорганічні солі видаляють шляхом фільтрування, й сирі продукти очищають за допомогою флеш-хроматографії (елюент: н-гексан/ $EtOAc$). Необхідні фракції збирають і розчинник упаровують. Вихід: 0,26 г проміжної сполуки 77 (20%).

d. Одержання проміжної сполуки 78



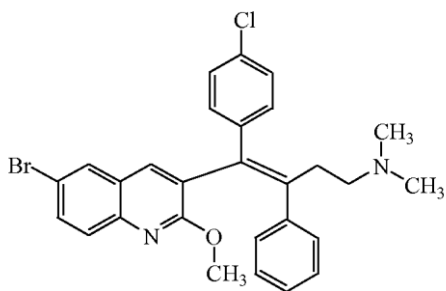
Проміжна сполука 78 (суміш діастереомерів)

Діізопропіламін літію (1,44 мл 2 М розчин в ТГФ/гептан; 0,00288 моль) розчиняють у ТГФ (9,61 мл; сухий), і цей розчин охолоджують до температури -70°C . Додають по краплях 6-бром-2-метокси-3-(фенілметил)-хінолін (проміжна сполука 3 (Ін. А3) WO2004/011436) (0,79 г, 0,0024 моль) у вигляді розчину в ТГФ (7,21 мл; сухий) і отриману суміш перемішують протягом 2 годин при температурі -70°C . Потім додають по краплях проміжну сполуку 77 (0,78 г, 0,0024 моль) у вигляді розчину в ТГФ (7,21 мл; сухий) і реакційну суміш перемішують протягом 3 годин при температурі -70°C . Потім додають H_2O (розчин, що гасить) (гасіння при температурі -70°C), а потім EtOAc. Шари розділяють, і органічний шар промивають розсолем, сушать (MgSO_4), фільтрують і розчинник упаровують. Залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії. Необхідні фракції збирають і розчинник упаровують. Вихід: 0,429 г проміжної сполуки 78 у вигляді суміші діастереомерів.

В. Одержання кінцевих сполук

Приклад В1

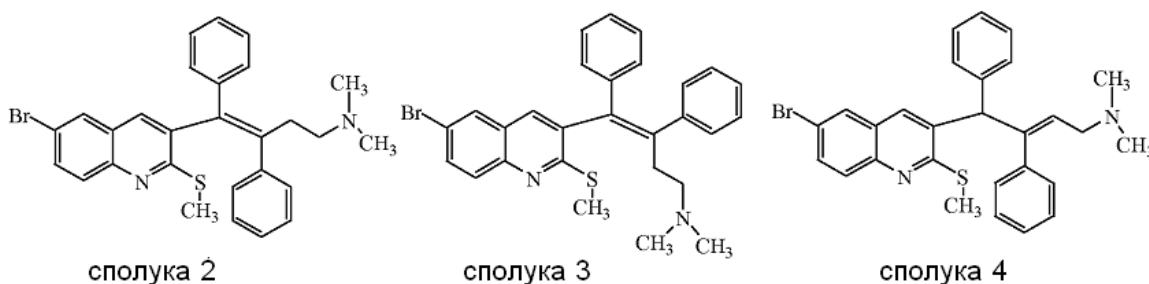
Одержання сполуки 1



Суміш проміжної сполуки 4 (одержують відповідно до методики, наведеної на стадії A1.d) (0,0003 моль) і PPA (1,6 г) перемішують при температурі 100°C протягом ночі. Додають H_2O і K_2CO_3 . Суміш екстрагують CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують і розчинник упаровують. Залишок очищають за допомогою хроматографії на колонці з кромасилом (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ від 99/1/0,1 до 94/6/0,6; 3,5 мкм). Чисті фракції збирають і розчинник упаровують. Вихід: 0,13 г (84%). Дану фракцію очищають за допомогою хроматографії на колонці C18 (елюент: $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 0,5% 85/15; 5 мкм). Чисті фракції збирають і розчинник упаровують. Вихід: 0,13 г сполуки 1.

Приклад В2

Одержання сполук 2, 3 і 4



сполука 2

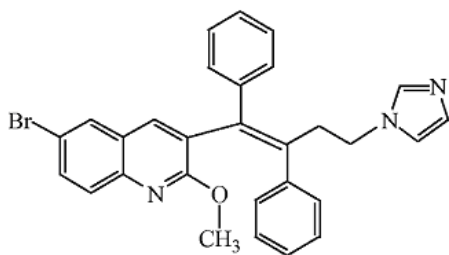
сполука 3

сполука 4

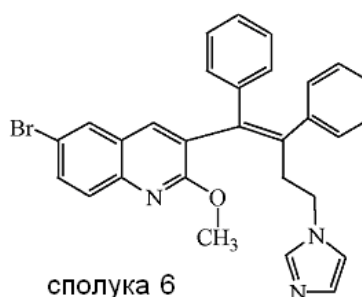
Суміш проміжної сполуки 7 (одержують відповідно до методики, наведеної на стадії A2.c) (0,0002 моль) і PPA (1,3 г) перемішують при температурі 100°C протягом 18 годин, потім охолоджують до кімнатної температури, виливають у H_2O , підлужують K_2CO_3 й екстрагують EtOAc. Органічний шар промивають насиченим водним розчином NaCl, сушать (MgSO_4), фільтрують і розчинник упаровують. Залишок очищають за допомогою хроматографії на колонці з кромасилом (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ від 99/1/0,1 до 94/6/0,6; 5 мкм). Дві фракції збирають і розчинник упаровують. Вихід: 0,021 г фракції 1 і 0,046 г фракції 2. Кожну фракцію очищають за допомогою хроматографії на колонці через C18 (елюент: $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 0,5% від 85/15 до 80/20; 5 мкм). Фракція 1 дає збільшення до 0,003 г сполуки 3 і 0,008 г сполуки 4, і фракція 2 дає на виході 0,027 г сполуки 2.

Приклад В3

Одержання сполук 5 і 6



сполука 5

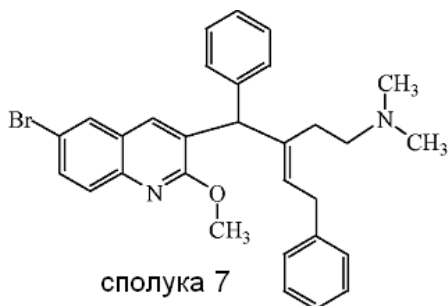


сполука 6

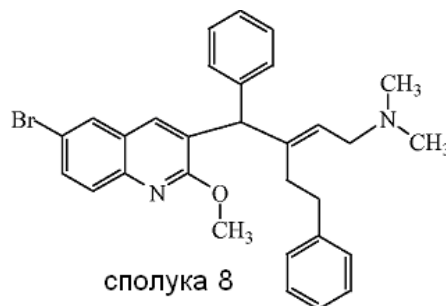
- 5 Суміш проміжної сполуки 11 (одержують відповідно до методики, наведеної на стадії A3.b1) (0,0002 моль) і PPA (1,5 г) перемішують при температурі 100°C протягом ночі, потім охолоджують до кімнатної температури, виливають у H₂O, підлучують K₂CO₃ і екстрагують EtOAc. Органічний шар промивають H₂O і насиченим водним розчином NaCl, сушать (MgSO₄), фільтрують і розчинник упаровують. Залишок (0,17г) очищають за допомогою хроматографії на колонці з кромасилом (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH від 99/1/0,1 до 94/6/0,6; 5 мкм). Дві фракції збирають і розчинник упаровують. Вихід: 0,011 г сполуки 5 (8%) і 0,075 г сполуки 6 (52%).

Приклад В4

а. Одержання сполук 7 і 8



сполука 7

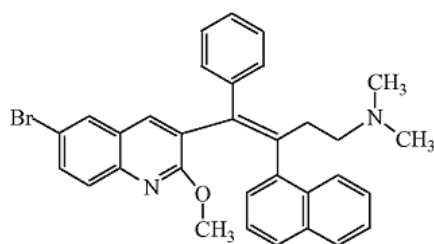


сполука 8

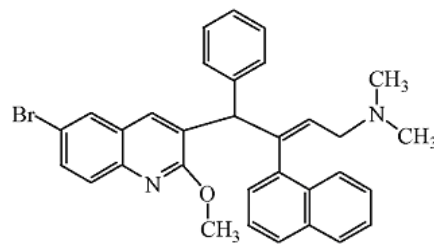
15

- 20 Суміш проміжної сполуки 19 (0,00037 моль) і PPA (2 г) перемішують при температурі 100°C протягом ночі, потім доводять до кімнатної температури, виливають у H₂O, підлучують K₂CO₃ 10% і екстрагують EtOAc. Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO₄), фільтрують і розчинник упаровують. Залишок (0,397г) очищають за допомогою хроматографії на колонці з кромасилом (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0,1; 10 мкм). Дві фракції збирають і розчинник упаровують. Вихід: 0,1 г сполуки 7 і 0,006 г сполуки 8.

б. Одержання сполук 9 і 10



сполука 9



сполука 10

25

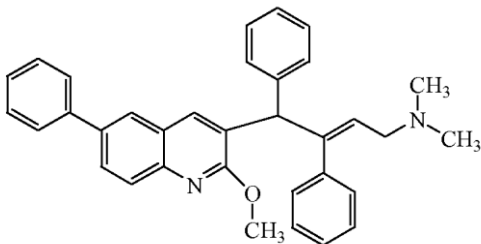
- 30 Суміш проміжної сполуки 48 (одержують відповідно до методики, наведеної на стадії A3.b4) (0,009 моль) і PPA (50 г) перемішують при температурі 100°C протягом 2 годин, виливають на лід, підлучують K₂CO₃ і екстрагують CH₂Cl₂. Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO₄), фільтрують і розчинник упаровують. Залишок (5 г) очищають за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0,1; 15-40 мкм). Дві фракції збирають і розчинник упаровують. Вихід: 2 г фракції А і 0,9 г фракції В. Фракцію В поміщають у DIPE. Осад фільтрують, промивають активованим вугіллям в 2-пропаноні й сушать. Вихід: 0,27 г сполуки 9. Фракцію А очищають за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (елюент: CH₂Cl₂/iPrOH/NH₄OH 97/3/0,2; 15-35 мкм). Необхідні фракції збирають, розчинник упаровують і

35

залишок сушать. Вихід: 0,3 г сполуки 10.

Приклад B5

а. Одержання сполуки 11



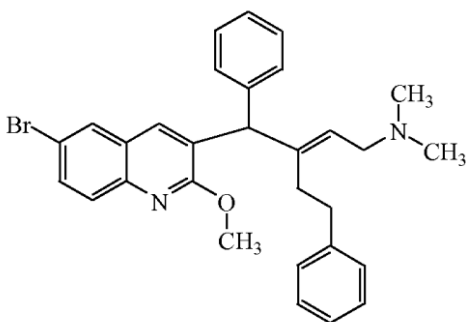
5

SOCl_2 (0,0002 моль) додають по краплях при температурі 5°C до розчину проміжної сполуки 24 (одержують відповідно до методики, наведеної на стадії A5.d1) (0,0002 моль) у піридині (1 мл). Суміш перемішують при температурі 5°C протягом 2 годин, потім перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, розбавляють у H_2O і екстрагують EtOAc. Органічний шар промивають насиченим водним розчином NaCl, сушать (MgSO_4), фільтрують і розчинник упаровують. Залишок очищають за допомогою хроматографії на колонці з кромасилом (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ від 99/1/0,1 до 94/6/0,6; 5 мкм). Чисті фракції збирають і розчинник упаровують. Вихід: 0,086 г сполуки 11 (68%).

10

б. Одержання сполуки 8

15



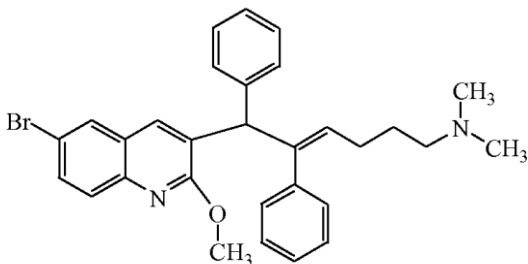
SOCl_2 (0,0064 моль) додають при температурі 0°C до розчину проміжної сполуки 19 (одержують відповідно до методики, наведеної на стадії A3.b4) (0,0058 моль) у піридині (4,4 мл). Суміш перемішують при температурі 0°C протягом години, виливають у H_2O й екстрагують EtOAc. Органічний шар промивають насиченим розчином NaCl, сушать (MgSO_4), фільтрують і розчинник упаровують. Залишок (2 г) очищають за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1; 15-40 мкм). Вихід: 1,7 г (57%). Кристалізація з CH_3CN дає збільшення до 1,2 г сполуки 8 (40%) (темп. плавл.: 128°C).

20

25

Приклад B6

Одержання сполуки 12



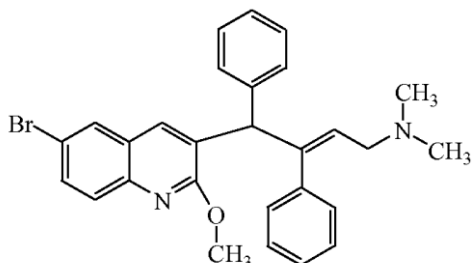
30

SOCl_2 (0,0011 моль) додають по краплях при температурі 0°C до розчину проміжної сполуки 46 (одержують відповідно до методики, наведеної на стадії A3.b3) (0,001 моль) у піридині (6 мл). Суміш перемішують при температурі 0°C протягом 2 годин, потім перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин, виливають у K_2CO_3 10% (водний розчин) і екстрагують EtOAc.

Органічний шар промивають H_2O , потім насиченим водним розчином NaCl , сушать (MgSO_4), фільтрують і розчинник упаровують. Залишок (1 г) очищають за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,5; 15-40 мкм). Чисті фракції збирають, і розчинник упаровують. Залишок (0,15 г) кристалізують з діетилового ефіру. Осад фільтрують і сушать. Вихід: 0,052 г сполуки 12 (10%) (темп. плавл.: 145°C).

Приклад В7

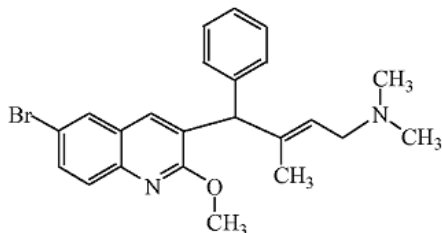
Одержання сполуки 13



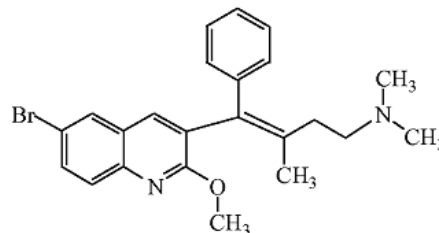
SOCl_2 (0,0108 моль) додають по краплях до розчину проміжної сполуки 27 (одержують відповідно до методики, наведеної на стадії А3.б5) (0,0098 моль) у піридині (50 мл). Суміш виливають на лід і екстрагують EtOAc . Органічний шар відокремлюють, промивають розчином K_2CO_3 10%, сушать над MgSO_4 , фільтрують і розчинник упаровують. Залишок (4,5 г) очищають за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0,1). Чисті фракції збирають, і розчинник упаровують. Вихід: 3,6 г (73,4%). Частину з даної фракції (2 г) кристалізують з DIPE . Осад фільтрують і сушать. Вихід: 1,6 г сполуки 13.

Приклад В8

Одержання сполук 14 і 15



сполука 14

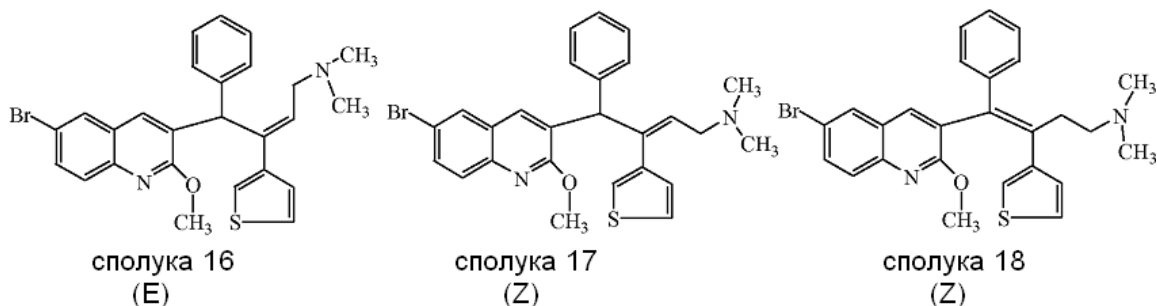


сполука 15

SOCl_2 (0,0004 моль) додають по краплях при температурі 5°C до розчину проміжної сполуки 28 (одержують відповідно до методики, наведеної на стадії А3.б6) (0,0003 моль) у піридині (1,8 мл). Суміш перемішують при температурі 5°C протягом 2 годин, потім перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, розбавляють у H_2O й екстрагують EtOAc . Органічний шар промивають насиченим водним розчином NaCl , сушать (MgSO_4), фільтрують і розчинник упаровують. Залишок очищають за допомогою хроматографії на колонці з кромасилом (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ від 99/1/0,1 до 94/6/0,6; 5 мкм). Чисті фракції збирають і розчинник упаровують. Залишок очищають за допомогою хроматографії на колонці через C18 (елюент: $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 0,5% 85/15; 5 мкм). Чисті фракції збирають і розчинник упаровують. Вихід: 0,021 г сполуки 15 (11%) і 0,036 г сполуки 14 (19%).

Приклад В9

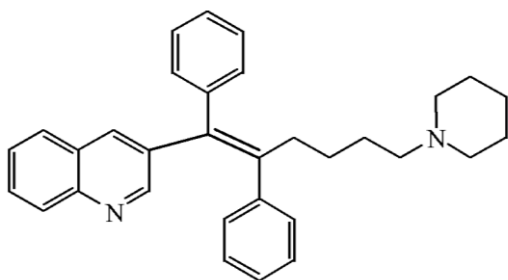
Одержання сполук 16, 17 і 18



- SOCl₂ (0,0003 моль) повільно додають при температурі 5°C до розчину проміжної сполуки 43 (одержують відповідно до методики, наведеної на стадії A3.b1) (0,0002 моль) у піридині (1,3 мл).
- 5 Суміш перемішують при температурі 5°C протягом 2 годин, потім перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Залишок очищають за допомогою хроматографії на колонці з кромасилом (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0,1; 10 мкм). Три фракції збирають і розчинник упаровують. Вихід: 0,073 г фракції А, 0,012 г фракції В і 0,012 г сполуки 16 (8%). Фракцію А і фракцію В очищають за допомогою хроматографії на колонці через C18 (елюент: CH₃OH/NH₄HCO₃ 0.5% 85/15; 5 мкм). Дві фракції збирають і розчинник упаровують. Вихід: 0,048 г сполуки 17 (33%) і 0,01 г сполуки 18 (7%).
- 10

Приклад В10

Одержання сполуки 49



15

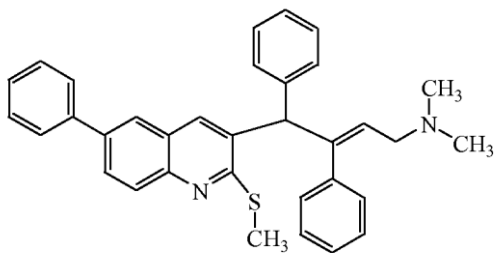
- Піперидин (3 екв.) додають до суспензії проміжної сполуки 69 (одержують відповідно до методики, наведеної на стадії A8.b) (0,0001 моль) і Na₂CO₃ (2 екв.) в CH₃OH (3 мл). Реакційну суміш нагрівають при температурі кипіння з оберненим холодильником протягом 18 годин.
- 20 Суміш потім охолоджують. Розчинник упаровують. Додають CH₂Cl₂ (9 мл) і H₂O (1 мл). Двофазну суміш енергійно перемішують протягом 10 хвилин, потім фільтрують через Isolute NM-N фільтр. Фільтрувальний залишок промивають CH₂Cl₂ (343 мл) і фільтрат упаровують. Залишок розчиняють у CH₂Cl₂ (2 мл), потім очищають, використовуючи Sep-Pak Vac 6cc Silica Cartridge (1 г; Waters кат. № WAT036910; колонка заздалегідь зволожена CH₂Cl₂ (5 мл); зразок розчину завантажують у 2 мл CH₂Cl₂; елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 100/0 (7,5 мл), 99/1 (15мл), 95/5 (10 мл); 0/100 (10 мл)). Продукт фракцій збирають і розчинник упаровують. Вихід: 0,033 г сполуки 49.
- 25

Сполуку 19 одержують відповідно до аналогічної методики.

Приклад В11

30

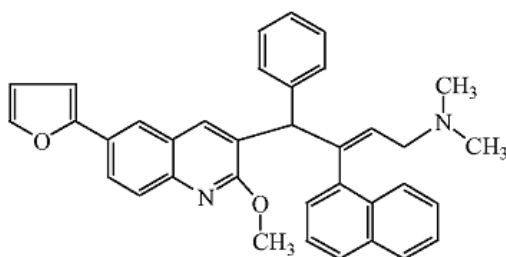
а. Одержання сполуки 20



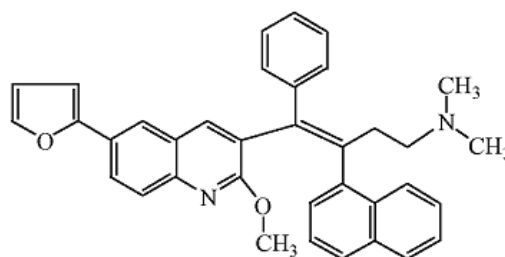
Суміш сполуки 4 (одержують відповідно до методики, представленої в Прикладі В2) (0,154

моль), фенілборонової кислоти (0,232 моль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,0003 г), K_3PO_4 (0,308 моль) і 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметокси-1,1'-біфенілу (0,0013 г) в метилбензолі (1 мл) перемішують при температурі 100°C протягом 4 годин у потоці N_2 , потім розбавляють у H_2O і екстрагують CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують і розчинник упаровують. Залишок очищають за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 94/6/0,6; 5 мкм). Чисті фракції збирають і розчинник упаровують. Вихід: 0,019 г (24%). Дану фракцію очищають за допомогою хроматографії на колонці через C18 (елюент: $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 90/10; 5 мкм). Чисті фракції збирають і розчинник упаровують. Вихід: 0,009 г сполуки 20.

б. Одержання сполук 21 і 22



сполука 21

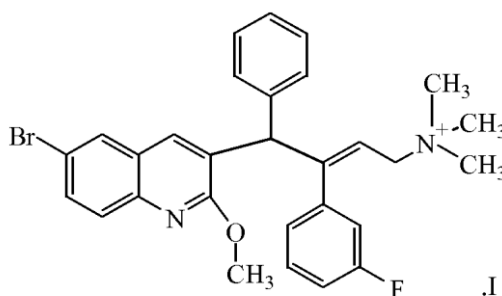


сполука 22

Суміш сполуки 10 (одержують відповідно до методики, представленої в Прикладі B4.b) (0,0005 моль), 2-фуранілборонової кислоти (0,0011 моль) і $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,0022 моль) у Na_2CO_3 2M (16 мл) перемішують при температурі 80°C протягом ночі, потім розбавляють у H_2O і екстрагують EtOAc. Органічний шар промивають H_2O , сушать (MgSO_4), фільтрують і розчинник упаровують. Залишок (0,38 г) очищають двічі за допомогою хроматографії на колонці з кромасилом (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1; 10 мкм, потім $\text{CH}_3\text{CN}/\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 0,5% 93/7; 5 мкм). Дві фракції збирають і розчинник упаровують. Вихід: 0,013 г сполуки 22 (4%) і 0,109 г фракції 1. Фракцію 1 очищають за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем (елюент: $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 80/20; 5 мкм). Три фракції збирають і розчинник упаровують. Вихід: 0,041 г сполуки 21 (перша фракція) (дві інші фракції є сумішшю сполук 21 і 22).

Приклад B12

Одержання сполуки 23

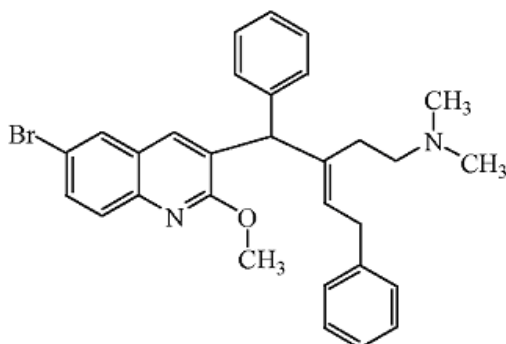


.I

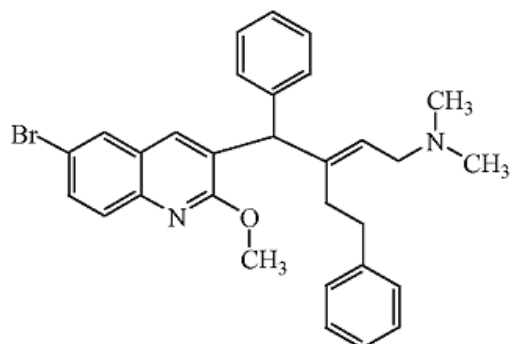
Суміш сполуки 25 (одержують відповідно до методики, представленої в Прикладі B5) (0,0002 моль) і CH_3I (0,0003 моль) у $\text{CH}_3\text{-C(=O)-CH}_3$ (3 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 14 годин, потім упаровують. Вихід: 0,107 г сполуки 23 (83%).

Приклад B13

Одержання сполук 7 і 8



сполука 7



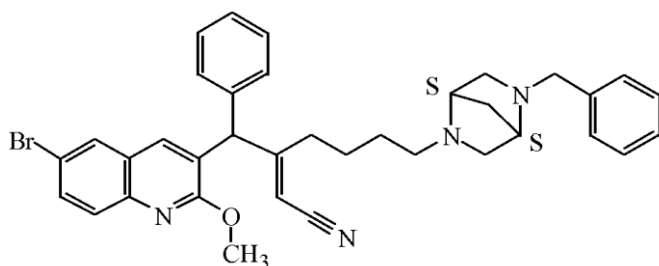
сполука 8

SOCl₂ (0,14 мл) додають при температурі 0°C до розчину проміжної сполуки 19 (одержують відповідно до методики, наведеної на стадії A3.b4) (0,0016 моль) у піридині (1,33 мл). Суміш перемішують при температурі 0°C протягом години, потім перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, виливають в H₂O і екстрагують EtOAc. Органічний шар промивають насиченим розчином NaCl, сушать (MgSO₄), фільтрують і розчинник упаровують. Залишок очищають за допомогою хроматографії на колонці з кромасилом (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0,1; 10мм). Три фракції збирають і розчинник упаровують. Вихід: 0,6 г фракції А (69%), 0,015 г фракції В і 0,12 г сполуки 7 (14%). Фракцію А кристалізують з DIPE/CH₃CN. Осад фільтрують і сушать. Вихід: 0,31 г сполуки 8 (36%) (темпл. плавл.: 128°C).

Див. також B4.a і B5.b.

Приклад B14

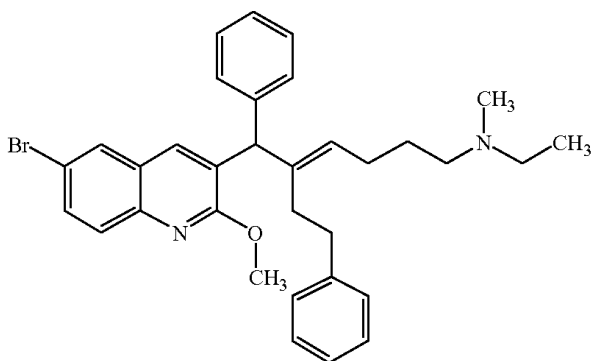
Одержання сполуки 60



Розчин діетилціанометилацетату (0,0005 моль) у ТГФ (4 мл) перемішують і охолоджують при температурі 0°C. Додають порціями гідрид натрію (60% у мінеральному маслі) (0,0005 моль), потім перемішують протягом 30 хвилин при температурі 0°C. Додають проміжну сполуку 72 (одержують відповідно до методики, наведеної на стадії A9.b) у ТГФ (2 мл) при температурі 0°C, потім суміш перемішують протягом 18 годин при кімнатній температурі. Додають H₂O. Суміш екстрагують EtOAc. Органічний шар промивають H₂O, потім насиченим водним розчином NaCl, сушать (MgSO₄), фільтрують і розчинник упаровують. Залишок (0,22 г) очищають за допомогою хроматографії на колонці з кромасилом (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98/2/0,2, потім CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 90/10/1; 3-5 мкм). Фракцію збирають і розчинник упаровують. Вихід: 0,06 г сполуки 60 (30%).

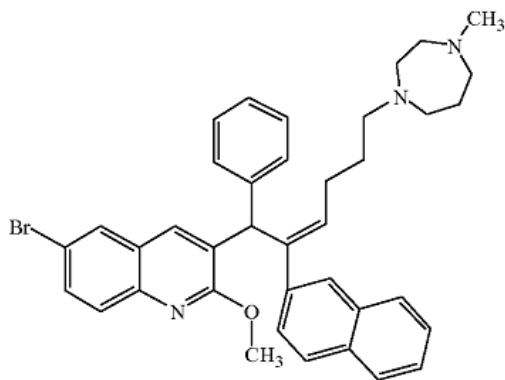
Приклад B15

а. Одержання сполуки 61



Тіонілхлорид (0,0004 моль) додають по краплях при температурі 0°C до розчину проміжної сполуки 73 (0,0003 моль) у піридині (0,4 мл). Суміш перемішують при температурі 0°C протягом години. Додають H₂O. Суміш екстрагують EtOAc. Органічний шар промивають H₂O, потім насиченим водним розчином NaCl, сушать (MgSO₄), фільтрують і розчинник упаровують. Залишок очищають за допомогою хроматографії на колонці з кромасилом (елюент: CH₂Cl₂, потім CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 92/8/0,8; 3-5 мкм). Фракцію збирають і розчинник упаровують. Вихід: 0,02 г сполуки 61 (Е-ізомер) (13%).

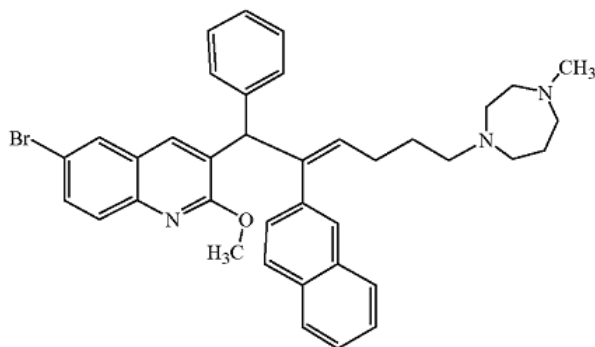
b. Одержання сполуки 62



Сполука 62 (фумаратна сіль)

Сполуку 62 одержують відповідно до методики одержання сполуки, представленої в Прикладі В15.а, але виходячи з проміжної сполуки 78. Залишок очищають за допомогою хроматографії на колонці з кромасилом (елюент: CH₂Cl₂, потім CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 94/6/0,5; 10 мкм). Дві фракції збирають і розчинник упаровують. Фракції F1 (0,07 г) і F2 (0,084 г). F1 очищають знов за допомогою хроматографії на колонці з кромасилом (елюент: CH₂Cl₂, потім CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 94/6/0,6; 250×30мм). Фракцію F1.1 (0,037 г) поміщають з сумішшю етанол/ацетон (5/95) і додають 1 екв. фумарової кислоти в ацетоні при кімнатній температурі. Осад фільтрують і сушать. Вихід: 0,019 г сполуки 62 (3%; Е-ізомер; сіль фумарової кислоти), темп. плавл.: 204°C.

c. Одержання сполуки 63



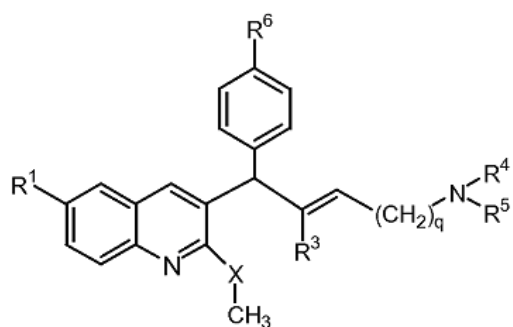
Сполука 64 (фумаратна сіль)

- Діетиламіносульфотрифторид (0,0015 моль) додають по краплях при температурі 0°C до розчину проміжної сполуки 78 (0,0015 моль) у ТГФ (90 мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 днів. Суміш гасять Na_2CO_3 , потім екстрагують EtOAc. Органічний шар сушать (MgSO_4), фільтрують і розчинник упаровують. Залишок (0,96 г) заздалегідь очищають за допомогою хроматографії на колонці з кромасилом (елюент: CH_2Cl_2 , потім $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,5; 15-40мкм). Нову фракцію (0,63 г) очищають за допомогою хроматографії на колонці над Xbridge (елюент: градієнт $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{HCO}_3$, 5%: 18-5 мкм). Фракцію 1 (0,08 г) поміщають з сумішшю етанол/ацетон (5/95) і додають 1 еквівалент фумарової кислоти в ацетоні при кімнатній температурі. Осад фільтрують і сушать. Вихід: 0,07 г сполуки 63 (Z-ізомер; додають сіль фумарової кислоти) (6%), темп. плавл.: 179°C.

Таблиці 2-9 описують сполуки формули (Ia), які одержують відповідно до одного з указаних вище зразків (In. No.)

- Для низки сполук значення температури плавлення отримують за допомогою приладу Кофлера, що складається з нагрівальної плати з лінійним градієнтом температури, ковзаючого движка й температурної шкали в градусах Цельсія.

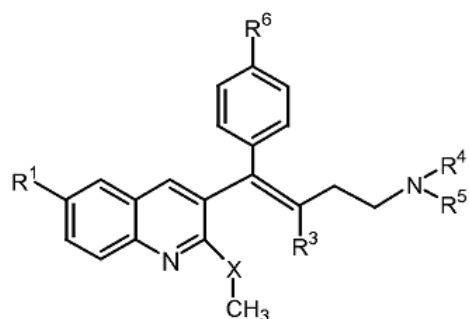
Таблиця 2





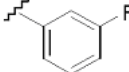
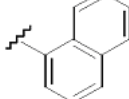





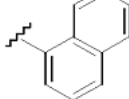



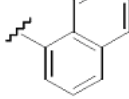
Спол. №	Пр. No.	R¹	X	R⁶	R³	q	R⁴	R⁵	Властивості
14	B8	-Br	O	-H	-CH₃	1	-CH₃	-CH₃	Е або Z
16	B9	-Br	O	-H		1	-CH₃	-CH₃	Е
17	B9	-Br	O	-H		1	-CH₃	-CH₃	Z
24	B5	-F	O	-H		1	-CH₃	-CH₃	Z
13	B7	-Br	O	-H		1	-CH₃	-CH₃	Z темп.плавл. 150 °C
12	B6	-Br	O	-H		3	-CH₃	-CH₃	Е або Z темп.плавл. 145°C
25	B5	-Br	O	-H		1	-CH₃	-CH₃	Z
8	B5.a	-Br	O	-H		1	-CH₃	-CH₃	Е темп.плавл. 128 °C
61	B15.a	-Br	O	-H		3	-CH₂CH₃	-CH₃	Е
10	B5.b	-Br	O	-H		1	-CH₃	-CH₃	75/25 співвідношення ізомерів
28	B8	-Br	O	-H		1	-CH₂CH₃	-CH₂CH₃	Z
29	B5	-Br	O	-F		1	-CH₃	-CH₃	Z
4	B1	-Br	S	-H		1	-CH₃	-CH₃	Z

30	B5	-CH ₃	O	-H		1	-CH ₃	-CH ₃	Z
31	B5	-OCH ₃	O	-H		1	-CH ₃	-CH ₃	Z
21	B11.b		O	-H		1	-CH ₃	-CH ₃	E/Z 60/40
11	B5		O	-H		1	-CH ₃	-CH ₃	Z
32	B5		O	-H		1	-CH ₃	-CH ₃	60/40 співвідношення ізомерів
20	B11.a		S	-H		1	-CH ₃	-CH ₃	Z
33	B5		O	-H		1	-CH ₃	-CH ₃	Z
34	B5		O	-H		1	-CH ₃	-CH ₃	60/40 співвідношення ізомерів темпл. плавл. 122°C

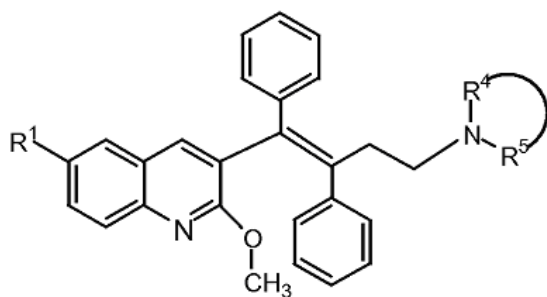
Таблиця 3



Спол. No.	Пр. No.	R ¹	X	R ⁶	R ³	R ⁴	R ⁵	Властивості
15	B8	-Br	O	-H	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	Е або Z
35	B1	-Br	O	-H	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	75/25 співвідношення ізомерів
18	B9	-Br	O	-H		-CH ₃	-CH ₃	Z

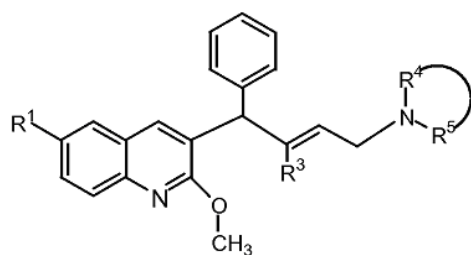
36	B1	-Br	O	-H		-CH ₃	-CH ₃	E/Z не опр. темп. плавл. 135°C
37	B1	-Br	O	-H		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	Z
38	B1	-Br	O	-H		-CH ₃	-CH ₃	Z
9	B5.b	-Br	O	-H		-CH ₃	-CH ₃	Z
1	B1	-Br	O	-Cl		-CH ₃	-CH ₃	Z
3	B1	-Br	S	-H		-CH ₃	-CH ₃	E або Z
2	B1	-Br	S	-H		-CH ₃	-CH ₃	E або Z
39	B1	-F	O	-H		-CH ₃	-CH ₃	E або Z
22	B11.b		O	-H		-CH ₃	-CH ₃	суміш ізомерів
40	B11.a		S	-H		-CH ₃	-CH ₃	E або Z
41	B11.b		O	-H		-CH ₃	-CH ₃	Z темп. плавл. 176°C

Таблиця 4



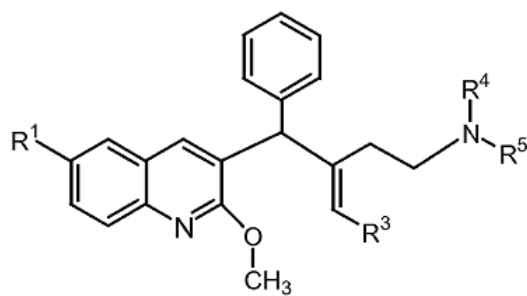
Спол. No.	Пр. No	R¹		Властивості
6	B3	-Br		Е або Z
5	B3	-Br		Е або Z
42	B8	-Br		Е або Z
43	B1	-Br		Z/E 90/10
44	B8	-Br		Z/E 60/40
45	B1	-Br		Z/E 90/10
46	B11.a			Z

Таблиця 5



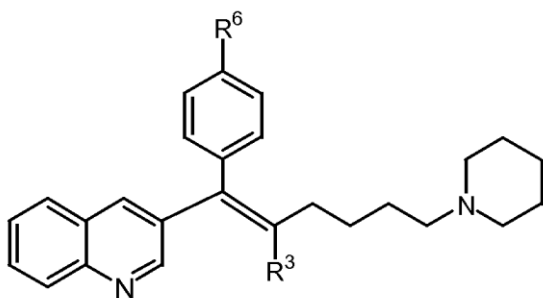
Спол. No.	Пр. No.	R ¹	R ³		Властивості
47	B8	-Br			Е
48	B8	-Br			Z
23	B12	-Br			Z соль йодиду
62	B15.b	-Br			Е фумарат темп.плав. 204°C
63	B15.c	-Br			Z фумарат темп.плав. 179°C

Таблиця 6



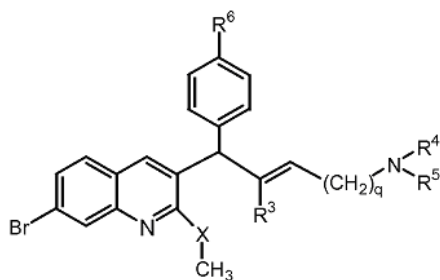
Спол. No.	Пр. No.	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	Властивості
7	B5.a	-Br		-CH ₃	-CH ₃	E/Z 75/25

Таблица 7



Соед. No.	Пр. No.	R^6	R^3	Свойства
49	B10	-H		E/Z не опр.
50	B10	-H		E/Z не опр.
51	B10	-H		E/Z не опр.
19	B10	-Cl		E/Z не опр.
52	B10	-Cl		E/Z не опр.
53	B10	-Cl		E/Z не опр.
54	B10	-CN		E/Z не опр.
55	B10	-CN		E/Z не опр.
56	B10	-CN		E/Z не опр.
57	B10	-OCH ₃		E/Z не опр.
58	B10	-OCH ₃		E/Z не опр.
59	B10	-OCH ₃		E/Z не опр.

Таблиця 8

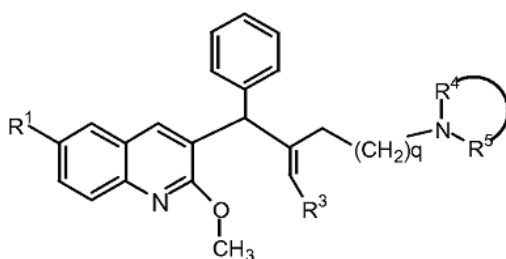


Спол. No.	Пр. No.	R ¹	X	R ⁶	R ³	q	R ⁴	R ⁵	Властивості
26	B8	-Br	O	-H		2	-CH ₃	-CH ₃	E
27	B8	-Br	O	-H		2	-CH ₃	-CH ₃	Z

Коли "Е" або "Z" представляють у вказаних вище таблицях, це означає, що сполукою є чистий ізомер, але абсолютну конфігурацію не визначають.

Коли "E/Z" не визн." представляють у вказаних вище таблицях, це означає, що конфігурацію не визначають.

Таблиця 9



Спол. No.	Пр. No.	R ¹	R ³	q		Властивості
60	B14	-Br	-CN	3		E

С. Аналітична частина

LCMS умови

Загальна методика А

LC вимірювання проводять, використовуючи Acquity UPLC (Waters) систему, що включає бінарний насос, тримач зразка, нагрівальну колонку (встановлену при температурі 55°C), детектор на діодній матриці (DAD) і колонку, як визначено у відповідних способах нижче. Потік з колонки розщеплюють у MS спектрометрі. MS детектор формують з електроспрейним джерелом іонізації. Мас-спектр отримують шляхом сканування від 100 до 1000 протягом 0,18 секунд, використовуючи час затримки 0,02 секунд. Капілярна напруга голчастого кристала складає 3,5 кВ, і вихідну температуру підтримують при 140°C. Азот використовують як газ-розпилювач. Одержання й накопичення даних було виконане за допомогою Waters-Micromass

MassLynx-Openlynx data system.

Загальна методика В

HPLC вимірювання проводять, використовуючи Alliance HT 2795 (Waters) систему, що включає четвертинний насос з дегазатором, автоматичний пробовідбірник, детектор на діодній матриці (DAD) і колонку, як визначено у відповідних способах нижче, температуру колонки підтримують при 30°C. Потік з колонки розщеплюють у MS спектрометрі. MS детектор формують з електроспрейним джерелом іонізації. Капілярна напруга голчатого кристала складає 3 кВ і вихідну температуру підтримують при 100°C на LCT (Time of Flight Zspray™ мас-спектрометр від Waters - для способу 1) і 3,15 кВ при температурі 110°C на ZQ™ (простий квадрупольний мас-спектрометр Zspray™ від Waters - для способів 3 і 4). Азот використовують як газ-розпилювач. Одержання й накопичення даних було виконане за допомогою Waters-Micromass MassLynx-Openlynx data system.

Загальна методика C

LC вимірювання проводять, використовуючи UPLC (надефективну рідинну хроматографію) Acquity (Waters) систему, що включає бінарний насос з дегазатором, автоматичний пробовідбірник, детектор на діодній матриці (DAD) і колонку, як визначено у відповідних способах нижче, температуру колонки підтримують при 40°C. Потік з колонки вводять у MS детектор. MS детектор формують з електроспрейним джерелом іонізації. Капілярна напруга голчатого кристала складає 3 кВ і вихідну температуру підтримують при 130°C на Quattro (потрійний квадрупольний мас-спектрометр від Waters). Азот використовують як газ-розпилювач. Одержання й накопичення даних було виконане за допомогою Waters-Micromass MassLynx-Openlynx data system.

Спосіб 1

На додаток до загальної методики B: HPLC зі зворотною фазою здійснюють на Kromasil C18 колонці (5 мкм, 4,6×150 мм) при швидкості потоку 1,0 мл/хвил. Використовують три мобільні фази (мобільна фаза A: 100% 7 мМ ацетат амонію; мобільна фаза B: 100% ацетонітрил; мобільна фаза C: 0,2% мурашиної кислоти + 99,8% надчиста вода), щоб управляти градієнтом від 30% A, 40% B і 30% C (утримання протягом 1 хвилини) до 100% B протягом 4 хвилин, 100% B протягом 5 хвилин і повторно урівноважений за допомогою початкових умов протягом 3 хвилин. Використовують об'єм ін'єкції 5 мкл. Конічна напруга складає 20 В для позитивного способу іонізації. Мас-спектр отримують шляхом сканування від 100 до 900 протягом 0,8 секунди, використовуючи затримку між скануванням, рівну 0,08 секунд.

Спосіб 2

На додаток до загальної методики A: UPLC (надефективну рідинну хроматографію) зі зворотною фазою здійснюють на місточковій етилсилоксан/силіконогібридній (BEH) C18 колонці (1,7 мкм, 2,1×50 мм; Waters Acquity) при швидкості потоку 0,8 мл/хвил. Використовують дві мобільні фази (мобільна фаза A: 0,1% мурашиної кислоти в H₂O/метанол 95/5; мобільна фаза B: метанол), щоб управляти градієнтом від 95% A і 5% B до 5% A і 95% B протягом 1,3 хвилин і утримання протягом 0,2 хвилини. Використовують об'єм ін'єкції 0,5 мкл. Конічна напруга складає 10 В для позитивного способу іонізації і 20 В для негативного способу іонізації.

Спосіб 3

На додаток до загальної методики B: HPLC зі зворотною фазою здійснюють на Sunfire C18 колонці (3,5 мкм, 4,6×100 мм) при початковій швидкості потоку 0,8мл/хвил. Використовують дві мобільні фази (мобільна фаза A: 25% 7 мМ ацетат амонію + 50% ацетонітрил +25% мурашиної кислоти (2 мл/л); мобільна фаза B: 100% ацетонітрил), щоб управляти градієнтом від 100% A (утримання протягом 1 хвилини) до 100% B протягом 4 хвилин, утримання при 100% B при швидкості потоку 1,2мл/хвил. протягом 4 хвилин і повторно урівноважений за допомогою початкових умов протягом 3 хвилин). Використовують об'єм ін'єкції 10 мкл. Конічна напруга складає 20 В для позитивного і негативного способів іонізації. Мас-спектр отримують шляхом сканування від 100 до 1000 протягом 0,4 секунди, використовуючи затримку між скануванням, рівну 0,3 секунд.

Спосіб 4

На додаток до загальної методики B: HPLC зі зворотною фазою здійснюють на XTERRA-MS C18 колонці (3,5 мкм, 4,6×100 мм) при швидкості потоку 0,8 мл/хвил. Використовують дві мобільні фази (мобільна фаза A: 100% 7 мМ ацетат амонію; мобільна фаза B: 100% ацетонітрил; щоб управляти градієнтом від 80% A, 20% B (утримання протягом 0,5 хвилини) до 10% A, 90% B протягом 4,5 хвилин, утримання при 10% A і 90% B протягом 4 хвилин і повторно урівноважений за допомогою початкових умов протягом 3 хвилин. Використовують об'єм ін'єкції 10 мкл. Конічна напруга складає 20 В для позитивного і негативного способів іонізації. Мас-спектр отримують шляхом сканування від 100 до 1000 протягом 0,4 секунди, використовуючи затримку між скануванням, рівну 0,3 секунд.

Спосіб 5

Для сполуки (51) реєструють лише мас-спектр (відсутність R(t)). МС детектор формують з електроспрейним джерелом іонізації. Мас-спектр отримують шляхом сканування від 100 до 1000 протягом 1 секунди, використовуючи час затримки 0,1 секунди. Капілярна напруга голчатого кристала складає 3 кВ, і вихідну температуру підтримують при 140°C. Азот використовують як газ-розпилювач. Одержання й накопичення даних було виконане за допомогою Waters-Micromass MassLynx-Openlynx data system. Конічна напруга складає 10 В для позитивного способу іонізації.

Спосіб 6

На додаток до загальної методики С: UPLC зі зворотною фазою здійснюють на Waters Acquity BEH (на містчковій етилсилоксан/силіконогібридній) C18 колонці (1,7мкм, 2,1×100 мм) при швидкості потоку 0,35 мл/хвил. Використовують дві мобільні фази (мобільна фаза А: 95% 7 мМ ацетат амонію/5% ацетонітрил; мобільна фаза В: 100% ацетонітрил), щоб управляти градієнтом від 90% А і 10% В (утримання протягом 0,5 хвилини) до 8% А і 92% В протягом 3,5 хвилин, утримання протягом 2 хвилин і повернення до вихідного стану протягом 0,5 хвилини, утримання протягом 1,5 хвилини. Використовують об'єм ін'єкції 2 мкл. Конічна напруга складає 20 В для позитивного й негативного способів іонізації. Мас-спектр отримують шляхом сканування від 100 до 1000 протягом 0,2 секунди, використовуючи затримку між скануванням, рівну 0,1 секунд.

Спосіб 7

На додаток до загальної методики С: UPLC зі зворотною фазою здійснюють на Waters Acquity BEH (на містчковій етилсилоксан/силіконогібридній) C18 колонці (1,7мкм, 2,1×100 мм) при швидкості потоку 0,35 мл/хвил. Дві мобільні фази (мобільна фаза А: 95% 7 мМ ацетат амонію/5% ацетонітрил; мобільна фаза В: 100% ацетонітрил) використовують, щоб управляти градієнтом від 90% А і 10% В (утримання протягом 0,5 хвилини) до 8% А і 92% В протягом 3,5 хвилин, утримання протягом 2 хвилин і повернення до вихідного стану протягом 0,5 хвилини, утримання протягом 1,5 хвилин. Використовують об'єм ін'єкції 2 мкл. Конічна напруга складає 20, 30, 45, 60 В для позитивного способу іонізації. Мас-спектр отримують шляхом сканування від 100 до 1000 протягом 0,2 секунди, використовуючи затримку між скануванням, рівну 0,1 секунди.

Спосіб 8

На додаток до загальної методики В: HPLC зі зворотною фазою здійснюють на Sunfire C18 колонці (3,5 мкм, 4,6×100 мм) з вихідною швидкістю потоку 0,8 мл/хвил. Використовують дві мобільні фази (мобільна фаза А: 35% 6,5 мМ ацетат амонію + 30% ацетонітрил + 35% мурашиної кислоти (2 мл/л); мобільна фаза В: 100% ацетонітрил), щоб управляти градієнтом від 100% А (утримання протягом 1 хвилини) до 100% В протягом 4 хвилин, утримання при 100% В при швидкості потоку 1,2мл/хвил. протягом 4 хвилин і повторно урівноважений за допомогою початкових умов протягом 3 хвилин. Використовують об'єм ін'єкції 10 мкл. Використовують позитивний спосіб іонізації з чотирма різними конічними напругами, що складають (20, 40, 50, 55 В). Мас-спектр отримують шляхом сканування від 100 до 1000 протягом 0,4 секунди, використовуючи затримку між скануванням, рівну 0,1 секунди.

Спосіб 9

На додаток до загальної методики В: HPLC зі зворотною фазою здійснюють на Sunfire C18 колонці (3,5 мкм, 4,6×100 мм) з вихідною швидкістю потоку 0,8 мл/хвил. Використовують дві мобільні фази (мобільна фаза А: 35% 6,5 мМ ацетат амонію + 30% ацетонітрил + 35% мурашиної кислоти (2 мл/л); мобільна фаза В: 100% ацетонітрил), щоб управляти градієнтом від 100% А (утримання протягом 1 хвилини) до 100% В протягом 4 хвилин, утримання при 100% В при швидкості потоку 1,2мл/хвил. протягом 4 хвилин і повторно урівноважений за допомогою початкових умов протягом 3 хвилин. Використовують об'єм ін'єкції 10 мкл. Конічна напруга складає 20 В для позитивного і негативного способів іонізації. Мас-спектр отримують шляхом сканування від 100 до 1000 протягом 0,4 секунди, використовуючи затримку між скануванням, рівну 0,3 секунд.

Коли сполукою є суміш ізомерів, які дають різні піки в LCMS способі, лише час затримки основного компонента подано в LCMS таблиці.

Таблиця 10

Аналітичні дані: (R(t) позначає час затримки в хвиликах; MH(+) позначає протонований молекулярний іон (вільної основи); метод відноситься до способу використання для LCMS

LCMS			
Спол. №	R(t)	MH(+)	Спосіб
36	1.21	487	2
10	1.30	537	2
9	1.26	537	2
6	6.17	510	1
1	6.44	521	1
29	6.50	521	1
2	6.23	503	1
4	6.50	503	1
24	5.34	427	1
5	6.17	510	1
3	6.28	503	1
47	7.76	511	1
25	6.20	505	1
42	7.67	511	1
38	5.98	505	1
8	6.79	515	1
7	6.57	515	1
12	6.53	515	1
17	5.97	493	1
16	6.04	493	1
18	5.96	493	1

LCMS			
Спол. №	R(t)	MH(+)	Спосіб
44	6.17	542	1
48	6.19	542	1
45	6.14	542	1
43	6.63	529	1
39	5.13	427	1
35	5.41	425	1
15	5.57	425	1
14	5.47	425	1
11	6.49	485	1
33	5.04	559	3
31	7.52	439	4
30	5.77	423	1
32	4.49	535	3
20	4.19	501	3
46	7.00	508	1
40	4.18	501	3
34	5.12	591	3
22	3.65	525	3
21	4.30	525	3
41	4.84	536	1
28	4.60	565	3
37	4.25	565	3
23	6.37	520	1
26	4.12	515	3
27	4.12	515	3
49	1.13	447	2
19	1.20	481	2
54	1.06	472	2
57	1.13	477	2
50	1.18	481	2
52	1.24	515	2
55	1.09	506	2
58	1.17	511	2
51	n.d.	477	5
53	1.20	511	2
56	1.06	502	2
59	1.08	507	2
62	6.26	634	6
63	5.68	634	7
61	5.67	557	8
60	5.18	621	9

D. Фармакологічні приклади

D.1. In-vitro спосіб тестування сполук проти M. tuberculosis.

Плоскодонні стерильні 96-лункові мікротитрувальні планшети наповнюють 100мкл бульйонного середовища Middlebrook (1х). Потім вихідні розчини (10х фінальної тестованої концентрації) сполук додають в об'ємі 25 мкл до набору парних лунок у колонку 2 так, щоб забезпечити оцінку їхніх ефектів на бактеріальне зростання. Послідовні п'ятикратні розведення роблять безпосередньо в мікротитрувальних планшетах у колонках 2-11, використовуючи спеціальну роботичну систему (Zymark Corp., Hopkinton, MA). Кінчики піпеток змінюють після кожних 3 розведень, щоб звести до мінімуму помилки дозування з високогідрофобними сполуками. Необроблені контрольні зразки з інокулятом (колонка 1) або без інокулята (колонка 12) включають у кожен мікротитрувальний планшет. Приблизно 5000 КОЕ на лунку *Mycobacterium tuberculosis* (штам H37RV), в об'ємі 100 мкл у бульйонному середовищі Middlebrook (1х), додають до рядів від А до Н, за винятком колонки 12. Такий самий об'єм бульйонного середовища без інокулята додають до колонки 12 у рядях від А до Н. Культури інкубують при 37°C протягом 7 днів у зволоженій атмосфері (інкубатор з відкритим повітряним клапаном і безперервною вентиляцією). За день до завершення інкубації, через 6 днів після інокуляції, ресазурин (1:5) додають у всі лунки в об'ємі 20 мкл, і планшети інкубують ще 24 години при 37°C. На 7 день бактеріальне зростання оцінюють кількісно за допомогою флюорометрії.

Флюоресценцію зчитують у контрольованому комп'ютером флюорометрі (Spectramax Gemini EM, Molecular Devices) при довжині хвилі збудження 530 нм і довжині хвилі емісії 590 нм. Відсоток інгібування зростання, досягнутого за рахунок сполук, підраховують відповідно до стандартних способів і виражають як значення IC₉₀ (мкг/мл) (концентрація, що пригнічує бактеріальне зростання на 90%).

D.2. In-vitro спосіб тестування сполук на антибактеріальну активність проти штаму *M. Smegmatis* ATCC607.

Плоскодонні стерильні 96-лункові мікротитрувальні планшети наповнюють 180мкл стерильної деіонізованої води з додаванням 0,25% BSA. Потім вихідні розчини (7,8х фінальної тестованої концентрації) сполук додають в об'ємі 45 мкл до набору парних лунок у колонку 2 так, щоб забезпечити оцінку їхніх ефектів на бактеріальне зростання. Послідовні п'ятикратні розведення (45 мкл у 180 мкл) роблять безпосередньо в мікротитрувальних планшетах у колонках 2-11, використовуючи спеціальну роботичну систему (Zymark Corp., Hopkinton, MA). Кінчики піпеток змінюють після кожних 3 розведень, щоб звести до мінімуму помилки дозування з високогідрофобними сполуками. Необроблені контрольні зразки з інокулятом (колонка 1) або без інокулята (колонка 12) включають у кожен мікротитрувальний планшет. Приблизно 250 КОЕ на лунку інокулята бактерій, у об'ємі 100 мкл у бульйонному середовищі Mueller-Hinton, додають до рядів від А до Н, за винятком колонки 12. Такий самий об'єм бульйонного середовища без інокулята додають до колонки 12 у рядях від А до Н. Культури інкубують при 37°C протягом 48 годин у зволоженій атмосфері 5% CO₂ (інкубатор з відкритим повітряним клапаном і безперервною вентиляцією). В кінці інкубації, через 2 дні після інокуляції, бактеріальне зростання оцінюють кількісно за допомогою флюорометрії.

Флюоресценцію зчитують у контрольованому комп'ютером флюорометрі (Cytofluor, Biosearch) при довжині хвилі збудження 530 нм і довжині хвилі емісії 590нм (приріст 30). Відсоток інгібування зростання, досягнутого за рахунок сполук, підраховують відповідно до стандартних способів і виражають як IC₉₀ (мкг/мл), що означає концентрацію, що пригнічує бактеріальне зростання на 90%. Результати наведені в Таблиці 11.

Таблиця 11

Результати скринінгу in vitro сполук згідно з винаходом на *M smegmatis* (IC₉₀ (мкг/мл))

Сполука No.	<i>M. smegmatis</i> IC ₉₀ (мкг/мл)
13	1,73
10	0,43
9	1,7
6	10,18
1	1,65
29	1,65
2	1,59
4	7,98
24	5,37

Продовження таблиці 11

5	5,1
3	2,0
47	20,36
25	40,15
42	22,84
38	8,01
8	1,63
7	1,63
12	40,95
17	39,2
16	1,75
18	9,85
44	4,31
48	1,72
45	9,65
43	4,21
39	16,98
35	3,79
15	1,35
14	1,35
11	1,53
33	7,03
31	6,95
30	2,67
32	1,69
20	1,41
46	1,61
40	1,58
34	2,35
22	1,66
21	14,79
41	3,79
28	1,79
37	2,01
23	1,85
26	4,09
27	5,78
49	7,08
19	1,52
54	11,85
57	7,55
50	1,92
52	1,63
55	8,02
58	8,10
51	7,55
53	2,03
59	8,03
56	7,95
36	1,94
60	1,97
61	1,76
62	8,97
63	3,57

D.3. In-vitro спосіб тестування сполук на антибактеріальну активність проти різних немікобактеріальних штамів

Приготування бактеріальних суспензій для тесту на чутливість:

Бактерії, використовувані в цьому дослідженні, вирощують протягом ночі у флаконах, що містять 100 мл бульйону Mueller-Hinton Broth (Becton Dickinson – кат. №275730) у стерильній деіонізованій воді, при трушенні, при 37°C. Вихідні розчини (0,5 мл/пробірка) зберігають при -70°C до використання. Титрування бактерій здійснюють у мікротитрувальних планшетах, щоб визначити TCID₅₀, при цьому TCID₅₀ є розведенням, яке викликає бактеріальне зростання в 50% інокульованих культур. Як правило, рівень інокулята приблизно 100 TCID₅₀ використовують для тесту на чутливість.

Тест на антибактеріальну чутливість: визначення IC₉₀

Дослідження з мікротитрувальним планшетом

Плоскодонні стерильні 96-лункові мікротитрувальні планшети наповнюють 180мкл стерильної деіонізованої води з додаванням 0,25% BSA. Потім вихідні розчини (7,8х фінальної тестованої концентрації) сполук додають у об'ємі 45 мкл до набору парних лунок у колонку 2. Послідовні п'ятикратні розведення (45 мкл у 180мкл) роблять безпосередньо в мікротитрувальних планшетах у колонках з 2 до 11. Необроблені контрольні зразки з інокулятом (колонка 1) або без інокулята (колонка 12) включають у кожен мікротитрувальний планшет. Залежно від типу бактерії від 10 до 60 КОЕ на лунку інокулята бактерій (100 TCID₅₀), у об'ємі 100 мкл у 2,8-кратному бульйонному середовищі Mueller-Hinton, додають до рядів від А до Н, за винятком колонки 12. Такий же об'єм бульйонного середовища без інокулята додають до колонки 12 у рядях від А до Н. Культури інкубують при 37°C протягом 24 годин у нормальній атмосфері (інкубатор з відкритим повітряним клапаном і безперервною вентиляцією). В кінці інкубації, через день після інокуляції, бактеріальне зростання оцінюють кількісно за допомогою флюорометрії. Потім ресазурин (0,6мг/мл) додають в об'ємі 20 мкл у всі лунки через 3 години після інокуляції, і планшети повторно інкубують протягом ночі. Зміна кольору з синього на рожевий вказує на зростання бактерій.

Флюоресценцію зчитують у контрольованому комп'ютером флюорометрії (Cytofluor, Biosearch) при довжині хвилі збудження 530 нм і довжині хвилі емісії 590нм. Відсоток інгібування зростання, досягнутого за рахунок сполук, підраховують відповідно до стандартних способів. IC₉₀ (виражена в мкг/мл) означає концентрацію, що пригнічує бактеріальне зростання на 90%. Результати наведені в Таблиці 12.

Спосіб розведення агару

Значення MIC₉₉ (мінімальна концентрація, що приводить до придушення бактеріального зростання на 99%) можуть бути визначені за допомогою виконання стандартного способу розведення агару згідно зі стандартами NCCLS*, в якому вживані середовища включають агар Mueller-Hinton.

* Clinical laboratory standard institute. 2005. Methods for dilution Antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grows Aerobically: approved standard -sixth edition.

Дослідження часу загибелі

Бактерицидна або бактеріостатична активність сполук може бути визначена в дослідженні часу загибелі, використовуючи спосіб мікророзведення бульйона*. В дослідженні часу загибелі на *Staphylococcus aureus* і резистентних до метициліну *S.aureus* (MRSA), початковий інокулят *S. aureus* і MRSA є 106 КОЕ/мл у бульйоні Muller Hinton. Антибактеріальні сполуки використовуються в концентрації 0,1 до 10-кратної MIC (тобто IC₉₀, визначеною в дослідженні з мікротитрувальним планшетом). Лунки, в які не вводили антибактеріальний агент, складають контроль зростання культури. Планшети, що містять мікроорганізм і тестовані сполуки, інкубують при 37°C. Через 0, 4, 24 і 48 год інкубації зразки витягують для визначення кількості життєздатних мікроорганізмів шляхом послідовного розведення (10⁻¹ до 10⁻⁶) у стерильному PBS і висіваннях (200 мкл) на агар Mueller Hinton. Планшети інкубують при 37°C протягом 24 годин і визначають кількість колоній. Криві загибелі можуть бути побудовані шляхом відкладення log₁₀КОЕ на мл на шкалі часу. Бактерицидна дія зазвичай визначається як 3-log₁₀ зниження в числі КОЕ на мл у порівнянні з необробленим інокулятом. Потенційний ефект перенесення ліків уникає шляхом послідовних розведень і підрахунку колоній при найбільшому розведенні, використовуваному для висівання.

* Zurenko, G.E. et al. In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. Antimicrob. Agents Chemother. 40, 839-845 (1996).

Визначення клітинних рівнів АТФ

З метою проаналізувати зміни в загальній клітинній концентрації АТФ (використовуючи набір ATP bio luminescence Kit, Roche), дослідження проводяться шляхом вирощування вихідної

- культури *S. aureus* (ATCC29213) у 100 мл флаконах Mueller Hinton та інкубації в інкубаторі-шейкері протягом 24 годин при 37°C (300об/хвил.). Вимірюють OD₄₀₅ нм і підраховують КОЕ/мл. Розбавляють культури до 1×10⁶ КОЕ/мл (кінцева концентрація при вимірюванні АТФ: 1×10⁵ КОЕ/100 мкл у лунці) і додають тестовані сполуки при 0,1 до 10-кратної MIC (тобто IC₉₀, визначеної в дослідженні з мікротитрувальним планшетом). Інкують ці пробірки протягом 0, 30 і 60 хвилин при 300 об/хвил. і 37°C. Використовують 0,6 мл бактеріальної суспензії з пробірок, що замикаються, і додають до нових 2 мл пробірок Еппендорфа. Додають 0,6 мл клітинного літичного реактиву (Roche kit), струшують на вортексі при максимальній швидкості та інкують протягом 5 хвилин при кімнатній температурі. Охолоджують на льоду. Дозволяють люмінометру зігрітися до 30°C (Luminoskan Ascent Labsystems з інжектором). Заповнюють одну колонку (= 6 лунок) 100 мкл того ж зразка. Додають 100 мкл реактиву Luciferase в кожну лунку за допомогою інжекторної системи. Вимірюють люмінесценцію протягом 1 секунди.

Таблица 12

Значення IC₉₀ (мкг/мл), визначені згідно з дослідями з мікротитрувальною пластинкою

Сполука No.	IC ₉₀ (мкг/мл)						
	STA	SPN	EFA	SPY	PAE	STA	STA
	29213	6305	29212	8668	27853	RMETH	25923
1	8,27	1,65					
2	7,98	1,59					
3	7,98	1,59					
4	40	17,87					
5	36,14	36,14					
6	10,18	10,18					
7	1,63	2,05					
8	8,17	2,05					
9	2,69	9,56	10,72	10,72	9,56	3,81	5,38
10	4,79	12,03	5,38	9,56	21,4	12,03	4,27
11	1,53	1,22	15,33	7,68	7,68		
12	8,17	10,29					
13		8,67	12,24	9,73	12,24		10,91
14	33,79	1,35	37,91	26,84	37,91		
15	33,79	6,74					
16	7,82	1,56					
17	15,6	7,82	39,2	19,65	43,98		
18	17,51	8,78					
20	1,58	1,41					
21	41,68	23,44					
22	20,89	20,89					
23	1,65	1,85		1,65	6,55		
24	33,88	1,51					
25	22,58	8,01	40,15	17,93	40,15		
26	3,65	2,05					
27	8,17	4,59					
28	8,96	2,01					
29	8,27	1,85					
30	6,7	1,34	11,91	6,7	13,36		
31	39,09	7,8					
32	1,69	1,9	9,51	3,79	3,79		
33	8,86	7,89					
34		10,51					
35	33,79	1,35	15,09	1,35	15,09		
36	9,73	5,47	12,24	9,73	12,24	12,24	10,91
37	8,96	2,01					
38	10,08	8,01	8,01	3,58	8,99		
39	33,88	8,51					
40	19,93	3,98	15,83	7,94			

Продовження таблиці 12

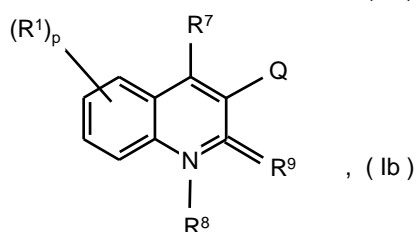
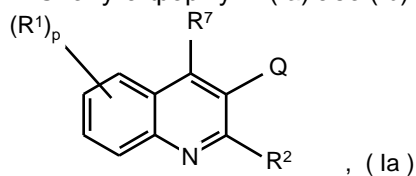
41	8,49	9,53					
42							
43	52,95	8,39					
44	10,82	10,82					
45	43,09	10,82					
46	9,03	8,05					
47							
48	10,82	2,72					
49	44,66	8,91					
50		9,6					
51	47,67	21,29					
52	10,29	10,29					
53	9,09	10,2					
54	42,04	47,17					
55	8,02	10,1					
56		12,6					
57		9,51					
58	10,2	12,84					
59		11,34					
60	1,97	2,48					
61	1,76	1,76					
62	22,52						
63	2,25						

5 STA 29213 означає *Staphylococcus aureus* (ATCC29213); SPN 6305 означає *Streptococcus pneumoniae* (ATCC6305); EFA 29212 означає *Enterococcus faecalis* (ATCC29212); SPY 8668 означає *Streptococcus pyogenes* (ATCC8668); PAE 27853 означає *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC27853); STA RMETH означає резистентні до метициліну *Staphylococcus aureus* (MRSA) (клінічно ізольовані в University of Antwerp); STA 25923 означає *Staphylococcus aureus* (ATCC25923). ATCC означає тканинну культуру типу American.

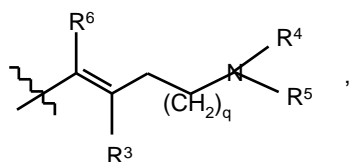
10

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

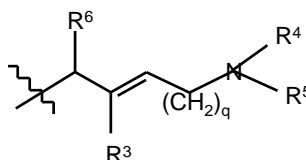
1. Сполука формули (Ia) або (Ib)



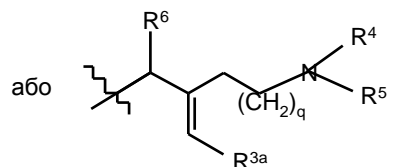
15 включаючи її будь-яку стереохімічно ізомерну форму, де Q є радикалом формули



(a-1)



(a-2)



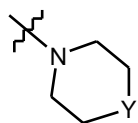
(a-3)

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

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

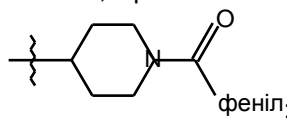
R^1 означає водень, ціано, форміл, карбоксил, галоген, алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, галогеналкіл, гідрокси, алкілокси, алкілтіо, алкілтіоалкіл, $-C=N-OR^{11}$, аміно, моно- або ді(алкіл)аміно, аміноалкіл, моно- або ді(алкіл)аміноалкіл, алкілкарбоніламіноалкіл, амінокарбоніл, моно- або ді(алкіл)амінокарбоніл, арилалкіл, арилкарбоніл, $R^{5a}R^{4a}$ Налкіл, ді(арил)алкіл, арил, $R^{5a}R^{4a}N-$, $R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-$ або Het;

R^2 означає водень, алкілокси, арил, арилокси, гідрокси, меркапто, алкілоксіалкілокси, алкілтіо, моно- або ді(алкіл)аміно, піролідіно або радикал формули



де Y є CH_2 , O , S , NH або N -алкіл;

R^3 означає алкіл, арилалкіл, арил- O -алкіл, арилалкіл- O -алкіл, арил, ариларил, Het, Het-алкіл,



Het- O -алкіл, Het-алкіл- O -алкіл або

R^{3a} означає водень, ціано, алкіл, арилалкіл, арил- O -алкіл, арилалкіл- O -алкіл, арил, ариларил, Het, Het-алкіл, Het- O -алкіл або Het-алкіл- O -алкіл;

R^4 і R^5 кожен незалежно означає водень, алкіл, алкілоксіалкіл, арилалкіл, Het-алкіл, моно- або діалкіламіноалкіл, біцикло[2.2.1]гептил, Het, арил або $-C(=NH)-NH_2$; або

R^4 і R^5 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, вибраний з групи, що складається з піролідіно, піперидино, піперазино, морфоліно, 4-тіоморфоліно, 1,1-діоксидтіоморфолінілу, азетидинілу, 2,3-дигідроізоіндол-1-ілу, тiazолідин-3-ілу, 1,2,3,6-тетрагідропіридилу, гексагідро-1H-азепінілу, гексагідро-1H-1,4-діазепінілу, гексагідро-1,4-оксазепінілу, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-ілу, 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептилу, піролінілу, піролілу, імідазолідинілу, піразолідинілу, 2-імідазолінілу, 2-піразолінілу, імідазолілу, піразолілу, триазолілу, піридинілу, піридазинілу, піримідинілу, піразинілу й триазинілу, кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, кожен замісник незалежно вибраний з алкілу, галогеналкілу, алкілкарбонілу, галогену, арилалкілу, гідрокси, алкілокси, аміно, моно- або діалкіламіно, аміноалкілу, моно- або діалкіламіноалкілу, алкілтіо, алкілтіоалкілу, арилу, піридилу, піримідинілу, піперидинілу, необов'язково заміщеного алкілом, або піролідинілу, необов'язково заміщеного арилалкілом;

R^{4a} і R^{5a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, вибраний з групи, що складається з піролідіно, піперидино, піперазино, морфоліно, 4-тіоморфоліно, 2,3-дигідроізоіндол-1-ілу, тiazолідин-3-ілу, 1,2,3,6-тетрагідропіридилу, гексагідро-1H-азепінілу, гексагідро-1H-1,4-діазепінілу, гексагідро-1,4-оксазепінілу, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-ілу, піролінілу, піролілу, імідазолідинілу, піразолідинілу, 2-імідазолінілу, 2-піразолінілу, імідазолілу, піразолілу, триазолілу, піридинілу, піридазинілу, піримідинілу, піразинілу й триазинілу, кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, кожен замісник незалежно вибраний з алкілу, галогеналкілу, галогену, арилалкілу, гідрокси, алкілокси, аміно, моно- або діалкіламіно, алкілтіо, алкілтіоалкілу, арилу, піридилу або піримідинілу;

R^6 означає арил¹ або Het;

R^7 означає водень, галоген, алкіл, арил або Het;

R^8 означає водень або алкіл;

R^9 означає оксо; або

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

R^{11} означає водень або алкіл;

арил означає гомоцикл, вибраний з фенілу, нафтилу, аценафтилу або тетрагідронафтилу,

кожен необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, кожен замісник незалежно вибраний з гідрокси, галогену, ціано, нітро, аміно, моно- або діалкіламіно, алкілу, C₂₋₆алкенілу, необов'язково заміщеного фенілом, галогеналкілу, алкілокси, галогеналкілокси, карбоксилу, алкілоксикарбонілу, амінокарбонілу, морфолінілу або моно- або діалкіламінокарбонілу;

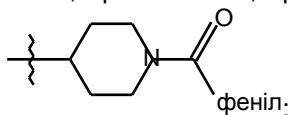
5 арил¹ означає гомоцикл, вибраний з фенілу, нафтилу, аценафтилу або тетрагідронафтилу, кожен необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, кожен замісник незалежно вибраний з гідрокси, галогену, ціано, нітро, аміно, моно- або діалкіламіно, алкілу, галогеналкілу, алкілокси, алкілтію, галогеналкілокси, карбоксилу, алкілоксикарбонілу, амінокарбонілу, морфолінілу, Het або моно- або діалкіламінокарбонілу;

10 Het є моноциклічним гетероциклом, вибраним з N-феноксипіперидинілу, піперидинілу, піролілу, піразолілу, імідазолілу, фуранілу, тієнілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тiazолілу, ізотіазолілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу або піридазинілу; або біциклічним гетероциклом, вибраним з хінолінілу, хіноксалінілу, індолілу, бензімідазолілу, бензоксазолілу, бензізоксазолілу, бензотіазолілу, бензізотіазолілу, бензофуранілу, бензотієнілу, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксинілу або бензо[1,3]діоксолілу; кожен моноциклічний і біциклічний гетероцикл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, кожен замісник незалежно вибраний з галогену, гідрокси, алкілу або алкілокси;

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

2. Сполука за п. 1, де

20 R³ означає алкіл, арилалкіл, арил-O-алкіл, арилалкіл-Оалкіл, арил, Het, Het-алкіл, Het-O-алкіл,



Het-алкіл-O-алкіл або

R^{3a} означає водень, ціано, алкіл, арилалкіл, арил-O-алкіл, арилалкіл-O-алкіл, арил, Het, Het-алкіл, Het-O-алкіл або Het-алкіл-O-алкіл;

25 R⁴ і R⁵ кожен незалежно означає водень, алкіл, алкілоксіалкіл, арилалкіл, Het-алкіл, моно- або діалкіламіноалкіл, Het, арил або -C(=NH)-NH₂; або

30 R⁴ і R⁵ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, вибраний з групи, що складається з піролідіно, піперидіно, піперазіно, морфоліно, 4-тіоморфоліно, 2,3-дигідроізоіндол-1-ілу, тiazолідин-3-ілу, 1,2,3,6-тетрагідропіридилу, гексагідро-1Н-азепінілу, гексагідро-1Н-1,4-діазепінілу, гексагідро-1,4-оксазепінілу, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-ілу, 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептилу, піролінілу, піролілу, імідазолідинілу, піразолідинілу, 2-імідазолінілу, 2-піразолінілу, імідазолілу, піразолілу, тριαзолілу, піридинілу, піридазинілу, піримідинілу, піразинілу й триазинілу, кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, кожен замісник незалежно вибраний з алкілу, галогеналкілу, алкілкарбонілу, галогену, арилалкілу, гідрокси, алкілокси, аміно, моно- або діалкіламіно, алкілтію, алкілтіоалкілу, арилу, 35 піридилу, піримідинілу, піперидинілу або піролідинілу, необов'язково заміщеного арилалкілом; арил означає гомоцикл, вибраний з фенілу, нафтилу, аценафтилу або тетрагідронафтилу, кожен необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, кожен замісник незалежно вибраний з гідрокси, галогену, ціано, нітро, аміно, моно- або діалкіламіно, алкілу, галогеналкілу, алкілокси, галогеналкілокси, карбоксилу, алкілоксикарбонілу, амінокарбонілу, морфолінілу або моно- або 40 діалкіламінокарбонілу.

3. Сполука за п. 1 або 2, де алкіл означає C₁₋₆алкіл.

4. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R¹ означає водень, галоген, арил, Het, C₁-C₆алкіл або C₁-C₆алкілокси.

5. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де р дорівнює 1.

45 6. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R² означає водень, C₁-C₆алкілокси або C₁-C₆алкілтію.

7. Сполука за п. 6, де R² означає метилокси.

8. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R³ означає C₁-C₆алкіл, арилC₁-C₆алкіл, арил або Het.

50 9. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів 1-7, де R^{3a} означає ціано, C₁-C₆алкіл або арилC₁-C₆алкіл.

10. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де q дорівнює 1, 2 або 3.

11. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R⁴ і R⁵ означають C₁-C₆алкіл.

55 12. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів 1-10, де R⁴ і R⁵ узяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, вибраний з групи, що складається з піперидіно, піперазіно, морфоліно, імідазолілу, тριαзолілу, кожне з указаних кілець необов'язково заміщене C₁-C₆алкілом.

13. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів 1-10, де R⁴ і R⁵ разом з атомом азоту, до якого

вони приєднані, утворюють радикал, вибраний з групи, що складається з 1,1-діоксидіоморфолінілу, азетидинілу, 2,3-дигідроізоіндол-1-ілу, тіазолідин-3-ілу, 1,2,3,6-тетрагідропіридилу, гексагідро-1H-азепінілу, гексагідро-1H-1,4-діазепінілу, гексагідро-1,4-оксазепінілу, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-ілу, 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептилу, кожне з указаних

5 кілець необов'язково заміщене C_1 - C_6 алкілом або арил C_1 - C_6 алкілом.

14. Сполука за п. 13, де R^4 і R^5 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, вибраний з групи, що складається з гексагідро-1H-1,4-діазепінілу або 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептилу, кожне з указаних кілець необов'язково заміщене C_1 - C_6 алкілом або арил C_1 - C_6 алкілом.

10 15. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R^6 є фенілом, необов'язково заміщеним галогеном, ціано або C_1 - C_6 алкілокси.

16. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R^7 є воднем.

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

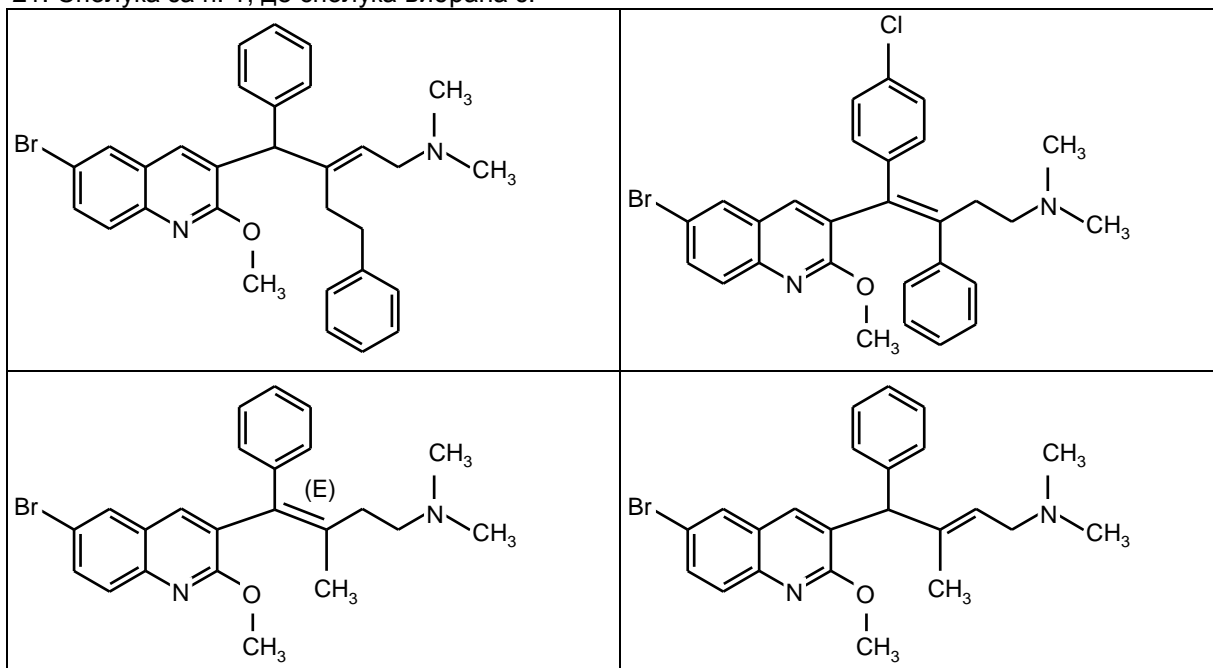
18. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де Q є радикалом формули (a-1).

15 19. Сполука за будь-яким з пп. 1-17, де Q є радикалом формули (a-2).

20. Сполука за п. 1, де R^1 означає водень, галоген, арил, Het, C_1 - C_6 алкіл або C_1 - C_6 алкілокси; R^2 є воднем, C_1 - C_6 алкілокси або C_1 - C_6 алкілтіо; R^3 означає C_1 - C_6 алкіл, арил C_1 - C_6 алкіл, арил або Het; R^4 і R^5 означають C_1 - C_6 алкіл; або R^4 і R^5 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, вибраний з групи, що складається з піперидино, піперазино, морфоліно, імідазолілу, триазолілу, гексагідро-1H-1,4-діазепінілу або 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептилу, кожне з

указаних кілець необов'язково заміщене C_1 - C_6 алкілом або арил C_1 - C_6 алкілом; R^6 означає феніл, необов'язково заміщений галогеном, ціано або C_1 - C_6 алкілокси; R^7 є воднем; q дорівнює 1, 2 або 3; r дорівнює 1; Q є радикалом формули (a-1), (a-2) або (a-3).

21. Сполука за п. 1, де сполука вибрана з:



25 її фармацевтично прийнятної солі, її N-оксидної форми або її сольовату.

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

23. Застосування за п. 22, де лікарський засіб застосовують для лікування бактеріальної інфекції.

30 24. Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій і, як активний інгредієнт, терапевтично ефективну кількість сполуки, як визначено за будь-яким з попередніх пп. 1-21.

25. Застосування сполуки за будь-яким з попередніх пунктів 1-21 для виробництва лікарського засобу для лікування бактеріальної інфекції.

26. Застосування за п. 25, яке **відрізняється** тим, що бактеріальна інфекція є інфекцією, що

35 включає грампозитивну бактерію.

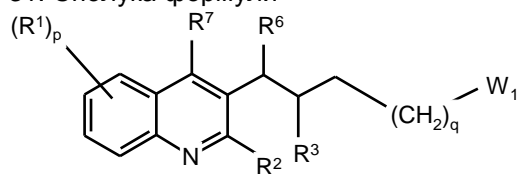
27. Застосування за п. 26, яке **відрізняється** тим, що грампозитивною бактерією є *Streptococcus pneumoniae*.

28. Застосування за п. 26, яке **відрізняється** тим, що грампозитивною бактерією є *Staphylococcus aureus*.

29. Застосування за п. 28, яке **відрізняється** тим, що *Staphylococcus aureus* є метицилінстійкою.

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

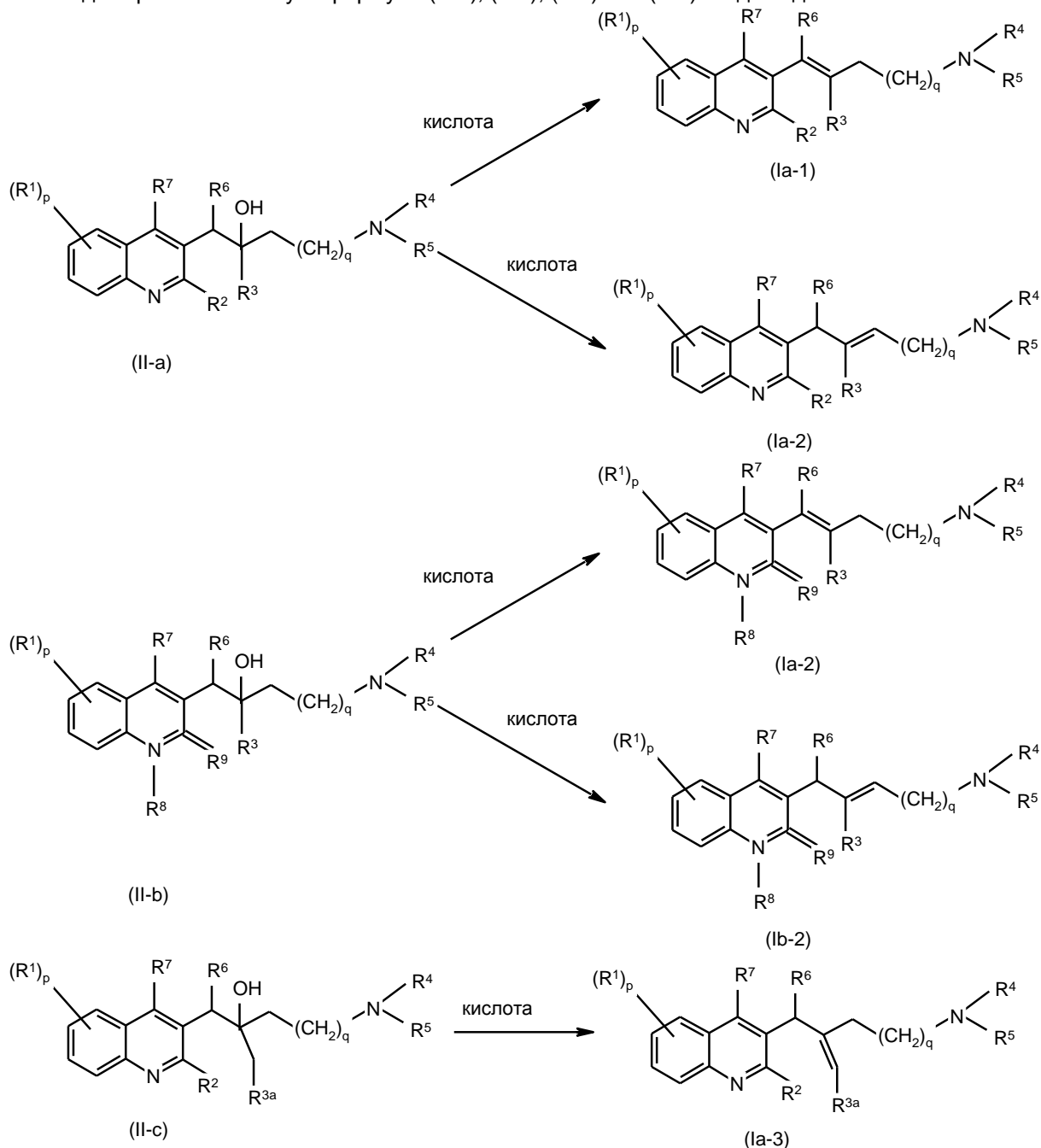
5 31. Сполука формули

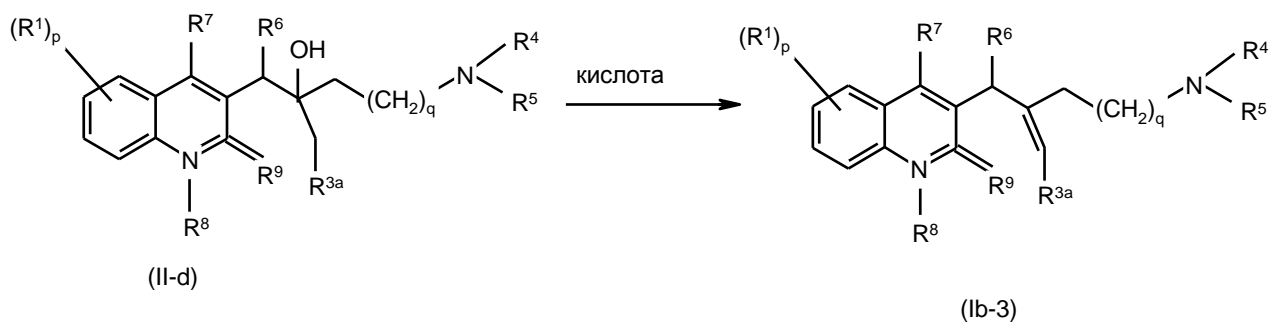


, (IIIa)

де R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , p і q є такими, як визначено в п. 1, і де W_1 є відповідною відхідною групою; її фармацевтично прийнятна сіль, її N-оксидна форма або її сольват.

10 32. Спосіб одержання сполуки за п. 1, за яким здійснюють взаємодію проміжної сполуки формули (II-a), (II-b), (II-c) або (II-d) з відповідною кислотою

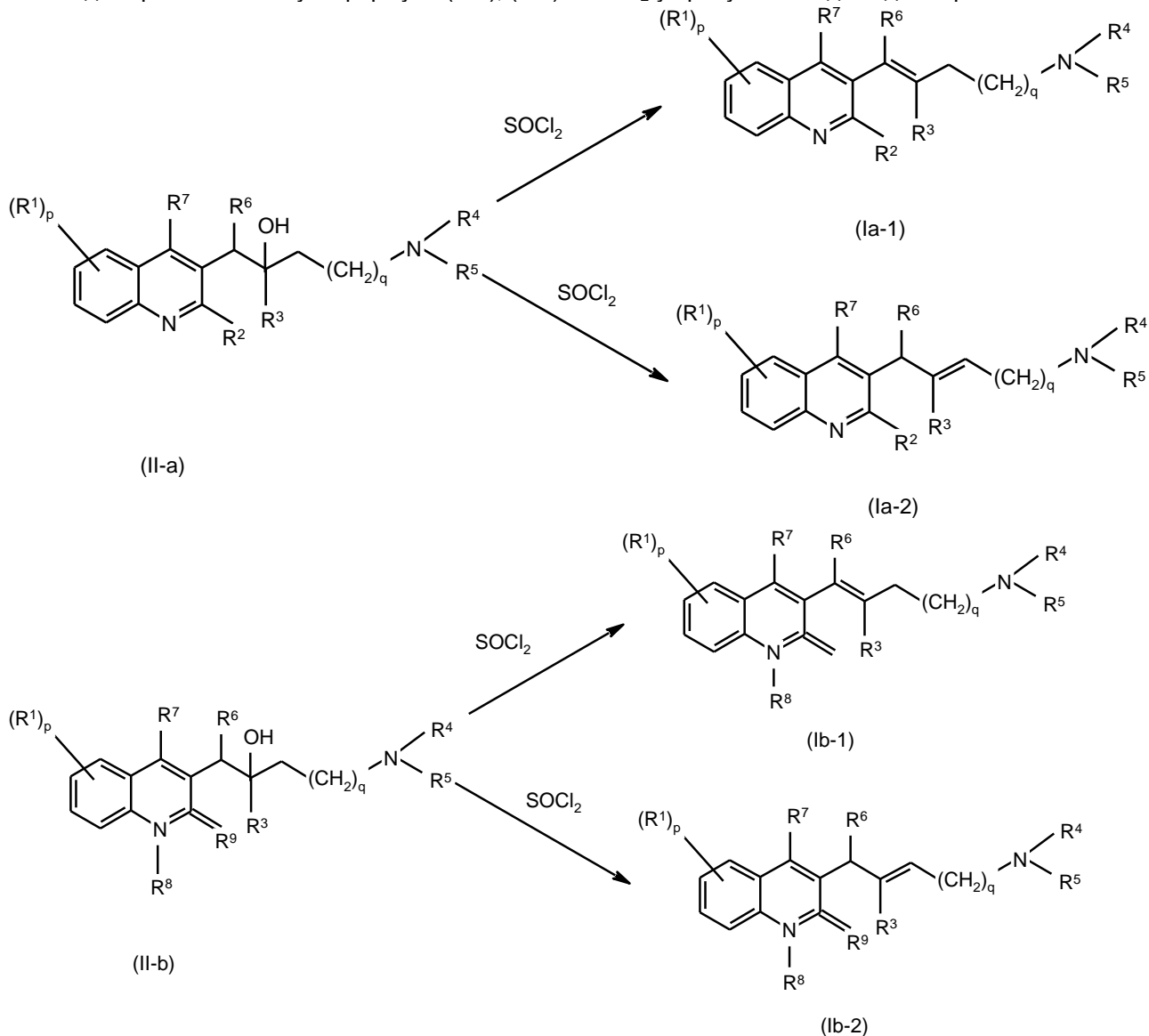




де $R^1, R^2, R^3, R^{3a}, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, p$ і q є такими, як визначено в п. 1;

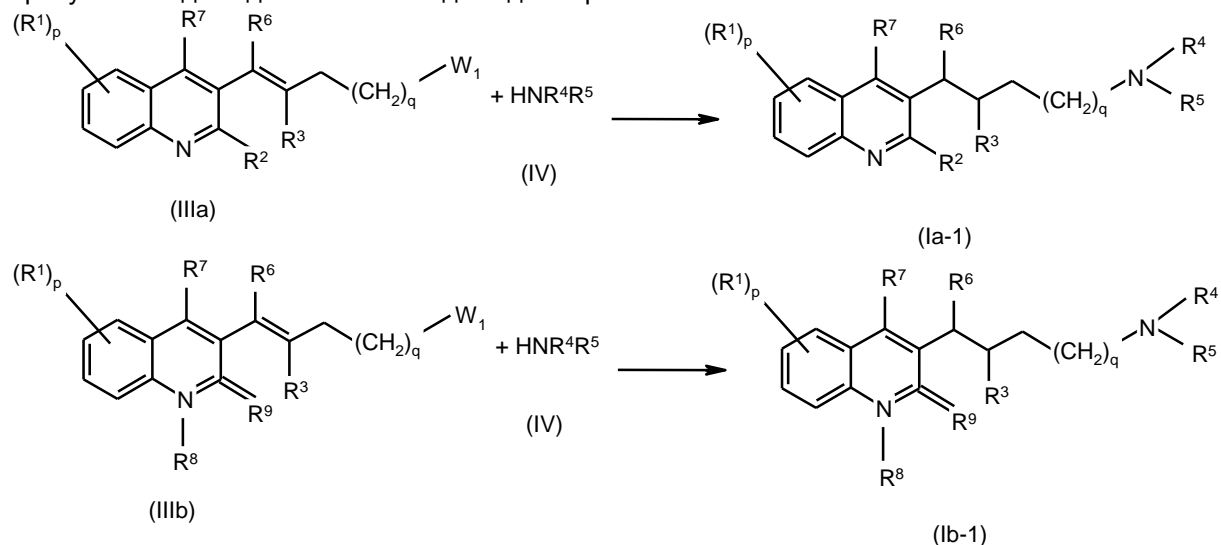
або, якщо потрібно, перетворення сполук формули (Ia) або (Ib) одна на одну, відповідно до відомих у технології модифікацій, і, крім того, якщо потрібно, перетворення сполук формули (Ia) або (Ib) на терапевтично активну нетоксичну кислотно-адитивну сіль шляхом обробки кислотою або на терапевтично активну нетоксичну основно-адитивну сіль шляхом обробки основою, або, навпаки, перетворення кислотно-адитивної форми солі на вільну основу шляхом обробки лугом або перетворення основно-адитивної солі на вільну кислоту шляхом обробки кислотою; і, якщо потрібно, одержання стереохімічно ізомерних форм, четвертинних амінів або їхніх N-оксидних форм.

33. Спосіб одержання сполуки за п. 1, за яким здійснюють взаємодію проміжної сполуки формули (II-a), (II-b) з SOCl_2 у присутності відповідного розчинника



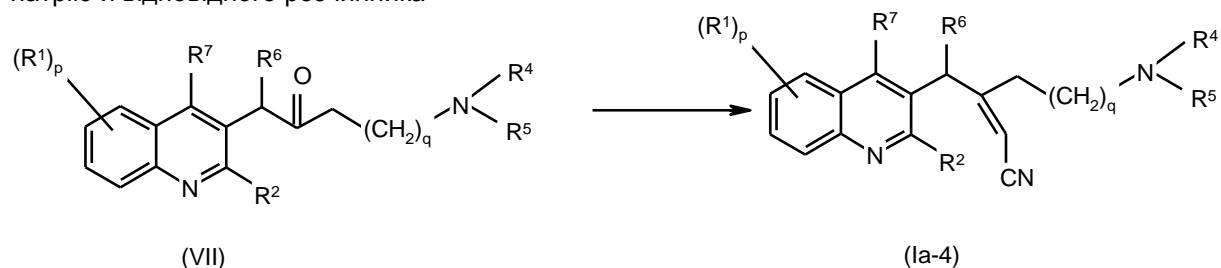
де $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$, p і q є такими, як визначено в п. 1;
 або, якщо потрібно, перетворення сполук формули (Ia) або (Ib) одна на одну, відповідно до
 відомих у технології модифікацій, і, крім того, якщо потрібно, перетворення сполук формули (Ia)
 або (Ib) на терапевтично активну нетоксичну кислотно-адитивну сіль шляхом обробки кислотою
 або на терапевтично активну нетоксичну основно-адитивну сіль шляхом обробки основою, або,
 навпаки, перетворення кислотно-адитивної форми солі на вільну основу шляхом обробки лугом
 або перетворення основно-адитивної солі на вільну кислоту шляхом обробки кислотою; і, якщо
 потрібно, одержання стереохімічно ізомерних форм, четвертинних амінів або їхніх N-оксидних
 форм.

34. Спосіб одержання сполуки за п. 1, за яким здійснюють
 взаємодію проміжної сполуки формули (IIIa) або (IIIb) з проміжною сполукою формули (IV) у
 присутності відповідної основи й відповідного розчинника



де $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$, p і q є такими, як визначено в п. 1, і де W_1 є відповідною
 відхідною групою;
 або, якщо потрібно, перетворення сполук формули (Ia) або (Ib) одна на одну, відповідно до
 відомих у технології модифікацій, і, крім того, якщо потрібно, перетворення сполук формули (Ia)
 або (Ib) на терапевтично активну нетоксичну кислотно-адитивну сіль шляхом обробки кислотою
 або на терапевтично активну нетоксичну основно-адитивну сіль шляхом обробки основою, або,
 навпаки, перетворення кислотно-адитивної форми солі на вільну основу шляхом обробки лугом
 або перетворення основно-адитивної солі на вільну кислоту шляхом обробки кислотою; і, якщо
 потрібно, одержання стереохімічно ізомерних форм, четвертинних амінів або їхніх N-оксидних
 форм.

35. Спосіб одержання сполуки за п. 1, за яким здійснюють
 взаємодію проміжної сполуки формули (VII) з діетилціанометилацетатом у присутності гідриду
 натрію й відповідного розчинника



де $R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7$, p і q є такими, як визначено в п. 1;
 або, якщо потрібно, перетворення сполук формули (Ia) або (Ib) одна на одну, відповідно до
 відомих у технології модифікацій, і, крім того, якщо потрібно, перетворення сполук формули (Ia)
 або (Ib) на терапевтично активну нетоксичну кислотно-адитивну сіль шляхом обробки кислотою
 або на терапевтично активну нетоксичну основно-адитивну сіль шляхом обробки основою, або,
 навпаки, перетворення кислотно-адитивної форми солі на вільну основу шляхом обробки лугом

або перетворення основно-адитивної солі на вільну кислоту шляхом обробки кислотою; і, якщо потрібно, одержання стереохімічно ізомерних форм, четвертинних амінів або їхніх N-оксидних форм.

5 36. Комбінація із (а) сполуки за будь-яким з попередніх пунктів 1-21 і (b) одного або більшої кількості інших антибактеріальних агентів.

37. Продукт, що містить (а) сполуку за будь-яким з попередніх пунктів 1-21 і (b) один або більшу кількість інших антибактеріальних агентів, як комбінований склад для одночасного, окремого або послідовного застосування при лікуванні бактеріальної інфекції.

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

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

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