



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **101307** (13) **C2**
(51) МПК**C07D 215/22** (2006.01)**C07D 401/12** (2006.01)**C07D 487/08** (2006.01)**A61K 31/47** (2006.01)**C07D 401/14** (2006.01)**C07D 417/06** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2009 04443	(72) Винахідник(и): Жильмон Жером Еміль Жорж (FR/FR), Доранж Ісмет (FR/SE), Ланкуа Давід Франсіс Ален (FR/FR), Віллальгордо-Сото Хосе Мануель (ES/ES), Сімонне Іван Рене Фердінанд (FR/FR), Мотт Магалі Мадлен Сімон (FR/FR), 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: Пригоф Сергій Олександрович, реєстр. №213
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 06125545.1	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2004/011436 A, 05.02.2004 WO 2005/117875 A, 15.12.2005 WO 2006/067048 A, 29.06.2006 WO 2007/000434 A, 04.01.2007 WO 2007/000435 A, 04.01.2007 WO 2006/131519 A, 14.12.2006 ANDRIES KOEN ET AL: "A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of Mycobacterium tuberculosis" SCIENCE (WASHINGTON D C), vol. 307, no. 5707, 14 January 2005 (2005-01-14), pages 223-227, XP002358962 ISSN: 0036-8075
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 06.12.2006	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заяву: EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.08.2009, Бюл.№ 15	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.03.2013, Бюл.№ 6	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/EP2007/063319, 04.12.2007	

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

Даний винахід стосується похідних заміщених хінолінів, загальної формули (Ia) або (Ib), включаючи будь-яку їх стереохімічно ізомерну форму, їх фармацевтично прийнятної солі, їх N-оксидної форми, їх сольвату.

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

UA 101307 C2

або композицій для виготовлення лікарського засобу для лікування бактеріальної інфекції та спосіб одержання заявлених сполук.

Даний винахід відноситься до нових похідних заміщених хінолінів, корисних при лікуванні викликаних бактеріями захворювань, що включають як необмежуючі приклади захворювання, викликані патогенними мікобактеріями, такими як *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium* й *M. marinum*, або патогенними стафілококами або стрептококами.

5 Попередній рівень техніки.

Mycobacterium tuberculosis є збудником туберкульозу (ТВ), серйозної й потенційно смертельної інфекції з поширенням по всьому світу. Оцінки Всесвітньої організації охорони здоров'я вказують на те, що кожен рік більш ніж 8 мільйонів людей заражаються ТВ, і щорічно 2 мільйони людей помирають від туберкульозу. В останнє десятиліття випадки захворювання ТВ зросли в усьому світі на 20 % з найвищою частиною в самих бідних співтовариствах. Якщо такі тенденції зберуться, то рівень ТВ збільшиться на 41 % у наступні двадцять років. П'ятдесят років, починаючи із введення ефективної хіміотерапії, ТВ залишається після СНІДу провідною інфекційною причиною смертності дорослих людей у світі. Ускладненням при епідемії ТВ є зростаюча поява штамів із множинною лікарською стійкістю й смертельним симбіозом з ВІЛ.

10 Для людей, які є ВІЛ-інфікованими й заражені ТВ, в 30 разів більше ймовірний розвиток активного ТВ, ніж у людей, які не інфіковані ВІЛ, і ТВ є причиною смерті одного з кожних трьох чоловік з ВІЛ/СНІДом в усьому світі.

Всі існуючі підходи лікування туберкульозу передбачають комбінування декількох засобів. Наприклад, схема лікування, рекомендована Службою охорони здоров'я США, являє собою комбінацію ізоніазиду, рифампіцину й піразинаміду протягом двох місяців, після чого слідує прийом тільки ізоніазиду й рифампіцину протягом додаткових чотирьох місяців. Дані лікарські засоби продовжують давати протягом додаткових семи місяців пацієнтам, інфікованим ВІЛ. Пацієнтам, інфікованим штамми *M. tuberculosis* із множинною лікарською стійкістю, до способів комбінованого лікування додають такі засоби, як етамбутол, стрептоміцин, канаміцин, амікацин, капреоміцин, етіонамід, циклосерин, цiproфоксацин й офлоксацин. Не існує одного засобу, який ефективний при клінічному лікуванні туберкульозу або якої-небудь комбінації засобів, яка дає можливість проведення терапії тривалістю менше ніж шість місяців.

20

25

Існує велика медична потреба в нових лікарських засобах, які поліпшують лікування в цей час, дозволяючи використовувати схеми лікування, які сприяють дотриманню пацієнтом схеми лікування й відповідність вимогам постачальника. Більш короткі схеми лікування й схеми лікування, які вимагають меншого контролю, є кращим способом досягти цього. Більша частина сприятливого ефекту від лікування настає в перші 2 місяці під час інтенсивної або бактерицидної фази, коли дають разом чотири лікарські засоби; частина бактерій значно зменшується, і пацієнти стають незаразними. Фаза продовження від 4 до 6 місяців, або стерилізуюча фаза, необхідна для того, щоб знищити бацили, що збереглися, й звести до мінімуму ризик рецидиву. Потужний лікарський засіб, який скорочує лікування до 2 місяців або менше, був би надзвичайно благотворним. Також необхідні лікарські засоби, які сприяють дотриманню схеми лікування, вимагаючи менш інтенсивного контролю. Очевидно, сполука, яка зменшує як загальну тривалість лікування, так і частоту введення лікарського засобу, забезпечила б найбільшу перевагу.

30

35

40

Ускладненням при епідемії ТВ є зростаюча частина штамів із множинною лікарською стійкістю або MDR-TB. До чотирьох відсотків всіх випадків захворювань в усьому світі вважаються MDR-TB, випадки зі стійкістю до найбільш ефективних лікарських засобів із стандартного набору чотирьох лікарських засобів, ізоніазиду й рифампіну. MDR-TB є летальним, коли його не лікують або не можуть адекватно лікувати за допомогою стандартної терапії, з цієї причини лікування вимагає прийому лікарських засобів "другого ряду" аж до 2 років. Такі лікарські засоби часто є токсичними, дорогими й малоефективними. При відсутності ефективної терапії заразні пацієнти з MDR-TB продовжують поширювати захворювання, приводячи до появи нових заражень штамми MDR-TB. Існує велика медична потреба в новому лікарському засобі з новим механізмом дії, що, імовірно, буде проявляти активність проти штамів з лікарською стійкістю, зокрема, з MDR.

45

50

Термін "лікарська стійкість", що використовується вище або надалі, являє собою термін добре зрозумілий фахівцеві в галузі мікробіології. Мікобактерія з лікарською стійкістю являє собою мікобактерію, яка більше не сприйнятлива щонайменше до одного раніше ефективного лікарського засобу; яка розвинула здатність протистояти антибіотичній дії щонайменше одного раніше ефективного лікарського засобу. Штам з лікарською стійкістю може передавати таку здатність протистояння дії ліків своєму потомству. Зазначена стійкість може бути наслідком випадкової генетичної мутації в бактеріальній клітині, яка змінює її чутливість до одного лікарського засобу або до різних лікарських засобів.

55

60 Туберкульоз із MDR являє собою конкретний вид туберкульозу з лікарською стійкістю через

бактерію, стійку щонайменше до ізоніазиду й рифампіцину (із стійкістю або без, до інших лікарських засобів), які в цей час є найбільш потужними лікарськими засобами проти ТВ. Таким чином, щоразу, коли використовується вище або надалі термін "лікарська стійкість" включає множинну лікарську стійкість.

Іншим фактором при контролі епідемії ТВ є проблема латентного ТВ. Незважаючи на десятиліття застосування контролюючих програм відносно туберкульозу (ТВ), приблизно 2 мільярди чоловік заражені *M. tuberculosis*, хоча й безсимптомно. Приблизно 10 % таких людей піддаються ризику розвитку активного ТВ під час продовження їх життя. Глобальній епідемії ТВ сприяє інфікування ТВ пацієнтів з ВІЛ та збільшення кількості штамів ТВ із множинною лікарською стійкістю (MDR-TB). Реактивація латентного ТВ являє собою фактор високого ризику для розвитку захворювання й становить 32 % смертельних випадків у заражених ВІЛ людей. Для того щоб контролювати епідемію ТВ, має місце потреба у виявленні нових лікарських засобів, які можуть знищити неактивні або латентні бацили. Латентний ТВ може стати реактивованим, щоб викликати захворювання, за допомогою декількох факторів, таких як придушення імунітету хазяїна, при використанні імуносупресуючих засобів, таких як антитіла проти фактору некрозу пухлини α або інтерферону- γ . У випадку ВІЛ-інфікованих пацієнтів єдине профілактичне лікування, доступне для латентного ТВ являє собою схему лікування протягом двох-трьох місяців рифампіцином, піразинамідом. Ефективність схеми лікування усе ще не ясна й, крім того, тривалість лікування є важливим обмеженням у ресурсо-обмеженому соціумі. Таким чином, існує значна потреба у виявленні нових лікарських засобів, які можуть діяти як хіміопротифілактичні засоби для пацієнтів, що мають латентні бацили ТВ.

Туберкульозні бацили попадають до здорових людей при вдиху; вони фагоцитують альвеолярними макрофагами легень. Це приводить до появи сильної імунної відповіді й утворення гранулем, які складаються з макрофагів, заражених *M. tuberculosis*, оточених Т-клітинами. Після періоду 6-8 тижнів імунна відповідь хазяїна викликає загибель заражених клітин за допомогою некрозу й нагромадження казеозної речовини з деякими позаклітинними бацилами, оточеними макрофагами, епітеліоїдними клітинами й шарами лімфатичної тканини по краях. У випадку здорових людей більшість мікобактерій гине в такому оточенні, але невелика частина бацил все-таки виживають та, як передбачають, існують у нереплікуючому стані зниженого метаболізму, і вони стійкі відносно загибелі від лікарських засобів проти ТВ, таких як ізоніазид. Дані бацили можуть залишитися в зміненому фізіологічному оточенні навіть протягом цілого життя людини, не проявляючи клінічних ознак захворювання. Однак в 10 % випадків такі латентні бацили можуть реактивуватися й викликати захворювання. Одна з гіпотез про розвиток таких персистуючих бактерій полягає у патофізіологічному оточенні в ушкоджених тканинах людини, а саме, зниженому тиску кисню, обмеженні в живильних речовинах і кислому рН. Дані фактори, як постулювалося, приводили дані бактерії в стан фенотипічно стійких до основних протимікобактеріальних лікарських засобів.

На додаток до контролю над епідемією ТВ існує нова проблема стійкості до антибіотиків першого покоління. Деякі важливі приклади включають стійкі до пеніциліну *Streptococcus pneumoniae*, стійкі до ванкоміцину ентерококи, стійкі до метициліну *Staphylococcus aureus*, стійкі до багатьох препаратів сальмонели.

Наслідки стійкості до антибіотиків серйозні. Інфекції, викликані стійкими мікробами, не в змозі відповісти на лікування, що призводить до тривалої хвороби й великого ризику смерті. Терапевтичні невдачі також приводять до більш довгих періодів інфекційності, які збільшують кількість заражених людей, що пересуваються в співтоваристві й, таким чином, піддають всі верстви населення ризику зараження стійким штамом. Лікарні являють собою вкрай важливий компонент проблеми стійкості до антибактеріальних препаратів в усьому світі. Комбінація дуже сприйнятливих пацієнтів, інтенсивного й тривалого застосування антибактеріальних препаратів і внутрілікарняна інфекція привела до появи інфекцій з дуже стійкими бактеріальними патогенами.

Самолікування антибактеріальними препаратами є іншим основним фактором, що робить внесок у стійкість. Самолікування антибактеріальними препаратами може бути зайвим, що часто неадекватно дозується або, можливо, не містить адекватної кількості активного лікарського засобу.

Дотримання пацієнтом рекомендованої схеми лікування є іншою великою проблемою. Пацієнти забувають приймати лікарський засіб, переривають його прийом, коли вони починають почувати себе краще, або можуть виявитися нездатними забезпечити повний курс, таким чином, створюючи ідеальне оточення мікробам для того, щоб пристосуватися, а не піддатися знищенню.

Внаслідок стійкості, що з'являється, до безлічі антибіотиків лікарі стикаються з інфекціями,

для яких не існує якої-небудь ефективної терапії. Захворюваність, смертність та фінансові витрати при таких інфекціях визначають витрати, що збільшуються, для систем охорони здоров'я в усьому світі.

Внаслідок цього існує більша потреба в нових сполуках для лікування бактеріальних інфекцій, особливо викликаних мікобактеріями інфекції, що включають викликані мікобактеріями інфекції з лікарською стійкістю й латентні інфекції, а також інші бактеріальні інфекції, особливо, викликані стійкими бактеріальними штамми.

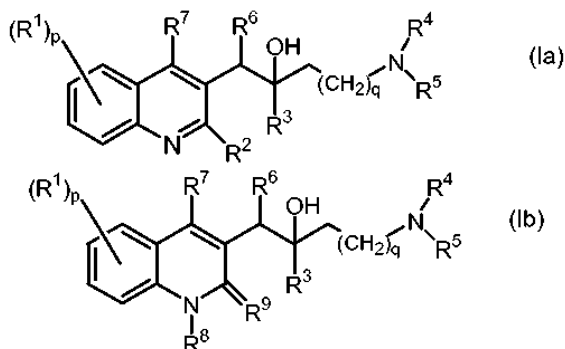
В WO2004/011436, WO2005/070924, WO2005/070430 й WO2005/075428 описані деякі похідні заміщених хінолінів, що мають активність у відношенні до *Mycobacteria*, зокрема, у відношенні до *Mycobacterium tuberculosis*. В WO2005/117875 описані похідні заміщених хінолінів, що мають активність відносно стійких штамів мікобактерій. В WO2006/067048 описані похідні заміщених хінолінів, що мають активність відносно латентного туберкульозу. Одна особлива сполука з таких похідних заміщених хінолінів описана в Science (2005), 307, 223-227 та її спосіб дії описаний в WO2006/035051.

Інші заміщені хіноліни для лікування стійких до антибіотиків інфекцій описані в US-5965572 (Сполучені Штати Америки) та для інгібування росту бактеріальних мікроорганізмів – в WO00/34265.

Завданням даного винаходу є надання нових сполук, особливо похідних заміщених хінолінів, що мають властивість інгібувати ріст бактерій, особливо, мікобактерій, а також й інших бактерій, таких як стрептококи й стафілококи, та сполуки внаслідок цього є корисними при лікуванні бактеріальних захворювань, особливо таких захворювань, які викликані патогенними бактеріями, такими як *Streptococcus pneumonia*, *Staphylococcus aureus* або *Mycobacterium tuberculosis* (включаючи захворювання в латентній формі й включаючи стійкі до ліків штамми *M. tuberculosis*), *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium* й *M. marinum*.

Суть винаходу.

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

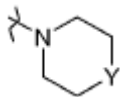


включаючи їх будь-які стереохімічні ізомерні форми, де
p є цілим числом, що дорівнює 1, 2, 3 або 4;

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

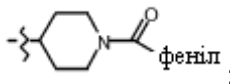
R¹ являє собою водень, ціаногрупу, форміл, карбоксил, галоген, алкіл, C₂₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл, галогеналкіл, гідроксигрупу, алкілоксигрупу, алкілтіогрупу, алкілтіоалкіл, -C=N-OR^{1f}, аміногрупу, моно- або ди(алкіл)аміногрупу, аміноалкіл, моно- або ди(алкіл)аміноалкіл, алкілкарбоніламіноалкіл, амінокарбоніл, моно- або ди(алкіл)амінокарбоніл, арилалкіл, арилкарбоніл, R^{5a}R^{4a}N-алкіл, ди(арил)алкіл, арил, R^{5a}R^{4a}N-C(=O)- або Het;

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



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

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



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

R⁴ являє собою водень або алкіл;

R⁵ являє собою -C(=NH)-NH₂; арилалкіл; Het-алкіл; моно- або діалкіламіноалкіл; біцикло[2.2.1]гептил; Het або арил; або

R^4 й R^5 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, обраний із групи, що складається із азетидинілу; 2,3-дигідрізоіндол-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; 1,1-діоксидтіоморфолінілу; причому кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, де кожен замісник незалежно обраний з алкілу, галогеналкілу, алкілкарбонілу, галогену, арилалкілу, гідроксигрупи, алкілоксигрупи, аміногрупи, моно- або діалкіламіногрупи, моно- або діалкіламіноалкілу, алкілтіогрупи, алкілоксиалкілу, алкілтіоалкілу, арилу, піперидинілу, необов'язково заміщеного алкілом, піролідинілу, необов'язково заміщеного арилалкілом, піридилу або піримідинілу; або

R^4 й R^5 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, обраний із групи, що складається з піперидинілу або піперазинілу, причому кожен заміщений арилом, алкілкарбонілом, піперидинілом або піролідинілом, необов'язково заміщеним арилалкілом;

R^{4a} й R^{5a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані утворюють радикал обраний із групи, що складається з піролідиногрупи, піперидиногрупи, піперазиногрупи, морфоліногрупи, 4-тіоморфоліногрупи, 2,3-дигідрізоіндол-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, причому кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, де кожен замісник незалежно обраний з алкілу, галогеналкілу, галогену, арилалкілу, гідроксигрупи, алкілоксигрупи, аміногрупи, моно- або діалкіламіногрупи, алкілтіогрупи, алкілтіоалкілу, арилу, піридилу або піримідинілу;

R^6 являє собою арил¹ або Het;

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

R^8 являє собою водень або алкіл;

R^9 являє собою оксигрупу; або

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

R^{11} являє собою водень або алкіл;

арил являє собою гомоцикл, обраний з фенілу, нафтилу, аценафтилу або тетрагідронафтилу, причому кожен необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, де кожен замісник незалежно обраний з гідроксигрупи, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, аміногрупи, моно- або діалкіламіногрупи, алкілу, C_{2-6} алкенілу, необов'язково заміщеного фенілом, галогеналкілу, алкілоксигрупи, галогеналкілоксигрупи, карбоксилу, алкілоксикарбонілу, амінокарбонілу, морфолінілу або моно- або діалкіламінокарбонілу;

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

Het являє собою моноциклічний гетероцикл, обраний з N-феноксипіперидинілу, піперидинілу, піперазину, піролілу, піразолілу, імідазолілу, фуранілу, тієнілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тiazолілу, ізотiazолілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу або піридазинілу; або біциклічний гетероцикл, обраний з хінолінілу, хіноксалінілу, індолілу, бензімідазолілу, бензоксазолілу, бензізоксазолілу, бензотiazолілу, бензізотiazолілу, бензофуранілу, бензотієнілу, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксинілу або бензо[1,3]діоксолілу; причому кожен моноциклічний та біциклічний гетероцикл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, де кожен замісник незалежно обраний з галогену, гідроксигрупи, алкілу або алкілоксигрупи;

за умови, що R^5 відрізняється від бензилу;

їх N-оксидів, їх фармацевтично прийнятних солей або їх сольватів.

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

Сполуки формули (Ia) і (Ib) взаємопов'язані в тому розумінні, що, наприклад, сполука формули (Ib) з R^9 , що відповідає оксогрупі, та R^8 , що відповідає водню, являє собою таутомерний еквівалент сполуки формули (Ia) з R^2 , що відповідає гідроксигрупі (кет-енольна таутомерія).

У визначенні Het, він призначений включати всі можливі ізомерні форми гетероциклів, наприклад, піроліл включає 1H-піроліл й 2H-піроліл.

Арил, арил¹ або Het, перераховані у визначеннях для замісників сполуки формули (Ia) або (Ib) (див., наприклад, R³ або R⁶), як зазначено вище й надалі, можуть приєднуватися до залишкової частини молекули формули (Ia) або (Ib) через будь-який вуглець або гетероатом кільця за необхідності, якщо не зазначено інше. Таким чином, наприклад, коли Het являє собою

5 імідазоліл, він може являти собою 1-імідазоліл, 2-імідазоліл, 4-імідазоліл тощо.

Лінії, проведені від замісників у кільцевих системах, вказують на те, що зв'язок може приєднуватися до будь-якого з підходящих атомів кільця.

Фармацевтично прийнятні солі, що зазначено вище або надалі, як передбачають, також включають терапевтично активні нетоксичні форми адитивних солей кислот, які здатні

10 утворювати сполуки формули (Ia) або формули (Ib). Зазначені адитивні солі кислот можуть бути одержані обробкою основної форми сполук формули (Ia) або формули (Ib) підходящими кислотами, наприклад, неорганічними кислотами, наприклад, галогенводневими кислотами, особливо, хлористоводневою кислотою, бромистоводневою кислотою, сірчаною кислотою, азотною кислотою й фосфорною кислотою; органічними кислотами, наприклад, оцтовою

15 кислотою, гідроксиоцтовою кислотою, пропановою кислотою, молочною кислотою, піровиноградною кислотою, щавлевою кислотою, маленовою кислотою, бурштиною кислотою, малеїною кислотою, фумаровою кислотою, яблучною кислотою, винною кислотою, лимонною кислотою, метансульфоною кислотою, етансульфоною кислотою, бензолсульфоною кислотою, п-толуолсульфоною кислотою, цикламовою кислотою,

20 саліциловою кислотою, п-аміносаліциловою кислотою й памовою кислотою.

Сполуки формули (Ia) або (Ib), що містять кислотні протони можна перетворити в їх терапевтично активні форми адитивних солей нетоксичного металу або аміну обробкою відповідними органічними й неорганічними основами. Фармацевтично прийнятні солі, як зазначено вище й надалі, як передбачають, також включають терапевтично активні форми

25 адитивних солей нетоксичного металу або аміну (форми адитивної солі основи), які здатні утворювати сполуки формули (Ia) або (Ib). Підходящі адитивні солі основи включають, наприклад, солі амонію, солі лужних металів та лужноземельних металів, наприклад, літієву, натрієву, калієву, магнієву, кальцієву солі й подібні, солі органічних основ, наприклад, первинних, вторинних і третинних аліфатичних й ароматичних амінів, таких як солі метиламіну,

30 етиламіну, пропіламіну, ізопропіламіну, чотирьох ізомерів бутиламіну, диметиламіну, діетиламіну, діетаноламіну, дипропіламіну, діізопропіламіну, ди-н-бутиламіну, піролідину, піперидину, морфоліну, триметиламіну, триетиламіну, трипропіламіну, хінуклідину, піридину, хіноліну й ізохіноліну, бензатину, N-метил-D-глюкаміну, 2-аміно-2-(гідроксиметил)-1,3-пропандіолу, гідрабітаміну й солі амінокислот, таких як, наприклад, аргінін, лізин, тощо.

35 І навпаки, зазначені форми адитивних солей кислоти або основи можна перетворити у вільні форми обробкою підходящими основою або кислотою.

Термін фармацевтично прийнятна сіль також включає солі четвертинного амонію (четвертинних амінів), які здатні утворювати сполуки формули (Ia) або (Ib) при взаємодії основного азоту сполуки формули (Ia) або (Ib) та підходящого засобу кватернізації, такого як,

40 наприклад, необов'язково заміщений C₁₋₆алкілгалогенід, арилC₁₋₆алкілгалогенід, C₁₋₆алкілкарбонілгалогенід, арилкарбонілгалогенід, HetC₁₋₆алкілгалогенід або Неткарбонілгалогенід, наприклад, метилйодид або бензилйодид. Переважно, Het являє собою моноциклічний гетероцикл, обраний з фуранілу або тієнілу; або біциклічний гетероцикл, обраний з бензофуранілу або бензотієнілу; причому кожен моноциклічний і біциклічний гетероцикл необов'язково може бути заміщений 1, 2 або 3 замісниками, де кожен замісник незалежно обраний із групи галогену, алкілу й арилу. Переважно, засіб кватернізації являє собою C₁₋₆алкілгалогенід. Також можна використовувати інші реагенти із групами, що добре вилучаються, такі як C₁₋₆алкілтрифторметансульфонати, C₁₋₆алкілметансульфонати й C₁₋₆алкіл-п-толуолсульфонати. Четвертинний амін містить позитивно заряджений азот. Фармацевтично

45 прийнятні протиіони включають хлор, бром, йод, трифторацетат, ацетат, трифлат, сульфат, сульфонат. Переважно, протиіон являє собою йод. Обраний протиіон можна вводити, використовуючи іонообмінні смоли.

Термін сольват включає гідрати й додаткові види розчинників, які здатні утворювати сполуки формули (Ia) або (Ib), а також їх солі. Приклади таких форм являють собою, наприклад, гідрати,

55 алкоголяти тощо.

Як використано в даному описі, сполука за винаходом по своїй природі, як передбачають, включає всі його стереохімічні ізомерні форми. Термін "стереохімічні ізомерні форми", що використовується у даному описі вище або надалі, означає всі можливі стереоізомерні форми, які можуть мати сполуки формули (Ia) і (Ib) та їх N-оксиди, фармацевтично прийнятні солі,

60 сольвати або фізіологічно функціональні похідні. Якщо не зазначено інше, хімічне позначення

сполук означає суміш всіх можливих стереохімічних ізомерних форм.

Зокрема, стереогенні центри можуть мати R- або S-конфігурацію; замісники на двовалентних циклічних (частково) насичених радикалах можуть перебувати або в цис-, або в транс-конфігурації. Сполуки, що містять подвійні зв'язки, можуть мати E (навпроти) або Z (на одну сторону) стереохімією при зазначеному подвійному зв'язку. Терміни цис, транс, R, S, E й Z добре відомі фахівцям в даній галузі.

Сtereохімічно ізомерні форми сполук формули (Ia) і (Ib), як очевидно припускають, входять в об'єм прав даного винаходу. Особливу цікавість представляють такі сполуки формули (Ia) або (Ib), які є стереохімічно чистими.

Дотримуючись угод по номенклатурі CAS, коли в молекулі присутні два стереогенних центри абсолютно відомої конфігурації, позначення R або S надають (на основі правила послідовності Кана-Інгольда-Прелога) хіральному центру з найменшою нумерацією, точці відліку. Конфігурацію другого стереогенного центра вказують, використовуючи відносні позначення [R*,R*] або [R*,S*], де R* завжди визначений як точка відліку, і [R*,R*] позначає центри з однієї й тієї ж хіральністю, і [R*,S*] позначає центри із протилежною хіральністю. Наприклад, якщо хіральний центр із найменшою нумерацією в молекулі має S-конфігурацію, і другий центр являє собою R, стереопозначення буде визначено як S-[R*,S*]. Якщо використовують «α» й «β»: положення замісника з найвищим пріоритетом при асиметричному атомі вуглецю в кільцевій системі, що має найменшу нумерацію в кільці, завжди довільно знаходиться в положенні «α» по середній площині, що визначається кільцевою системою. Положення замісника з найвищим пріоритетом при іншому асиметричному атомі вуглецю в кільцевій системі щодо положення замісника з найвищим пріоритетом при початковому у відліку атомі позначають «α», якщо він знаходиться з тієї ж сторони по середній площині, що визначається кільцевою системою, або «β», якщо він знаходиться з іншої сторони від середньої площини, що визначається кільцевою системою.

Коли зазначена конкретна стереоізомерна форма, це означає, що зазначена форма власне кажучи не містить, тобто асоційована менше ніж з 50 %, переважно, менше ніж з 20 %, більш переважно, менше ніж з 10 %, навіть більш переважно, менше ніж з 5 %, додатково переважно, менше ніж з 2 % й, найбільш переважно, менше ніж з 1 % іншого ізомеру(ів). Таким чином, коли сполука формули (Ia) або (Ib), наприклад, визначена як (R, S), це означає, що сполука власне кажучи не містить ізомер (S, R).

Сполуки як формули (Ia), так і (Ib) та деякі проміжні сполуки незмінно містять щонайменше два стереогенних центри у своїх структурах, які можуть привести до появи щонайменше 4 стереохімічно різних структур.

Сполуки як формули (Ia), так і (Ib) можна синтезувати у виді сумішей, зокрема, рацемічних сумішей, енантіомерів, які можна відокремити один від одного, слідуючи відомій у даній галузі методиці поділу. Рацемічні сполуки як формули (Ia), так і (Ib) можна перетворити у відповідні форми діастереоізомерних солей шляхом взаємодії з підходящою хіральною кислотою. Зазначені форми діастереоізомерних солей згодом розділяють, наприклад, селективною або фракціонованою кристалізацією, та енантіомери відокремлюють звідти лугом. Альтернативний спосіб поділу енантіомерних форм сполук як формули (Ia), так і (Ib) включає рідинну хроматографію з хіральною нерухомою фази. Зазначені чисті стереохімічні ізомерні форми можна також одержати з відповідних чистих стереохімічно ізомерних форм підходящих вихідних речовин, за умови, що реакція проходить стереоспецифічно. Переважно, якщо необхідний конкретний стереоізомер, зазначену сполуку будуть синтезувати за допомогою стереоспецифічних способів одержання. У таких способах будуть переважно використовувати чисті вихідні речовини.

Таутомерні форми сполук формули (Ia) або (Ib), як передбачають, включають такі сполуки формули (Ia) або (Ib), де, наприклад, енольна група перетворюється в кетогрупу (кет-енольна таутомерія). Таутомерні форми сполук формули (Ia) та (Ib) або проміжних продуктів за даним винаходом, як передбачають, входять в об'єм прав даного винаходу.

N-оксидні форми даних сполук, як передбачають, включають сполуки формули (Ia) або (Ib), де один або кілька третинних атомів азоту окислені до так названого N-оксиду.

Сполуки формули (Ia) та (Ib) можна перетворити у відповідні N-оксидні форми, слідуючи відомим у даній галузі методикам перетворення тривалентного азоту в його N-оксидну форму. Зазначену реакцію N-окислювання можна, як правило, проводити, шляхом взаємодії вихідної речовини формули (Ia) або (Ib) з підходящими органічними або неорганічними пероксидами. Підходящі неорганічні пероксиди включають, наприклад, пероксид водню, пероксиди лужних металів або лужноземельних металів, наприклад, пероксид натрію, пероксид калію; підходящі органічні пероксиди можуть включати пероксикислоти, такі як, наприклад,

бензолкарбопероксикислота, або галогензаміщені бензолкарбопероксикислоти, наприклад 3-хлорбензолкарбопероксикислота, пероксиалканові кислоти, наприклад, пероксиоцтова кислота, алкілгідроксиперокси, наприклад, трет-бутилгідропероксид. Підходящі розчинники являють собою, наприклад, воду, нижчі спирти, наприклад етанол тощо, вуглеводні, наприклад, толуол, кетони, наприклад, 2-бутанон, галогеновані вуглеводні, наприклад, дихлорметан, і суміші таких розчинників.

Як використано в даному описі, сполука за винаходом по своїй природі, як передбачають, включає всі ізотопні комбінації її хімічних елементів. Як використано в даному описі, хімічний елемент, зокрема, коли згадується у зв'язку зі сполукою формули (Ia) або (Ib), включає всі ізотопи й суміші ізотопів даного елемента, або такі, що зустрічаються в природі, або одержані синтетично, або в природній кількості, або в ізотопно збагаченій формі. Зокрема, коли згадують водень, він, як розуміють, означає ^1H , ^2H , ^3H та їх суміші; коли згадують вуглець, він, як розуміють, означає ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C та їх суміші; коли згадують азот, він, як розуміють, означає ^{14}N , ^{15}N , ^{16}N та їх суміші; коли згадують кисень, він, як розуміють, означає ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O та їх суміші; і коли згадують фтор, він, як розуміють, означає ^{18}F , ^{19}F та їх суміші.

Отже, сполука за винаходом по своїй природі включає сполуку з одним або декількома ізотопами одного або декількох елементів та їх суміші, включаючи радіоактивну сполуку, також названу мічену радіоізотопом сполуку, де один або декілька нерадіоактивних атомів замінений одним з його радіоактивних ізотопів. Під терміном "мічена радіоізотопом сполука" мають на увазі будь-яку сполуку формули (Ia) або (Ib), її фармацевтично прийнятну сіль або її N-оксидну форму або її сольват, що містить щонайменше один радіоактивний атом. Наприклад, сполуку можна позначити, такими що випускають позитрони або гамма-випромінювання, радіоактивними ізотопами. Для методик радіолігандного зв'язування (аналіз мембранного рецептора), атом ^3H або атом ^{125}I являє собою атом вибору для заміщення. Для формування зображень найбільш загальноприйнятими позитронно-активними (PET) радіоактивними ізотопами є ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O й ^{13}N , всі з яких одержують у прискорювачі й мають період напіврозпаду 20, 100, 2 й 10 хвилин, відповідно. Оскільки періоди напіврозпаду даних радіоактивних ізотопів настільки короткі, їх можна використовувати тільки в установах, у яких є прискорювач на місці їх одержання, що, таким чином, обмежує їх застосування. Найбільш широко використовуваними з них є ^{18}F , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{201}Tl й ^{123}I . Поводження з даними радіоактивними ізотопами, їх виробництво, виділення й включення в молекулу відомі фахівцям в даній галузі.

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

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

Переважно, радіоактивний ізотоп вибирають із групи ^3H , ^{11}C та ^{18}F .

Як використано в даному описі, алкіл являє собою нерозгалужений або розгалужений насичений вуглеводневий радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю; або він являє собою циклічний насичений вуглеводневий радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю; або являє собою циклічний насичений вуглеводневий радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю, приєднаний до нерозгалуженого або розгалуженого насиченого вуглеводневого радикалу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю; де кожен атом вуглецю може бути необов'язково заміщений ціаногрупою, гідроксигрупою, C_{1-6} алкілоксигрупою або оксогрупою. Переважно, алкіл являє собою нерозгалужений або розгалужений насичений вуглеводневий радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю; або він являє собою циклічний насичений вуглеводневий радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю; де кожен атом вуглецю може бути необов'язково заміщений гідроксилем або C_{1-6} алкілоксигрупою.

Переважно, алкіл являє собою метил, етил або циклогексилметил, більш переважно, метил або етил. Варіантом, що представляє цікавість, здійснення алкілу у всіх визначеннях, що використовуються вище або надалі, є C_{1-6} алкіл, який являє собою нерозгалужений або розгалужений насичений вуглеводневий радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, такий як, наприклад, метил, етил, пропіл, 2-метилетил, пентил, гексил тощо. Переважна підгрупа C_{1-6} алкіл являє собою C_{1-4} алкіл, який являє собою нерозгалужений або розгалужений насичений вуглеводневий радикал, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, такий як, наприклад, метил, етил, пропіл, 2-метилетил тощо.

Як використано в даному описі C_{2-6} алкеніл являє собою нерозгалужений або розгалужений вуглеводневий радикал, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, що містить подвійний зв'язок, такий як етеніл, пропеніл, бутеніл, пентеніл, гексеніл тощо; C_{2-6} алкініл являє собою нерозгалужений або розгалужений вуглеводневий радикал, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, що містить потрійний зв'язок, такий як етиніл, пропініл, бутиніл, пентиніл, гексиніл

тощо; C₃₋₆циклоалкіл являє собою циклічний насичений вуглеводневий радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю та є загальним терміном для циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу.

Як використано в даному описі, галоген являє собою замісник, обраний із групи фтору, хлору, броду та йоду, і галогеналкіл являє собою нерозгалужений або розгалужений насичений вуглеводневий радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю, або циклічний насичений вуглеводневий радикал, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю, приєднаний до нерозгалуженого або розгалуженого насиченого вуглеводневого радикалу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, де один або декілька атомів вуглецю заміщені одним або декількома атомами галогену. Переважно, галоген являє собою бром, фтор або хлор; особливо, хлор або бром. Переважно, галогеналкіл являє собою полігалогенC₁₋₆алкіл, який визначений як моно- або полігалогензамещений C₁₋₆алкіл, наприклад, метил з одним або декількома атомами фтору, наприклад, дифторметил або трифторметил, 1,1-дифторетил тощо. У випадку більше ніж одного атома галогену, приєднаного до алкілу або C₁₋₆алкільної групи, у рамках визначення галогеналкілу або полігалогенC₁₋₆алкілу, вони можуть бути однаковими або різними.

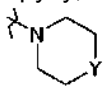
Перший варіант здійснення, що представляє цікавість, відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib), де

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

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

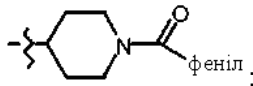
R¹ являє собою водень, ціаногрупу, форміл, карбоксил, галоген, алкіл, C₂₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл, галогеналкіл, гідроксигрупу, алкілоксигрупу, алкілтіогрупу, алкілтіоалкіл, -C=N-OR¹¹, аміногрупу, моно- або ді(алкіл)аміногрупу, аміноалкіл, моно- або ді(алкіл)аміноалкіл, алкілкарбоніламіноалкіл, амінокарбоніл, моно- або ді(алкіл)амінокарбоніл, арилалкіл, арилкарбоніл, R^{5a}R^{4a}N-алкіл, ди(арил)алкіл, арил, R^{5a}R^{4a}N-, R^{5a}R^{4a}N-C(=O)- або Het;

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



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

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



O-алкіл, Het-алкіл-O-алкіл або

R⁴ являє собою водень або алкіл;

R⁵ являє собою -C(=NH)-NH₂; арилалкіл; Het-алкіл; моно- або діалкіламіноалкіл; Het; або арил; або

R⁴ й R⁵ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, обраний із групи, що складається із 2,3-дигідрізоіндол-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-тетрагідрізохінолін-2-ілу або 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептилу; причому кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, де кожен замісник незалежно обраний з алкілу, галогеналкілу, алкілкарбонілу, галогену, арилалкілу, гідроксигрупи, алкілоксигрупи, аміногрупи, моно- або діалкіламіногрупи, алкілтіогрупи, алкілоксиалкілу, алкілтіоалкілу, арилу, піридилу або піримідинілу; або

R⁴ й R⁵ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, обраний із групи, що складається з піперидинілу або піперазинілу, причому кожен заміщений арилом, алкілкарбонілом, піперидинілом або піролідинілом, необов'язково заміщеним арилалкілом;

R^{4a} й R^{5a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, обраний із групи, що складається з піролідино, піперидино, піперазино, морфоліно, 4-тіоморфоліно, 2,3-дигідрізоіндол-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-тетрагідрізохінолін-2-ілу, піролінілу, піролілу, імідазолідинілу, піразолідинілу, 2-імідазолінілу, 2-піразолінілу, імідазолілу, піразолілу, триазолілу, піридинілу, піридазинілу, піримідинілу, піразинілу й триазинілу, причому кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, де кожен замісник незалежно обраний з алкілу, галогеналкілу, галогену, арилалкілу, гідроксигрупи, алкілоксигрупи, аміногрупи, моно- або діалкіламіногрупи алкілтіогрупи, алкілтіоалкілу, арилу, піридилу або піримідинілу;

R⁶ являє собою арил¹ або Het;

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

R^8 являє собою водень або алкіл;
 R^9 являє собою оксогрупу; або
 R^8 й R^9 разом утворюють радикал $-CH=CH-N=$;
 R^{11} являє собою водень або алкіл;

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

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

Het являє собою моноциклічний гетероцикл, обраний з N-феноксипіперидинілу, піперидинілу, піперазину, піролілу, піразолілу, імідазолілу, фуранілу, тієнілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тiazолілу, ізотiazолілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу або піридазинілу; або біциклічний гетероцикл, обраний з хінолінілу, хіноксалінілу, індолілу, бензімідазолілу, бензоксазолілу, бензизоксазолілу, бензотiazолілу, бензізотiazолілу, бензофуранілу, бензотієнілу, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксинілу або бензо[1,3]діоксолілу; причому кожен моноциклічний і біциклічний гетероцикл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, де кожен замісник незалежно обраний з галогену, гідроксигрупи, алкілу або алкілоксигрупи;

за умови, що R^5 відрізняється від бензилу.

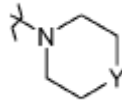
Другий варіант здійснення, що представляє цікавість, відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib), де

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

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

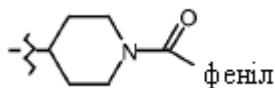
R^1 являє собою водень, ціаногрупу, форміл, карбоксил, галоген, C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, галоген C_{1-6} алкіл, гідроксигрупу, C_{1-6} алкілоксигрупу, C_{1-6} алкілтіогрупу, C_{1-6} алкілтіо C_{1-6} алкіл, $-C=N-OR^{11}$, аміногрупу, моно- або ді(C_{1-6} алкіл)аміногрупу, аміно C_{1-6} алкіл, моно- або ді(C_{1-6} алкіл)аміно C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкілкарбоніламіно C_{1-6} алкіл, амінокарбоніл, моно- або ді(C_{1-6} алкіл)амінокарбоніл, арил C_{1-6} алкіл, арилкарбоніл, $R^{5a}R^{4a}N-C_{1-6}$ алкіл, ді(арил) C_{1-6} алкіл, арил, $R^{5a}R^{4a}N-$, $R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-$ або Het;

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



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

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



R^4 являє собою водень або C_{1-6} алкіл;

R^5 являє собою $-C(=NH)-NH_2$; арил C_{1-6} алкіл; Het- C_{1-6} алкіл; моно- або ді C_{1-6} алкіламіно C_{1-6} алкіл; біцикло[2.2.1]гептил; Het; або арил; або

R^4 й R^5 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, обраний із групи, що складається з 2,3-дигідризоіндол-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 або 1,1-діоксидтіоморфолінілу; причому кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, де кожен замісник незалежно обраний з C_{1-6} алкілу, галоген C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкілкарбонілу, галогену, арил C_{1-6} алкілу, гідроксигрупи, C_{1-6} алкілоксигрупи, аміногрупи, моно- або ді C_{1-6} алкіламіногрупи, моно- або ді C_{1-6} алкіламіно C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкілтіогрупи, C_{1-6} алкілокси C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкілтіо C_{1-6} алкілу, арилу, піперидинілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілом, піродинонілу, необов'язково заміщеного

арил C_{1-6} алкілом, піридилу або піримідинілу; або

R^4 й R^5 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, обраний із групи, що складається з піперидинілу або піперазинілу, причому кожен заміщений арилом, C_{1-6} алкілкарбонілом, піперидинілом або піролідінілом, необов'язково заміщеним арил C_{1-6} алкілом;

5 R^{4a} й R^{5a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, обраний із групи, що складається з піролідино, піперидино, піперазино, морфоліно, 4-тіоморфоліногрупи, 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, піролінілу, піролілу, імідазолідинілу, піразолідинілу, 2-імідазолінілу, 2-піразолінілу, імідазолілу, піразолілу, триазолілу, піридинілу, піридазинілу, піримідинілу, піразинілу й триазинілу, причому кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, де кожен замісник незалежно обраний з C_{1-6} алкілу, галоген C_{1-6} алкілу, галогену, арил C_{1-6} алкілу, гідроксигрупи, C_{1-6} алкілоксигрупи, аміногрупи, моно- або ді C_{1-6} алкіламіногрупи, C_{1-6} алкілтіогрупи, C_{1-6} алкілтіо C_{1-6} алкілу, арилу, піридилу або піримідинілу;

15 R^6 являє собою арил¹ або Het;

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

R^8 являє собою водень або C_{1-6} алкіл;

R^9 являє собою оксогрупу; або

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

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

арил являє собою гомоцикл, обраний з фенілу, нафтилу, аценафтилу або тетрагідронафтилу, причому кожен необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, де кожен замісник незалежно обраний з гідроксигрупи, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, аміногрупи, моно- або ді C_{1-6} алкіламіногрупи, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, необов'язково заміщеного фенілом, галоген C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкілоксигрупи, галоген C_{1-6} алкілоксигрупи, карбоксилу, C_{1-6} алкілоксикарбонілу, амінокарбонілу, морфолінілу або моно- або ді C_{1-6} алкіламінокарбонілу;

арил¹ являє собою гомоцикл, обраний з фенілу, нафтилу, аценафтилу або тетрагідронафтилу, причому кожен необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, де кожен замісник незалежно обраний з гідроксигрупи, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, аміногрупи, моно- або ді C_{1-6} алкіламіногрупи, C_{1-6} алкілу, галоген C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкілоксигрупи, C_{1-6} алкілтіогрупи, галоген C_{1-6} алкілоксигрупи, карбоксилу, C_{1-6} алкілоксикарбонілу, амінокарбонілу, морфолінілу, Het або моно- або ді C_{1-6} алкіламінокарбонілу;

Het являє собою моноциклічний гетероцикл, обраний з N-феноксипіперидинілу, піперидинілу, піперазину, піролілу, піразолілу, імідазолілу, фуранілу, тієнілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тiazолілу, ізотiazолілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу або піридазинілу; або біциклічний гетероцикл, обраний з хінолінілу, хіноксалінілу, індолілу, бензімідазолілу, бензоксазолілу, бензізоксазолілу, бензотiazолілу, бензізотiazолілу, бензофуранілу, бензотієнілу, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксинілу або бензо[1,3]діоксоліла; причому кожен моноциклічний і біциклічний гетероцикл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, де кожен замісник незалежно обраний з галогену, гідроксигрупи, C_{1-6} алкілу або C_{1-6} алкілоксигрупи;

за умови, що R^5 відрізняється від бензилу.

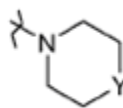
Третій варіант здійснення, що представляє цікавість, відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib), де

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

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

R^1 являє собою водень, ціаногрупу, форміл, карбоксил, галоген, C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, полігалоген C_{1-6} алкіл, гідроксигрупу, C_{1-6} алкілоксигрупу, C_{1-6} алкілтіогрупу, C_{1-6} алкілтіо C_{1-6} алкіл, гідрокси C_{1-6} алкіл, -C=N-OR¹¹, аміногрупу, моно- або ді(C_{1-6} алкіл)аміногрупу, аміно C_{1-6} алкіл, моно- або ді(C_{1-6} алкіл)аміно C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкілкарбоніламіно C_{1-6} алкіл, амінокарбоніл, моно- або ді(C_{1-6} алкіл)амінокарбоніл, арил C_{1-6} алкіл, арилкарбоніл, R^{5a} R^{4a} N- C_{1-6} алкіл, ді(арил) C_{1-6} алкіл, арил, R^{5a} R^{4a} N-, R^{5a} R^{4a} N-C(=O)- або Het;

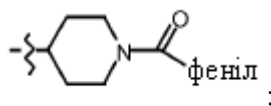
R^2 являє собою водень, C_{1-6} алкілоксигрупу, арил, арилоксигрупу, гідроксигрупу, меркаптогрупу, C_{1-6} алкілокси C_{1-6} алкілоксигрупу, C_{1-6} алкілтіогрупу, моно- або ді(C_{1-6} алкіл)аміногрупу, піролідіно або радикал формули



, де Y являє собою CH_2 , O, S,

55 NH або N- C_{1-6} алкіл;

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



R^{3a} являє собою водень, ціаногрупу, C_{1-6} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, арил C_{1-6} алкіл, арил-О- C_{1-6} алкіл, арил C_{1-6} алкіл-О- C_{1-6} алкіл, арил, Het, Het- C_{1-6} алкіл, Het-О- C_{1-6} алкіл або Het C_{1-6} алкіл-О- C_{1-6} алкіл;

5 R^4 являє собою водень або C_{1-6} алкіл;

R^5 являє собою -C(=NH)-NH₂; арил C_{1-6} алкіл; Het- C_{1-6} алкіл; моно- або ді C_{1-6} алкіламіно C_{1-6} алкіл; Het або арил; або R^4 й R^5 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, обраний із групи, що складається з 2,3-дигідрізоіндол-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-тетрагідрізохінолін-2-ілу або 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептилу; причому кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, де кожен замісник незалежно обраний з C_{1-6} алкілу, галоген C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкілкарбонілу, галогену, арил C_{1-6} алкілу, гідроксигрупи, C_{1-6} алкілоксигрупи, аміногрупи, або ді C_{1-6} алкіламіногрупи, C_{1-6} алкілтіогрупи, C_{1-6} алкілокси C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкілтіо C_{1-6} алкілу, арилу, піридила або піримідинілу; або

15 R^4 й R^5 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, обраний із групи, що складається з піперидинілу або піперазинілу, причому кожен заміщений арилом, C_{1-6} алкілкарбонілом, піперидинілом або піролідинілом, необов'язково заміщеним арил C_{1-6} алкілом;

R^{4a} й R^{5a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, обраний із групи, що складається з піролідино, піперидино, піперазино, морфоліно, 4-тіоморфоліно, 2,3-дигідрізоіндол-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-тетрагідрізохінолін-2-ілу, піролінілу, піролілу, імідазолідинілу, піразолідинілу, 2-імідазолінілу, 2-піразолінілу, імідазолілу, піразолілу, триазолілу, піридинілу, піридазинілу, піримідинілу, піразинілу й триазинілу, причому кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, де кожен замісник незалежно обраний з C_{1-6} алкілу, полігалоген C_{1-6} алкілу, галогену, арил C_{1-6} алкілу, гідроксигрупи, C_{1-6} алкілоксигрупи, C_{1-6} алкілокси C_{1-6} алкілу, аміногрупи, моно- або ді(C_{1-6} алкіл)аміногрупи, C_{1-6} алкілтіогрупи, C_{1-6} алкілокси C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкілтіо C_{1-6} алкілу, арилу, піридилу або піримідинілу;

R^6 являє собою арил¹ або Het;

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

30 R^8 являє собою водень або C_{1-6} алкіл;

R^9 являє собою оксогрупу; або

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

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

35 арил являє собою гомоцикл, обраний з фенілу, нафтилу, аценафтилу або тетрагідронафтилу, причому кожен необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, де кожен замісник незалежно обраний з гідроксигрупи, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, аміногрупи, моно- або ді(C_{1-6} алкіл)аміногрупи, C_{1-6} алкілу, полігалоген C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкілоксигрупи, галоген C_{1-6} алкілоксигрупи, карбоксилу, C_{1-6} алкілоксикарбонілу, амінокарбонілу, морфолінілу або моно- або ді(C_{1-6} алкіл)амінокарбонілу;

40 арил¹ являє собою гомоцикл, обраний з фенілу, нафтилу, аценафтилу або тетрагідронафтилу, причому кожен необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, де кожен замісник незалежно обраний з гідроксигрупи, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, аміногрупи, моно- або ді(C_{1-6} алкіл)аміногрупи, C_{1-6} алкілу, полігалоген C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкілоксигрупи, C_{1-6} алкілтіогрупи, галоген C_{1-6} алкілоксигрупи, карбоксилу, C_{1-6} алкілоксикарбонілу, амінокарбонілу, морфолінілу, Het або моно- або ді(C_{1-6} алкіл)амінокарбонілу;

45 Het являє собою моноциклічний гетероцикл, обраний з N-феноксипіперидинілу, піперидинілу, піролілу, піразолілу, імідазолілу, фуранілу, тієнілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тiazолілу, ізотiazолілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу або піридазинілу; або біциклічний гетероцикл, обраний з хінолінілу, хіноксалінілу, індолілу, бензімідазолілу, бензоксазолілу, бензізоксазолілу, бензотiazолілу, бензизотiazолілу, бензофуранілу, бензотієнілу, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксинілу або бензо[1,3]діоксолілу; причому кожен моноциклічний і біциклічний гетероцикл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, де кожен замісник незалежно обраний з галогену, гідроксигрупи, C_{1-6} алкілу або C_{1-6} алкілоксигрупи;

за умови, що R^5 відрізняється від бензилу.

55 Четвертий варіант здійснення, що представляє цікавість, відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, як зазначено вище, як такого варіанта здійснення, що представляє цікавість, де R^1 являє собою водень, ціаногрупу, галоген, алкіл, галогеналкіл, гідроксигрупу, алкілоксигрупу, алкілтіогрупу, алкілоксиалкіл, алкілтіоалкіл, арилалкіл,

ді(арил)алкіл, арил, або Het; зокрема, R^1 являє собою водень, галоген, арил, Het, алкіл або алкілоксигрупу; більш конкретно, R^1 являє собою водень або галоген. Найбільш переважно, R^1 являє собою галоген, зокрема, бром. Або R^1 являє собою форміл, карбоксил, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, $-C=N-OR^{11}$, аміногрупу, моно- або ді(алкіл)аміногрупу, аміноалкіл, моно- або ді(алкіл)аміноалкіл, алкілкарбоніламіноалкіл, амінокарбоніл, моно- або ді(алкіл)амінокарбоніл, арилкарбоніл, $R^{5a}R^{4a}N$ -алкіл, $R^{5a}R^{4a}N$ -, $R^{5a}R^{4a}N-C(=O)$ -.

П'ятий варіант здійснення, що представляє цікавість, відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, як зазначено вище, як такого варіанта здійснення, що представляє цікавість, де p дорівнює 1.

Шостий варіант здійснення, що представляє цікавість, відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, як зазначено вище, як такого варіанта здійснення, що представляє цікавість, де R^2 являє собою водень, алкілоксигрупу або алкілтіогрупу, зокрема, водень, C_{1-6} алкілоксигрупу або C_{1-6} алкілтіогрупу. Більш конкретно, R^2 являє собою C_{1-6} алкілоксигрупу, переважно метилоксигрупу.

Сьомий варіант здійснення, що представляє цікавість, відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, як зазначено вище, як такого варіанта здійснення, що представляє цікавість, де R^3 являє собою алкіл, арилалкіл, арил або Het; зокрема, C_{1-6} алкіл, арил C_{1-6} алкіл, арил або Het; більш конкретно, C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений нафтил, арил C_{1-6} алкіл, де арил являє собою необов'язково заміщений феніл або необов'язково заміщений нафтил, або Het; найбільш конкретно, феніл, нафтил, арил C_{1-6} алкіл, де арил являє собою феніл або нафтил.

Восьмий, що представляє інтерес варіант здійснення відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, як зазначено вище, як такого варіанта здійснення, що представляє цікавість, де q дорівнює 3.

Дев'ятий варіант здійснення, що представляє цікавість, відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, як зазначено вище, як такого варіанта здійснення, що представляє цікавість, де R^4 являє собою водень або алкіл; зокрема, водень або C_{1-6} алкіл; більш конкретно, водень або метил; найбільш конкретно, метил.

Десятий варіант здійснення, що представляє цікавість, відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, як зазначено вище, як такого варіанта здійснення, що представляє цікавість, де R^5 являє собою $-C(=NH)-NH_2$; Het-алкіл; моно- або діалкіламіноалкіл; Het; біцикло[2.2.1]гептил або арил; зокрема, R^5 являє собою $-C(=NH)-NH_2$; Het-алкіл; Het; моно- або діалкіламіноалкіл; або біцикло[2.2.1]гептил; більш конкретно, R^5 являє собою $-C(=NH)-NH_2$; Het-алкіл; Het або біцикло[2.2.1]гептил.

Одинадцятий варіант здійснення, що представляє цікавість, відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, як зазначено вище, як такого, варіанта здійснення, що представляє цікавість, де R^4 й R^5 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, обраний із групи, що складається з 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; 1,1-діоксидтіоморфолінілу; причому кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, де кожен замісник незалежно обраний з алкілу, галогеналкілу, алкілкарбонілу, галогену, арилалкілу, гідроксигрупи, алкілоксигрупи, аміногрупи, моно- або діалкіламіногрупи, моно- або діалкіламіноалкілу, алкілтіогрупи, алкілоксиалкілу, алкілтіоалкілу, арилу, піперидинілу, необов'язково заміщеного алкілом, піролідинілу необов'язково заміщеного арилалкілом, піридилу або піримідинілу; або R^4 й R^5 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, обраний із групи, що складається з піперидинілу або піперазинілу, кожен з яких заміщений арилом, алкілкарбонілом, піперидинілом або піролідинілом, необов'язково заміщеним арилалкілом; зокрема, R^4 й R^5 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, обраний із групи, що складається з азетидинілу, гексагідро-1H-1,4-діазепінілу, 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептилу або гексагідро-1H-азепінілу; причому кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, де кожен замісник незалежно обраний з алкілу або арилалкілу; або R^4 й R^5 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані утворюють радикал, обраний із групи, що складається з піперидинілу або піперазинілу, кожен з яких заміщений арилом, алкілкарбонілом, піперидинілом або піролідинілом, необов'язково заміщеним арилалкілом; більш конкретно, R^4 й R^5 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані утворюють радикал, обраний із групи, що складається з азетидинілу, гексагідро-1H-1,4-діазепінілу, 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептилу або гексагідро-1H-азепінілу; причому кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, де кожен замісник незалежно обраний з C_{1-6} алкілу або арил C_{1-6} алкілу; або R^4 й R^5 разом з атомом азоту,

до якого вони приєднані утворюють радикал, обраний із групи, що складається з піперидинілу або піперазинілу, кожен з яких заміщений арилом, C_{1-6} алкілкарбонілом, піперидинілом або піролідинілом, необов'язково заміщеним арил C_{1-6} алкілом.

Дванадцятий варіант здійснення, що представляє цікавість, відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, як зазначено вище, як такого варіанта здійснення, що представляє цікавість, де R^4 й R^5 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, обраний із групи, що складається із 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; I, 2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-ілу; 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептилу; 1,1-діоксидтіоморфолінілу; причому кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, де кожен замісник незалежно обраний з алкілу, галогеналкілу, алкілкарбонілу, галогену, арилалкілу, гідроксигрупи, алкілоксигрупи, аміногрупи, моно- або діалкіламіногрупи, моно- або діалкіламіноалкілу, алкілтіогрупи, алкілоксиалкілу, алкілтіоалкілу, арилу, піперидинілу, необов'язково заміщеного алкілом, піролідинілу, необов'язково заміщеного арилалкілом, піридилу або піримідинілу; зокрема, R^4 й R^5 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, обраний із групи, що складається з 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; I, 2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-ілу; 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептилу; 1,1-діоксидтіоморфолінілу; причому кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, де кожен замісник незалежно обраний з C_{1-6} алкілу, галоген C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкілкарбонілу, галогену, арил C_{1-6} алкілу, гідроксигрупи, C_{1-6} алкілоксигрупи, аміногрупи, або ді C_{1-6} алкіламіногрупи, моно- або ді C_{1-6} алкіламіно C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкілтіогрупи, C_{1-6} алкілокси C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкілтіо C_{1-6} алкілу, арилу, піперидинілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілом, піролідинілу, необов'язково заміщеного арил C_{1-6} алкілом, піридилу або піримідинілу; більш конкретно, R^4 й R^5 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, обраний із групи, що складається з азетидинілу, гексагідро-1Н-1,4-діазепінілу, 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептилу або гексагідро-1Н-азепінілу; причому кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, де кожен замісник незалежно обраний з алкілу або арилалкілу; найбільш конкретно, R^4 й R^5 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, обраний із групи, що складається з азетидинілу, гексагідро-1Н-1,4-діазепінілу, 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептилу або гексагідро-1Н-азепінілу; причому кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, де кожен замісник незалежно обраний з C_{1-6} алкілу або арил C_{1-6} алкілу.

Тринадцятий варіант здійснення, що представляє цікавість, відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, як зазначено вище, як такого варіанта здійснення, що представляє цікавість, де R^6 являє собою арил¹; зокрема, феніл, необов'язково заміщений галогеном, ціаногрупу або C_{1-6} алкілоксигрупу; більш конкретно, феніл необов'язково заміщений галогеном; найбільш конкретно, феніл.

Чотирнадцятий варіант здійснення, що представляє цікавість, відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, як зазначено вище, як такого варіанта здійснення, що представляє цікавість, де R^7 являє собою водень.

П'ятнадцятий варіант здійснення, що представляє цікавість, відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, як зазначено вище, як такого варіанта здійснення, що представляє цікавість, де сполука являє собою сполуку формули (Ib), і де R^8 являє собою водень, й R^9 являє собою оксогрупу.

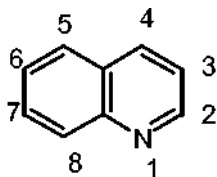
Шістнадцятий варіант здійснення, що представляє цікавість, відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, як зазначено вище, як такого варіанта здійснення, що представляє цікавість, де сполука являє собою сполуку формули (Ia).

Сімнадцятий варіант здійснення, що представляє цікавість, відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, як зазначено вище, як такого варіанта здійснення, що представляє цікавість, де сполука являє собою сполуку формули (Ib), зокрема, де R^8 являє собою алкіл, більш переважно, C_{1-6} алкіл, наприклад, метил.

Вісімнадцятий варіант здійснення, що представляє цікавість, являє собою сполуку формули (Ia) або (Ib) або будь-яку її підгрупу, як зазначено вище, як такого варіанта здійснення, що представляє цікавість, де арил являє собою нафтил або феніл, більш переважно, феніл, кожен необов'язково заміщений одним або двома замісниками, обраними з галогену, наприклад, хлору; ціаногрупи; алкілу, наприклад, метилу; або алкілоксигрупи, наприклад, метилоксигрупи.

Дев'ятнадцятий варіант здійснення, що представляє цікавість, відноситься до сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, як зазначено вище, як такого варіанта здійснення, що представляє цікавість, де R^1 поміщений у положення 6 хінолінового кільця.

Як використано в даному описі хінолінове кільце сполуки формули (Ia) або (Ib) нумерується таким чином:



5

Двадцятий варіант здійснення, що представляє цікавість, являє собою застосування сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, як зазначено вище, як такого варіанта здійснення, що представляє цікавість, для виготовлення лікарського засобу для лікування бактеріальної інфекції, викликаной грампозитивною та/або грамнегативною бактерією, переважно бактеріальної інфекції, викликаной грампозитивною бактерією.

10

Двадцять перший варіант здійснення, що представляє цікавість, являє собою застосування сполуки формули (Ia) або (Ib) або будь-якої її підгрупи, як зазначено вище, як такого варіанта здійснення, що представляє цікавість, для виготовлення лікарського засобу для лікування бактеріальної інфекції, де сполука формули (Ia) або (Ib) має $IC_{90} < 15$ мкл/мл проти щонайменше однієї бактерії, зокрема, грампозитивної бактерії; переважно, $IC_{90} < 10$ мкл/мл; більш переважно, $IC_{90} < 5$ мкл/мл; причому величину IC_{90} визначають, як описано нижче.

15

Двадцять другий варіант здійснення, що представляє цікавість, відноситься до сполуки формули (Ia) або будь-якої її підгрупи, як зазначено вище, як такого варіанта здійснення, що представляє цікавість, де застосовують одне або декілька, переважно, всі з наступних, наведених нижче, визначень:

20

R^1 являє собою водень або галоген; зокрема, водень або бром;

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

R^3 являє собою арилалкіл або арил; зокрема, арил C_{1-6} алкіл або арил; більш конкретно, феніл, нафтил або феніл C_{1-6} алкіл;

25

R^4 являє собою водень або алкіл; зокрема, водень або C_{1-6} алкіл; більш конкретно, водень або метил;

R^5 являє собою $-C(=NH)-NH_2$; Het- C_{1-6} алкіл; моно- або діалкіламіноалкіл; біцикло[2.2.1]гептил або Het; зокрема, $-C(=NH)-NH_2$; Het- C_{1-6} алкіл; моно- або ді(C_{1-6} алкіл)аміно C_{1-6} алкіл; біцикло[2.2.1]гептил або Het; або

30

R^4 й R^5 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, обраний із групи, що складається з азетидинілу; гексагідро-1H-азепінілу; гексагідро-1H-1,4-діазепінілу; 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептилу або 1,1-діоксидтіоморфолінілу; причому кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, де кожен замісник незалежно обраний з алкілу, арилалкілу, піперидинілу, необов'язково заміщеного алкілом; або R^4 й R^5 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, обраний із групи, що складається з піперидинілу або піперазинілу, де кожен заміщений арилом, алкілкарбонілом, піперидинілом або піролідинілом, необов'язково заміщеним арилалкілом; зокрема, R^4 й R^5 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, обраний із групи, що складається з азетидинілу; гексагідро-1H-азепінілу; гексагідро-1H-1,4-діазепінілу; 2,5-

35

діазабіцикло[2.2.1]гептилу або 1,1-діоксидтіоморфолінілу; причому кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, де кожен замісник незалежно обраний з C_{1-6} алкілу, арил C_{1-6} алкілу, піперидинілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілом; або R^4 й R^5 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, обраний із групи, що складається з піперидинілу або піперазинілу, причому кожен з них заміщений арилом, C_{1-6} алкілкарбонілом, піперидинілом або піролідинілом, необов'язково заміщеним арил C_{1-6} алкілом;

45

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

R^7 являє собою водень;

q дорівнює 3 або 4;

r дорівнює 1.

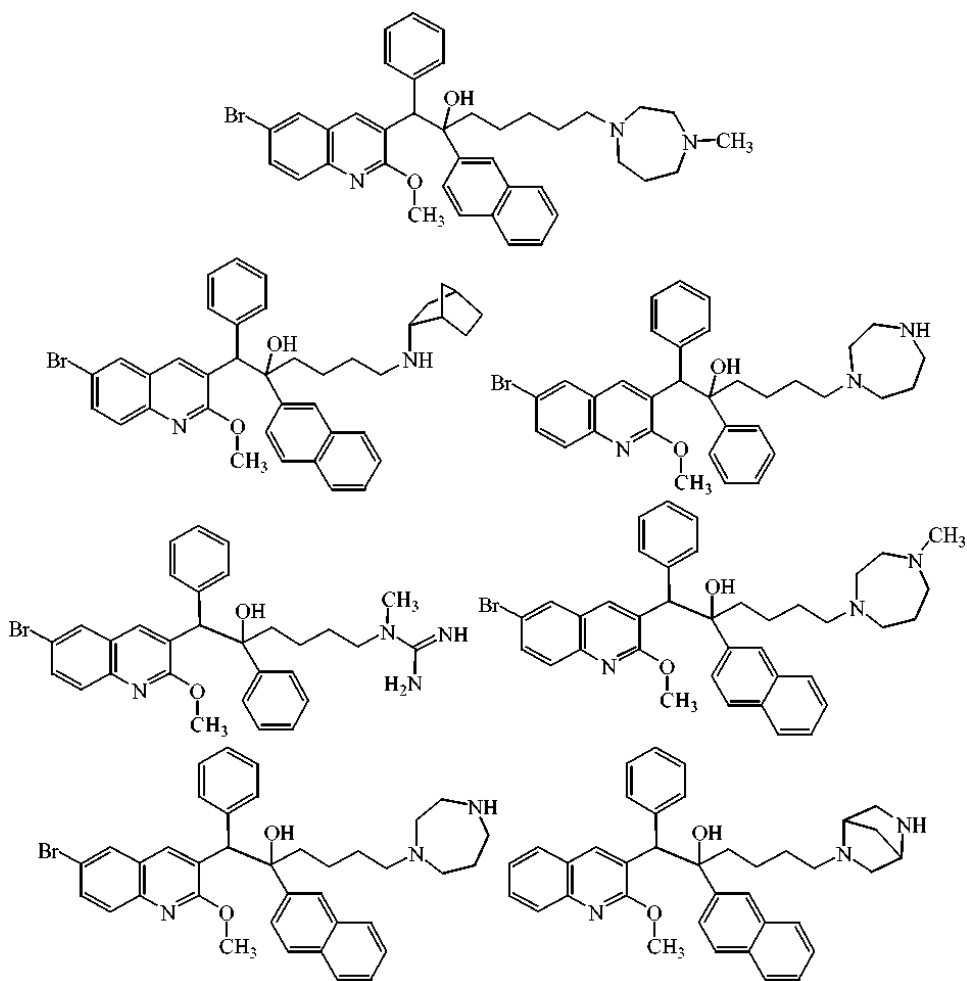
50

Переважно, у сполуках формули (Ia) та (Ib) або будь-якій їх підгрупі, як зазначено вище, як такого варіанта здійснення, що представляє цікавість, термін "алкіл" являє собою C_{1-6} алкіл, більш переважно, C_{1-4} алкіл, і термін галогеналкіл являє собою полігалоген C_{1-6} алкіл.

Переважно, сполука формули (Ia) або (Ib) являє собою конкретну суміш енантіомерів (надалі позначену як конкретний діастереоізомер A або B) і, таким чином, власне кажучи не містить іншого діастереоізомера(ів)). У випадку якщо сполука формули (Ia) або (Ib) містить два хіральних центри, це означає, що сполука являє собою суміш, зокрема, рацемічну суміш, (R, S) і

55

(S, R) енантиомерів або суміш, зокрема, рацемічну суміш, (R, R) і (S, S) енантиомерів. Надалі суміші, зокрема, рацемічні суміші, 2-х енантиомерів позначають як діастереоізомер А або В. Чи позначають рацемічну суміш як А або В, залежить від того, чи виділена вона першою по протоколу синтезу (тобто А) або другою (тобто В). Більш переважно, сполука формули (Ia) або (Ib) являє собою конкретний енантиомер (власне кажучи такий, що не містить інших енантиомерів). У випадку якщо сполука формули (Ia) або (Ib) містить два хіральних центри, це означає, що сполука являє собою (R, S), (S, R), (R, R) або (S, S) енантиомер. В подальшому зазначені конкретні енантиомери позначають як A1, A2, B1 або B2. Чи позначають енантиомер як A1, A2, B1 або B2 залежить від того, чи виділяли його першим або другим (1 або 2) згідно протоколу синтезу й чи відокремлювали його від діастереоізомеру А (A1, A2) або В (B1, B2). Переважні сполуки згідно даному винаходу обрані з



включаючи їх будь-який стереохімічно ізомерної форми;
їх N-оксиду, їх фармацевтично прийнятної солі або їх сольватів.
Зокрема, переважними сполуками згідно даному винаходу є сполуки 53, 40, 47, 2, 33, 18 й 34d (див. таблиці далі); їх N-оксид, їх фармацевтично прийнятна сіль або їх сольват.

Фармакологія

Сполуки згідно винаходу, як було показано, підходять для лікування бактеріальної інфекції, включаючи інфекцію викликану мікобактеріями, особливо, такі захворювання, викликані патогенними мікобактеріями, такими як *Mycobacterium tuberculosis* (включаючи їх латентну форму й форму з лікарською стійкістю), *M. bovis*, *M. avium*, *M. leprae* й *M. marinum*. Даний винахід, таким чином, також відноситься до сполук формули (Ia) або (Ib), як визначено вище в даному описі, їх фармацевтично прийнятних солей або їх N-оксидних форм або їх сольватів для застосування як лікарського засобу, зокрема, для застосування як лікарського засобу для лікування бактеріальної інфекції, включаючи інфекцію викликану мікобактеріями.

Додатково, даний винахід також відноситься до застосування сполуки формули (Ia) або (Ib), їх фармацевтично прийнятних солей або їх N-оксидних форм або їх сольватів, а також кожної з

їх фармацевтичних композицій, як описано в даному описі, для виготовлення лікарського засобу для лікування бактеріальної інфекції, включаючи інфекцію викликану мікобактеріями.

Відповідно, в іншому аспекті винахід відноситься до способу лікування пацієнта, що страждає від бактеріальної інфекції або перебуває в групі ризику зараження бактеріальною інфекцією, включаючи викликану мікобактеріями інфекцією, що включає введення пацієнтові терапевтично ефективну кількість сполуки або фармацевтичної композиції згідно винаходу.

На додаток до їх активності проти мікобактерій сполуки згідно винаходу також активні проти інших бактерій. Як правило, бактеріальні патогени можуть бути класифіковані як або грампозитивні, або грамнегативні патогени. Антибіотики з активністю проти як грампозитивних, так і грамнегативних патогенів, як правило, розглядають як такі, що мають широкий спектр активності. Сполуки згідно даному винаходу розглядають як активні проти грампозитивних та/або грамнегативних бактеріальних патогенів, зокрема, проти грампозитивних бактеріальних патогенів. Зокрема, дані сполуки активні щонайменше проти однієї грампозитивної бактерії, переважно, проти декількох грампозитивних бактерій, більш переважно, проти однієї або декількох грампозитивних бактерій та/або однієї або декількох грамнегативних бактерій.

Дані сполуки мають бактерицидну або бактериостатичну активність.

Приклади грампозитивних та грамнегативних аеробних й анаеробних бактерій включають стафілококи, наприклад *S. aureus*; ентерококи, наприклад, *E. faecalis*; стрептококи, наприклад, *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *S. pyogenes*; бацили, наприклад, *Bacillus subtilis*; лістерії, наприклад, *Listeria monocytogenes*; *Haemophilus*, наприклад, *H. influenza*; *Moraxella*, наприклад, *M. catarrhalis*; *Pseudomonas*, наприклад, *Pseudomonas aeruginosa*; і *Escherichia*, наприклад, *E. coli*. Грампозитивні патогени, наприклад, стафілококи, ентерококи й стрептококи, особливо важливі, оскільки розвиток стійких штамів, які важко лікувати, і важко усувати, наприклад, із встановленого один раз лікарняного середовища. Приклади таких штамів являють собою стійкий до метициліну *Staphylococcus aureus* (MRSA), стійкий до метициліну коагулазонегативний стафілокок (MRCNS), стійкий до пеніциліну *Streptococcus pneumoniae* й *Enterococcus faecium* із множинною стійкістю.

Сполуки згідно даному винаходу також проявляють активність проти стійких бактеріальних штамів.

Сполуки згідно дійсному винаходу особливо активні проти *Streptococcus pneumoniae* й *Staphylococcus aureus*, включаючи стійкий *Staphylococcus aureus*, такий як, наприклад, стійкий до метициліну *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Отже, даний винахід також відноситься до застосування сполуки формули (Ia) або (Ib), її фармацевтично прийнятних солей або її N-оксидних форм або її сольватів, а також кожної з її фармацевтичних композицій, як описано в даному описі, для виготовлення лікарського засобу для лікування бактеріальної інфекції, включаючи інфекцію, викликану стафілококами та/або стрептококами.

Відповідно, в іншому аспекті винахід відноситься до способу лікування пацієнта, який страждає від бактеріальної інфекції або перебуває в групі ризику зараження бактеріальною інфекцією, що включає інфекцію, викликану стафілококами та/або стрептококами, що включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки або фармацевтичної композиції згідно винаходу.

Без зв'язку з якою-небудь теорією, передбачають, що активність даних сполук заключається в інгібуванні АТФ-синтази F1F0, зокрема, в інгібуванні комплексу F0 АТФ-синтази F1F0, більш конкретно в інгібуванні субодиниці "с" комплексу F0 АТФ-синтази F1F0, що приводить до знищення бактерій за допомогою зниження клітинних рівнів АТФ-бактерій. Отже, зокрема, сполуки згідно даному винаходу активні відносно тих бактерій, життєздатність яких залежить від правильного функціонування АТФ-синтази F1F0.

Бактеріальні інфекції, які можна лікувати даними сполуками, включають, наприклад, інфекції центральної нервової системи, інфекції зовнішнього вуха, інфекції середнього вуха, такі як гострий отит середнього вуха, інфекції краніальних пазух, очні інфекції, інфекції порожнини рота, такі як інфекції зубів, ясен і слизової оболонки, інфекції верхніх дихальних шляхів, інфекції нижніх дихальних шляхів, інфекції сечостатевої системи, шлунково-кишкові інфекції, гінекологічні інфекції, сепсис, інфекції кісток і суглобів, інфекції шкіри й шкірних структур, бактеріальний ендокардит, опіки, антибактеріальну профілактику хірургічних операцій й антибактеріальну профілактику у пацієнтів з ослабленим імунітетом, таких як пацієнти, що одержують хіміотерапію проти раку або пацієнти із пересадженими органами.

Дані сполуки, що можуть лікувати інфекцію, як використовується в даному описі вище або надалі, означає, що сполуки можуть лікувати бактеріальну інфекцію, викликану одним або декількома бактеріальними штамми.

Винахід також відноситься до композицій, які містять фармацевтично прийнятний носій й, як активний інгредієнт, терапевтично ефективну кількість сполуки згідно винаходу. Сполуки згідно винаходу можуть бути одержані в різних фармацевтичних формах для цілей введення. При необхідності можна вказати всі композиції, які звичайно застосовують для системного введення лікарських засобів. Для того, щоб одержати фармацевтичні композиції згідно даного винаходу, ефективну кількість конкретної сполуки, необов'язково у виді адитивної солі, як активного інгредієнту, поєднують у ретельно перемішані суміші з фармацевтично прийнятним носієм, який може мати широку розмаїтість форм залежно від форми препарату, необхідного для введення. Такі фармацевтичні композиції необхідні в одиничній дозованій формі, що підходить, зокрема, для введення перорально або для парентеральної ін'єкції. Наприклад, для одержання композицій у дозованій формі для перорального введення, можна використовувати кожне із звичайних фармацевтичних середовищ, таких як, наприклад, вода, гліколі, спирти тощо, у випадку рідких препаратів для перорального введення, таких як суспензії, сиропи, еліксири, емульсії й розчини; або тверді носії, такі як крохмалі, цукри, каолін, розріджувачі, лубриканти, зв'язуючі речовини, дезінтегруючі речовини тощо у випадку порошоків, пігулок, капсул і таблеток. Внаслідок простоти їх введення таблетки й капсули є найефективнішими одиничними дозованими формами для перорального введення, у випадку яких очевидно використовуються тверді фармацевтичні носії. Для композицій для парентерального введення, носій буде звичайно включати, щонайменше в значній мірі, стерильну воду, хоча можна включати до складу інші інгредієнти, наприклад, щоб сприяти розчинності. Наприклад, можуть бути одержані розчини, придатні для ін'єкцій, у яких носій містить фізіологічний розчин, розчин глюкози або суміш фізіологічного розчину й розчину глюкози. Також можуть бути одержані суспензії, придатні для ін'єкцій, у випадку яких можна використовувати підходящі рідкі носії, суспендуючі засоби тощо. Також включеними є препарати твердих форм, які призначені для перетворення безпосередньо перед застосуванням у препарати рідких форм.

Залежно від способу введення, фармацевтична композиція буде переважно містити від 0,05 до 99 % по масі, більш переважно, від 0,1 до 70 % по масі, навіть більш переважно, від 0,1 до 50 % по масі активного інгредієнта(ів) та від 1 до 99,95 % по масі, більш переважно, від 30 до 99,9 % по масі, навіть більш переважно від 50 до 99,9 % по масі фармацевтично прийнятного носія, причому всі процентні співвідношення впливають із загальної маси композиції.

Фармацевтична композиція може додатково містити інші різні інгредієнти, відомі в даній галузі, наприклад, лубрикант, стабілізуюча речовина, буферний засіб, емульгатор, засіб регулюючий в'язкість, поверхнево-активна речовина, консервант, ароматизуюча речовина або барвник.

Особливо ефективно одержувати зазначені вище фармацевтичні композиції в одиничній дозованій формі для простого введення й однаковості дозування. Одинична дозована форма, як використано в даному описі, відноситься до фізично дискретних одиниць, що підходять як одиничні дози, причому кожна одиниця містить попередньо конкретну кількість активного інгредієнта, розраховану таким чином, щоб здійснювати необхідний терапевтичний ефект, разом з необхідним фармацевтичним носієм. Прикладами таких одиничних дозованих форм є таблетки (включаючи таблетки з насінкою або таблетки в оболонці), капсули, пігулки, пакети з порошком, пластинки, супозиторії, ін'єкуючі розчини або суспензії тощо, та їх роздільні частини. Щоденне дозування сполуки згідно винаходу буде, звичайно, змінюватися залежно від застосовуваної сполуки, способу введення, необхідного лікування й зазначеного захворювання, викликаного мікобактеріями. Однак, як правило, задовільні результати будуть одержані, коли сполуку згідно винаходу вводять при щоденному дозуванні, що не перевищує 1 грам, наприклад, у діапазоні від 10 до 50 мг/кг маси тіла.

З огляду на те, що сполуки формули (Ia) або формули (Ib) активні проти бактеріальних інфекцій, дані сполуки можна комбінувати з іншими антибактеріальними засобами для того, щоб ефективно боротися з бактеріальними інфекціями.

Отже, даний винахід також відноситься до комбінації (a) сполуки згідно винаходу й (b) одного або декількох інших антибактеріальних засобів.

Даний винахід також відноситься до комбінації (a) сполуки згідно винаходу й (b) одного або декількох інших антибактеріальних засобів для застосування як лікарського засобу.

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

Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій й, як активний інгредієнт, терапевтично ефективну кількість (a) сполуки згідно винаходу й (b) один або декілька інших антибактеріальних засобів, також охоплена даним винаходом.

Масове співвідношення (a) сполуки згідно винаходу й (b) іншого антибактеріального

засобу(засобів) при введенні у виді комбінації може визначити фахівець у даній галузі. Зазначене співвідношення й точне дозування, і частота введення залежать від конкретної сполуки згідно винаходу й іншого, використовуваного антибактеріального засобу(засобів), конкретного стану при лікуванні, важкості стану при лікуванні, віку, маси, полу, дієти, часу введення й загального фізичного стану конкретного пацієнта, способу введення, а також інших лікарських засобів, можливо застосовуваних пацієнтом, які добре відомі фахівцям у даній галузі. Крім того, доведено, що ефективну щоденну кількість можна знижувати або підвищувати залежно від відповіді пацієнта, що одержує лікування, та/або залежно від оцінки лікаря, що пропонує сполуки згідно даному винаходу. Конкретне масове співвідношення для даної сполуки формули (Ia) або (Ib) й іншого антибактеріального засобу може перебувати в діапазоні від 1/10 до 10/1, більш конкретно, від 1/5 до 5/1, найбільше конкретно, від 1/3 до 3/1.

Сполуки згідно винаходу й один або декілька інших антибактеріальних засобів можна об'єднати в один препарат або їх можна одержати у виді окремих препаратів таким чином, щоб їх можна було вводити одночасно, окремо або послідовно. Таким чином, даний винахід також відноситься до продукту, що містить (a) сполуку згідно винаходу й (b) один або декілька інших антибактеріальних засобів як комбінований препарат для одночасного, окремого або послідовного застосування при лікуванні бактеріальної інфекції.

Інші антибактеріальні засоби, які можна комбінувати із сполуками формули (Ia) або (Ib), являють собою, наприклад, антибактеріальні засоби, відомі в даній галузі. Інші антибактеріальні засоби включають антибіотики групи β -лактамів, такі як природні пеніциліни, напівсинтетичні пеніциліни, природні цефалоспори, напівсинтетичні цефалоспори, цефаміцини, 1-оксацефеми, клавуланові кислоти, пенеми, карбапенеми, нокардіцини, монобактами; тетрацикліни, ангідротетрацикліни, антрацикліни; аміноглікозиди; нуклеозиди, такі як N-нуклеозиди, C-нуклеозиди, карбоциклічні нуклеозиди, бластицидин S; макроліди, такі як 12-членні циклічні макроліди, 14-членні циклічні макроліди, 16-членні циклічні макроліди; ансаміцини; пептиди, такі як блеоміцини, граміцидини, поліміксини, бацитрацини, пептидні антибіотики з великими циклами, що містять лактонові зв'язки, актиномицини, амфоміцин, капреоміцин, дистаміцин, ендурацидини, мікаміцин, неокарцинонстатин, стендоміцин, віоміцин, віргініаміцин; циклогексимід; циклосерин; варіотин; саркоміцин A; новобіоцин; гризеофульвін; хлорамфенікол; мітоміцини; фумагілін; монензини; піролнітрин; фосфоміцин; фусидову кислоту; D-(п-гідроксифеніл)гліцин; D-фенілгліцин; енедіни.

Конкретні антибіотики, які можна комбінувати з даними сполуками формули (Ia) або (Ib), являють собою, наприклад, бензилпеніцилін (калію, прокаїну, бензатину), феноксиметилпеніцилін (калію), фенетицилін калію, пропіцилін, карбеніцилін (динатрієва сіль, феніл натрію, інданіл натрію), сулбеніцилін, тикарцилін динатрієва сіль, метицилін натрію, оксацилін натрію, флоксацилін натрію, диклоксацилін, флуоксацилін, ампіцилін, мезлоцилін, піперацилін натрію, амоксицилін, циклацилін, гексацилін, сульбактам натрію, талампіциліну гідрохлорид, бакампіциліну гідрохлорид, півмецилін, цефалексин, цефаклор, цефалогліцин, цефадроксил, цефрадин, цефроксадин, цефепірин натрію, цефалотин натрію, цефазолін натрію, цефсуполон натрію, цефалоридин, цефатризин, цефоперазон натрію, цефамандол, вефотіаму гідрохлорид, цефазолін натрію, цефтізоксим натрію, цефотаксим натрію, цефменоксиму гідрохлорид, цефуросим, цефтріаксон натрію, цефтазидим, цефокситін, цефметазол, цефотетан, латамоксеф, клавуланову кислоту, іміпенем, азтреонам, тетрациклін, хлортетрациклін гідрохлорид, деметилхлортетрациклін, оскітетрациклін, метациклін, доксициклін, ролітетрациклін, міноциклін, даунорубіцину гідрохлорид, доксорубіцин, акларубіцин, сульфат канаміцину, беканаміцин, тобраміцин, сульфат гентаміцину, бібекацин, амікацин, мікрономіцин, рибостаміцин, сульфат неоміцину, сульфат паромоміцину, сульфат стрептоміцину, дигідрострептоміцин, дестоміцин A, гігріоміцин B, апраміцин, сизоміцин, сульфат нетилміцину, спектиноміцину гідрохлорид, сульфат астроміцину, валідаміцин, казугаміцин, поліоксин, бластицидин S, еритроміцин, еритроміцину естолат, фосфат олеандоміцину, трацетілолеандоміцин, кітазаміцин, джозаміцин, спіраміцин, тілозин, івермектин, мідекаміцин, сульфат блеоміцину, сульфат пеплеоміцину, граміцидин S, поліміксин B, бацитрацин, сульфат колістину, колістинметансульфонат натрію, енраміцин, мікаміцин, вігринаміцин, сульфат капреоміцину, віоміцин, енвіоміцин, ванкоміцин, актиноміцин D, неокарцинонстатин, бестатин, пепстатин, монензин, лазалоцид, саліноміцин, амфотерицин B, ністатин, натаміцин, трихоміцин, мітраміцин, лінкоміцин, кліндаміцин, кліндаміцинпальмітату гідрохлорид, флавофосфоліпол, циклосерин, пецилоцин, гризеофульвін, хлорамфенікол, хлорамфеніколу пальмітат, мітоміцин C, піролнітрин, фосфоміцин, фусидову кислоту, бікозаміцин, тіамулін, сиканін.

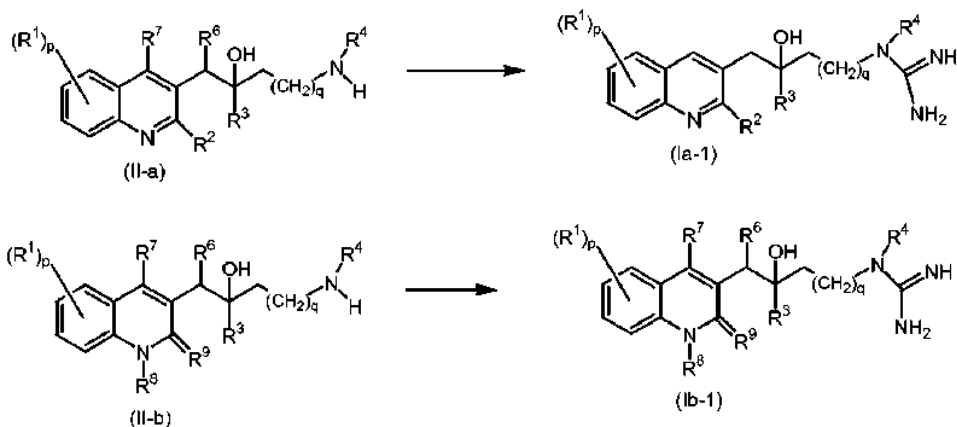
Інші засоби проти мікобактерій, які можна комбінувати із сполуками формули (Ia) або (Ib), являють собою, наприклад, рифампіцин (=рифампін); ізоніазид; піразинамід; амікацин;

етіонамід; етамбутол; стрептоміцин; пара-аміносаліцилову кислоту; циклосерин; капреоміцин; канаміцин; тіоацетазон; PA-824; хінолони/фторхінолони, такі як, наприклад, моксіфлоксацин, гатіфлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин, спарфлоксацин; макроліди, такі як, наприклад, кларитроміцин, клофазимін, амоксицилін із клавулановою кислотою; рифаміцини; рифабутин; рифапентин; сполуки, описані в WO2004/011436.

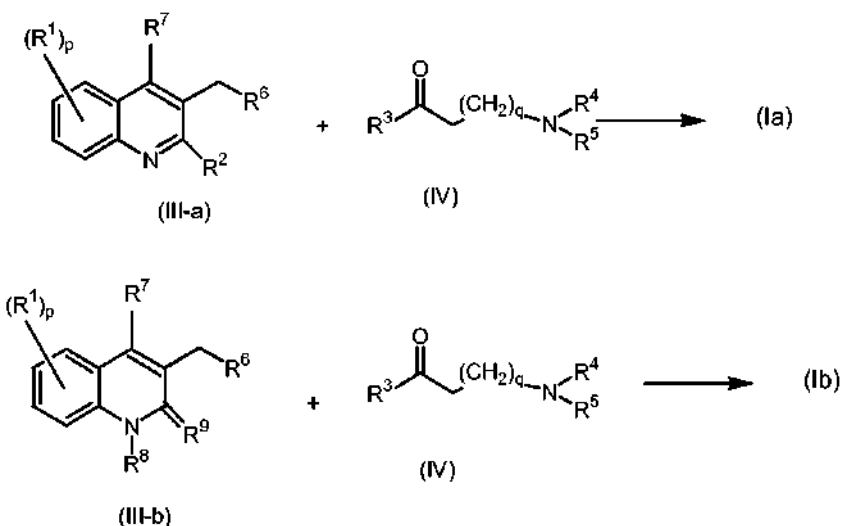
Загальне одержання

Сполуки згідно винаходу можна, як правило, одержати послідовністю стадій, кожна з яких відома фахівцеві в даній галузі.

Сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^5 являє собою $-C(=NH)-NH_2$, причому зазначені сполуки представлені формулою (Ia-1) або (Ib-1), можуть бути одержані взаємодією проміжного продукту (II-a) або (II-b) з 1H-піразол-1-карбоксимідамідом у присутності підходящої основи, такої як, наприклад, N-етил-N-(1-метилетил)-2-пропанамін, і підходящого розчинника, такого як, наприклад, N, N-диметилформамід.



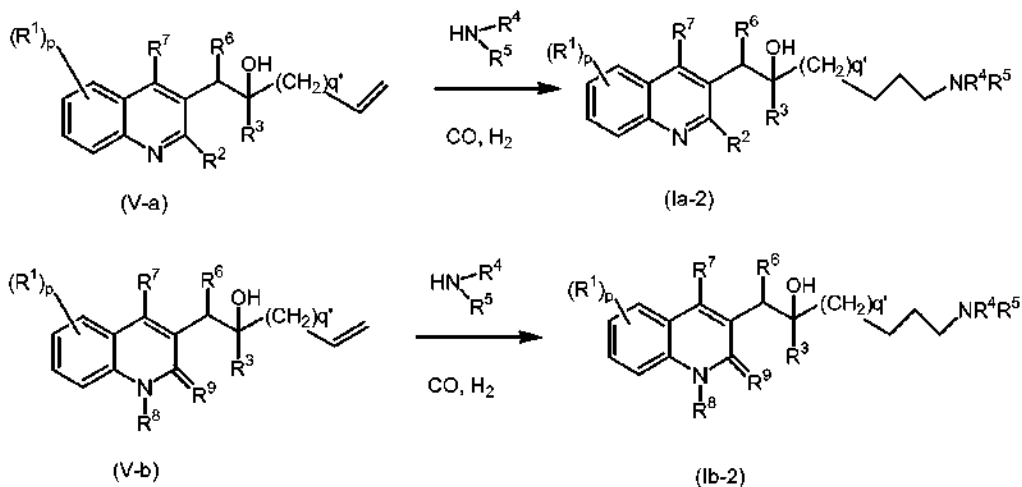
Сполуки формули (I-a) або (Ib) також можуть бути одержані взаємодією проміжного продукту формули (III-a) або (III-b) із проміжним продуктом формули (IV) відповідно до наступної схеми реакції:



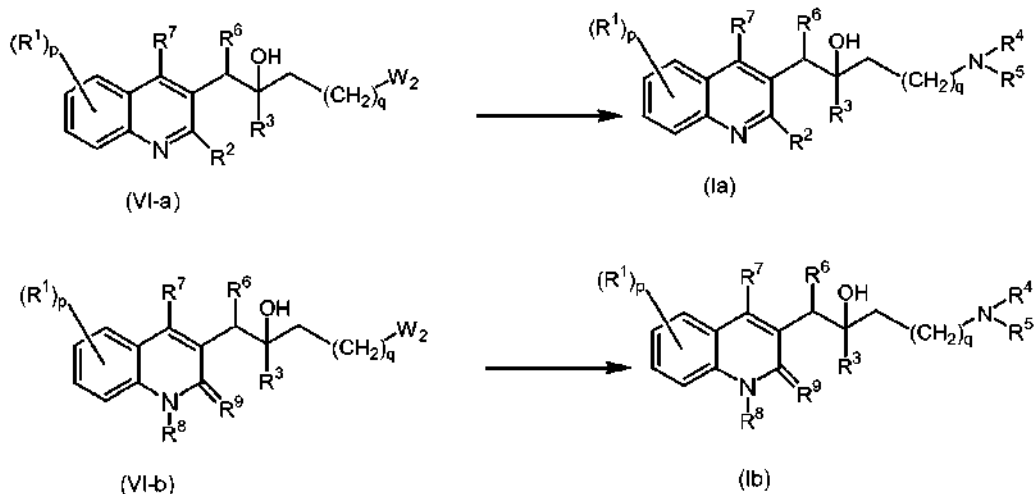
використовуючи n-BuLi у суміші підходящої основи, такої як, наприклад, діізопропіламін, і підходящого розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран, де всі змінні є такими, як визначено у формулі (Ia) або (Ib). Перемішування може підвищити швидкість реакції. Реакція може бути здійснена загальноприйнятим способом при температурі, що знаходиться в діапазоні від -20 до -70 °C.

Сполуки формули (Ia) або (Ib), де q дорівнює 2, 3 або 4, причому зазначені сполуки представлені формулою (Ia-2) або (Ib-2), також можуть бути одержані взаємодією проміжного продукту формули (V-a) або (V-b), де q' дорівнює 0, 1 або 2, з первинним або вторинним аміном HNR^4R^5 у присутності підходящого каталізатора, такого як, наприклад, $Rh(COd)_2BF_4$,

необов'язково в присутності другого каталізатора (для відновлення), такого як, наприклад, $\text{Ir}(\text{COd})_2\text{BF}_4$, у присутності підходящої ліганди, такої як, наприклад, Xantphos, у підходящому розчиннику, такому як, наприклад, тетрагідрофуран і спирт, наприклад метанол, у присутності CO й H_2 (при тиску) при підвищеній температурі. Дану реакцію переважно проводять для проміжних продуктів формули (V), де q' дорівнює 1.



Сполуки формули (Ia) або (Ib) також можуть бути одержані взаємодією проміжного продукту формули (VI-a) або (VI-b), де W_2 являє собою підходящу групу, що відходить, таку як, наприклад, галоген, наприклад, хлор або бром, з підходящим первинним або вторинним аміном HNR^4R^5 , необов'язково в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, ацетонітрил.



Передбачають, що в межах знань фахівців у даній галузі зможе визначити підходящі температури, розведення й час реакцій для того, щоб оптимізувати зазначені вище реакції, для одержання необхідної сполуки.

Сполуки формули (Ia) або (Ib) можуть бути додатково одержані перетворенням сполуки формули (Ia) або (Ib) одна в одну відповідно до відомих в даній галузі реакцій трансформації груп.

Сполуки формули (Ia) або (Ib) можна перетворити у відповідні N-оксидні форми, дотримуючись відомих у даній галузі методик перетворення тривалентного азоту в його N-оксидну форму. Зазначену реакцію N-окислювання можна, як правило, здійснювати взаємодією вихідної речовини формули (Ia) або (Ib) з підходящим органічним або неорганічним пероксидом. Підходящі неорганічні пероксиди включають, наприклад, пероксид водню, пероксиди лужних металів або лужноземельних металів, наприклад, пероксид натрію, пероксид калію; підходящі органічні пероксиди можуть включати пероксикислоти, такі як, наприклад, бензолкарбопероксикислота, або галогензаміщені бензолкарбопероксикислоти, наприклад 3-

хлорбензолкарбоперокси кислота, пероксиалканові кислоти, наприклад, пероксиоцтова кислота, алкілгідроксиперокси, наприклад, трет-бутилгідропероксид. Підходящі розчинники являють собою, наприклад, воду, нижчі спирти, наприклад, етанол тощо, вуглеводні, наприклад, толуол, кетони, наприклад, 2-бутанон, галогеновані вуглеводні, наприклад, дихлорметан, та суміші таких розчинників.

Сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 являє собою галоген, наприклад, бром, можна перетворити в сполуку формули (Ia) або (Ib), де R^1 являє собою Het, взаємодією з $Het-B(OH)_2$ у присутності підходящого каталізатора, такого як, наприклад, $Pd(OAc)_2$ або $Pd(PPh_3)_4$, у присутності підходящої основи, такої як, наприклад, K_3PO_4 або Na_2CO_3 , і підходящого розчинника, такого як, наприклад, толуол або 1,2-диметоксигетан (DME).

Подібним чином, сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 являє собою галоген, наприклад, бром, можна перетворити у сполуку формули (Ia) або (Ib), де R^1 являє собою алкіл, наприклад, метил, обробкою підходящим алкілюючим агентом, таким як $CH_3B(OH)_2$ або $(CH_3)_4Sn$, у присутності підходящого каталізатора, такого як, наприклад, $Pd(PPh_3)_4$, у присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, толуол або 1,2-диметоксигетан (DME).

Сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 являє собою галоген, зокрема, бром, можна перетворити в сполуку формули (Ia) або (Ib), де R^1 являє собою водень, взаємодією з $HCOONH_4$ у присутності підходящого каталізатора, такого як, наприклад, паладій на вуглеці, та в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, метанол.

Сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 являє собою галоген, зокрема, бром, можна також перетворити в сполуку, де R^1 являє собою форміл, взаємодією з N, N-диметилформамідом у присутності n-BuLi і підходящого розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран. Дані сполуки можна додатково перетворити в сполуку формули (Ia) або (Ib), де R^1 являє собою $-CH_2-OH$, взаємодією з підходящим відновником, таким як, наприклад, $NaBH_4$, і в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, метанол, й тетрагідрофуран.

Сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 являє собою C_{2-6} алкеніл, можуть бути одержані взаємодією сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 являє собою галоген, наприклад, бром тощо, із трибутил(C_{2-6} алкеніл)оловом, таким як, наприклад, трибутил(виніл)олово, у присутності підходящого каталізатора, такого як, наприклад, $Pd(PPh_3)_4$, у присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, N, N-диметилформамід. Дану реакцію переважно проводять при підвищеній температурі.

Сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 являє собою $R^{5a}R^{4a}N-$, можуть бути одержані з сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 являє собою галоген, наприклад, бром тощо, взаємодією з $R^{5a}R^{4a}NH$ у присутності підходящого каталізатора, такого як, наприклад, трис(добензиліденацетон)паладій, підходящої ліганди, такої як, наприклад, 2-(ди-трет-бутилфосфіно)біфеніл, підходящої основи, такої як, наприклад, трет-бутоксид натрію, і підходящого розчинника, такого як, наприклад, толуол.

Сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 являє собою $-C=N-OR^{11}$, можуть бути одержані із сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 являє собою форміл, взаємодією з гідрохлоридом гідроксиламіну або гідрохлоридом C_{1-6} алкоксиламіну в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, піридин.

Сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 являє собою $-CH_2-NH_2$, можуть бути одержані із сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 являє собою форміл, відновленням у присутності H_2 , підходящого каталізатора, такого як, наприклад, паладій на вуглеці, і підходящого розчинника, такого як, наприклад, NH_3 /спирт, наприклад, NH_3 /метанол. Сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 являє собою $-CH_2-NH_2$, можна перетворити в сполуку формули (Ia) або (Ib), де R^1 являє собою $-CH_2-N(C_{1-6}алкіл)_2$, взаємодією з підходящим реагентом альдегідом або кетоном, таким як, наприклад, параформальдегід або формальдегід, у присутності ціаноборогідриду натрію, оцтової кислоти й підходящого розчинника, такого як, наприклад, ацетонітріл.

Сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 являє собою $R^{5a}R^{4a}N-CH_2-$, можуть бути одержані взаємодією сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 являє собою форміл, з підходящим реагентом формули $R^{5a}R^{4a}N-H$ в присутності підходящого відновника, такого як, наприклад, BH_3CN , підходящого розчинника, такого як, наприклад, ацетонітріл і тетрагідрофуран, та підходящого розчинника, такого як, наприклад, оцтова кислота.

Сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 являє собою аміногрупу, можуть бути одержані взаємодією сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 являє собою карбоксил, з підходящим азидом, таким як, наприклад, дифенілфосфорилазид (DPPA), і підходящою основою, такою як, наприклад, триетиламін, у підходящому розчиннику, такому як, наприклад, толуол. Одержаний продукт піддають реакції Курціуса, і додають триметилсилілетанол, з одержанням карбаматного проміжного продукту. На наступній стадії проміжний продукт піддають взаємодії з бромідом

тетрабутиламонію (ТВАВ) у підходящому розчиннику, такому як, наприклад, тетрагідрофуран, з одержанням амінопохідної.

Сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 являє собою амінокарбоніл, моно- або ді(алкіл)амінокарбоніл або $R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-$, можуть бути одержані взаємодією сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 являє собою карбоксил, з підходящим аміном, підходящим зв'язуючим реагентом, таким як, наприклад, гідроксибензотриазол, підходящим активуючим реагентом, таким як, наприклад, 1,1'-карбонілдіімідазол або N, N'-дициклогексилкарбодіімід або 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід, підходящою основою, такою як, наприклад, триетиламін, і підходящим розчинником, таким як, наприклад, тетрагідрофуран та метиленхлорид.

Сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 являє собою арилкарбоніл, можуть бути одержані на першій стадії (a) взаємодією сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^1 являє собою галоген, наприклад, бром тощо, з підходящим ариальдегідом у присутності n-BuLi і підходящого розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран. Дану реакцію переважно проводять при низькій температурі, такий як, наприклад, -70 °C. На наступній стадії (b) продукт, одержаний на стадії (a), окислюють за допомогою підходящих окислюючих речовин, таких як, наприклад, оксид марганцю, у присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, метиленхлорид.

Сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^4 й R^5 являють собою залишок кільця, заміщений алкілкарбонілом, можуть бути одержані з відповідної сполуки, де залишок кільця є незаміщеним, взаємодією з підходящим ацилхлоридом, наприклад, ацетилхлоридом, у присутності підходящої основи, такої як, наприклад, триетиламін, і підходящого розчинника, такого як, наприклад, метиленхлорид.

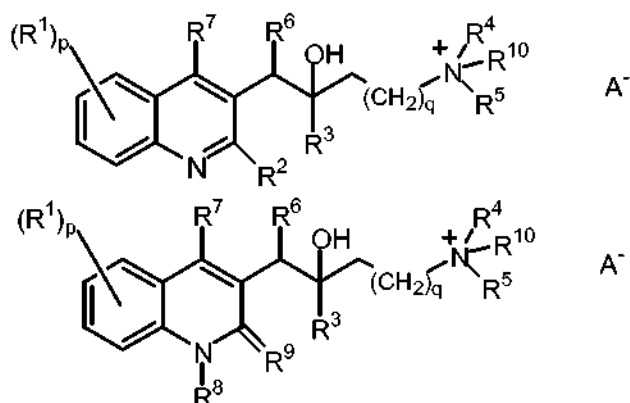
Сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^4 й R^5 являють собою незаміщений залишок кільця, можуть бути одержані з відповідної сполуки, де залишок кільця заміщений арилалкілом, взаємодією з форміатом амонію в присутності підходящого каталізатора, такого як, наприклад, паладій на вуглєці, та підходящого розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад, метанол.

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

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

Сполуки формули (Ia) або (Ib), де R^4 й R^5 , взяті разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють 1,1-діоксидтіоморфолініл, можуть бути одержані з відповідного тіоморфолінового похідного взаємодією з підходящим органічним або неорганічним пероксидом. Підходящі неорганічні пероксиди включають, наприклад, пероксид водню, пероксиди лужних металів або лужноземельних металів, наприклад, пероксид натрію, пероксид калію; підходящі органічні пероксиди можуть включати пероксикислоти, такі як, наприклад, бензолкарбопероксикислота, або галогензаміщені бензолкарбопероксикислоти, наприклад 3-хлорбензолкарбопероксикислота, пероксиалканові кислоти, наприклад, пероксиоцтова кислота, алкілгідроксипероксиди, наприклад, трет-бутилгідропероксид. Підходящі розчинники являють собою, наприклад, воду, нижчі спирти, наприклад, етанол тощо, вуглеводні, наприклад, толуол, кетони, наприклад, 2-бутанон, галогеновані вуглеводні, наприклад, дихлорметан, і суміші таких розчинників.

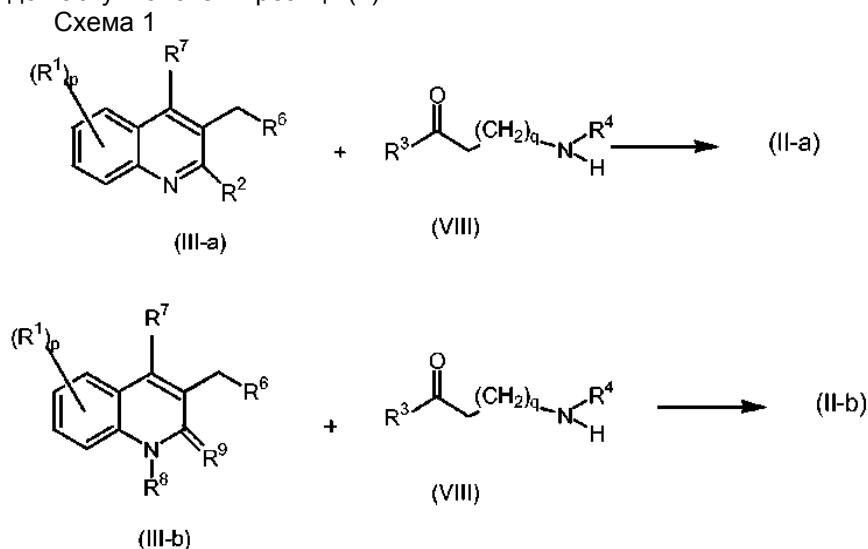
Сполуки формули (Ia) або (Ib) можна також перетворити в четвертинний амін взаємодією з підходящим агентом кватернізації, таким як, наприклад, необов'язково заміщений C_{1-6} алкілгалогенід, арил C_{1-6} алкілгалогенід, C_{1-6} алкілкарбонілгалогенід, арилкарбонілгалогенід, Het^1C_{1-6} алкілгалогенід або Het^1 карбонілгалогенід, наприклад, метилйодид або бензилйодид, у присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, ацетон, де Het^1 являє собою фураніл або тієніл; або біциклічний гетероцикл, обраний з бензофуранілу або бензотієнілу; причому кожен моноциклічний і біциклічний гетероцикл може бути необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, де кожен замісник незалежно обраний із групи галогену, C_{1-6} алкілу й арилу. Зазначені четвертинні аміни представлені наступною формулою, де R^{10} являє собою C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкілкарбоніл, арил C_{1-6} алкіл, арилкарбоніл, Het^1C_{1-6} алкіл або Het^1 карбоніл, й де A' являє собою фармацевтично прийнятний протиіон, такий як, наприклад, йодид.



Очевидно, що у попередніх та наступних реакціях продукти реакції не можуть бути виділені з реакційного середовища та, якщо це необхідно, додатково очищені відповідно до методів, як правило, відомих в даній галузі, таких як екстракція, кристалізація й хроматографія. Додатково очевидно, що продукти реакції, які існують у більше ніж одній енантімерній формі, можуть бути виділені з їх суміші відомими методиками, зокрема, препаративною хроматографією, такою як препаративна ВЕРХ, хіральна хроматографія. Окремі діастереоізомери або окремі енантіомери можна також одержати суперкритичною рідинною хроматографією (SCF).

Вихідні речовини й проміжні продукти являють собою сполуки, які або комерційно доступні, або їх можна одержати відповідно до загальноприйнятих реакційних методик, як правило, відомих в даній галузі. Наприклад, проміжні продукти формули (II-a) або (II-b) або (III-a) або (III-b) можуть бути одержані відповідно до способів, описаних в WO 2004/011436, WO2005/070924, WO2005/070430 або WO2005/075428, зміст яких включено в даний опис за допомогою посилання.

Зокрема, проміжні продукти формули (II-a) й (II-b) можуть бути одержані взаємодією проміжного продукту формули (III-a) або (III-b) із проміжним продуктом формули (VIII) відповідно до наступної схеми реакції (1):

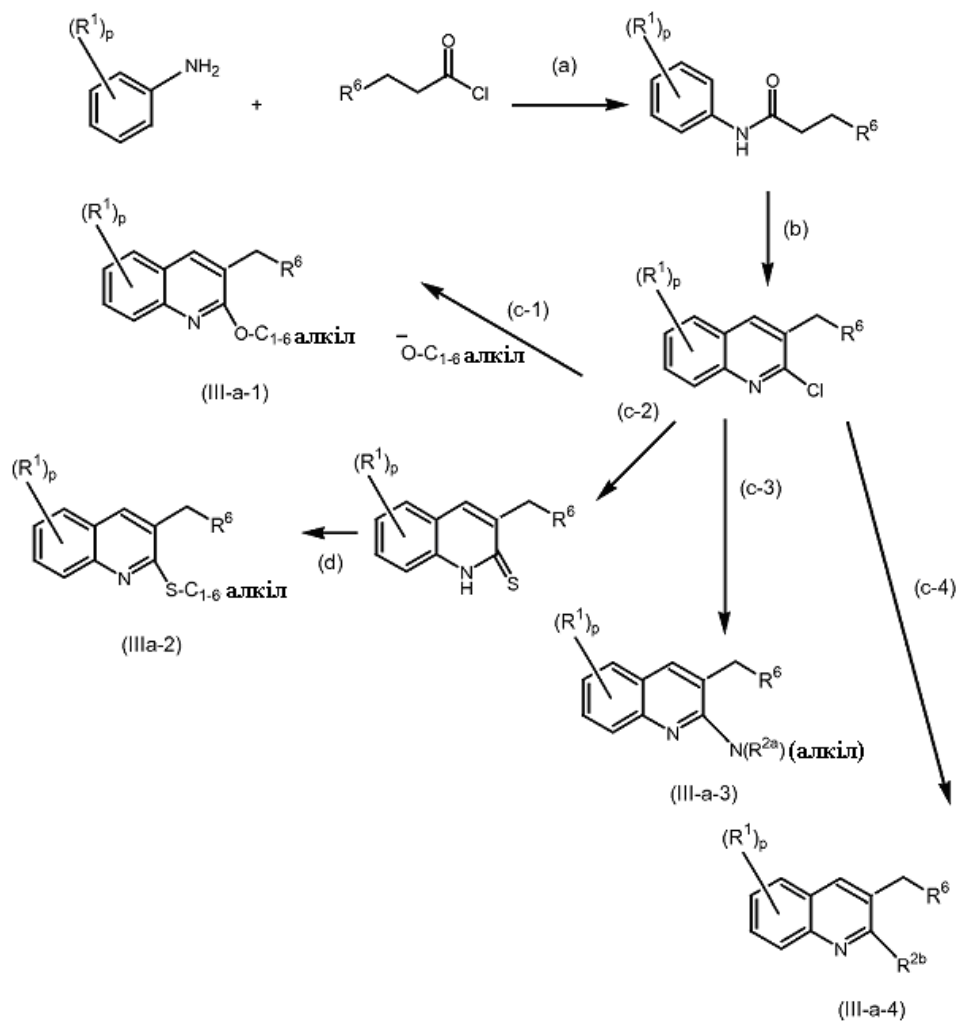


використовуючи n-BuLi в суміші діізопропіламіну й тетрагідрофурану, де всі змінні є такими, як визначено у формулі (Ia) або (Ib). Перемішування може збільшити швидкість реакції. Реакція може бути здійснена загальноприйнятим способом при температурі в діапазоні від -20 до -70 °C.

Проміжні продукти формули (II-a) або (II-b) також можуть бути одержані з відповідних проміжних продуктів, де R⁵ являє собою бензил, взаємодією з 1-хлоретиловим ефіром карбонохлоридної кислоти в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, дихлоретан.

Проміжні продукти формули (III-a) можуть бути одержані відповідно до наступної схеми реакції (2):

Схема 2

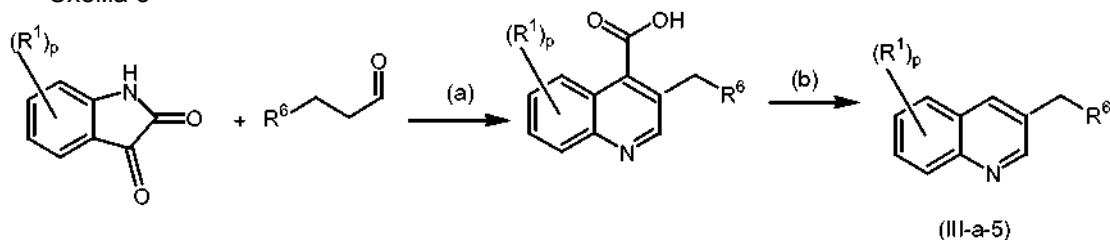


де всі змінні є такими, як визначено у формулі (1a). Схема реакції (2) включає стадію (a), на якій відповідним чином заміщений анілін піддають взаємодії з підходящим ацилхлоридом, таким як, наприклад, 3-фенілпропіонілхлорид, 3-фторбензолпропіонілхлорид або п-хлорбензолпропіонілхлорид, у присутності підходящої основи, такої як триетиламін, і підходящого реакційно-інертного розчинника, такого як метиленхлорид або етилендихлорид. Реакцію можна здійснювати загальноприйнятим способом при температурі, що знаходиться в діапазоні від кімнатної температури до температури кипіння зі зворотним холодильником. На наступній стадії (b) продукт, одержаний на стадії (a), піддають взаємодії з фосфорилхлоридом (POCl₃) у присутності N, N-диметилформаміду (формілювання Вільсмайера-Хаака, з наступною циклізацією). Реакцію можна проводити загальноприйнятим способом при температурі, що знаходиться в діапазоні від кімнатної температури до температури кипіння зі зворотним холодильником. На наступній стадії (c-1) конкретну R²-групу, де R² являє собою, наприклад, C₁₋₆алкілоксирадикал, вводять при взаємодії проміжної сполуки, одержаної на стадії (b), з O-C₁₋₆алкілом у присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, HO-C₁₋₆алкіл. Проміжний продукт, одержаний на стадії (b), можна також перетворити в проміжний продукт, де R² являє собою, наприклад, C₁₋₆алкілтіорадикал, взаємодією з S=C(NH₂)₂ у присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад етанол, або суміші спирт/вода, необов'язково в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, KOH, (див. стадію (c-2)), з наступною взаємодією з C₁₋₆алкіл-I у присутності підходящої основи, такого як, наприклад, K₂CO₃, і підходящого розчинника, такого як, наприклад, 2-пропанон (див. стадію (d)). Проміжний продукт, отриманий на стадії (b), також можна перетворити в проміжний продукт, де R² являє собою -N(R^{2a})(алкіл), де R^{2a} являє собою водень або алкіл, шляхом взаємодії з підходящою сіллю NH(R^{2a})(алкіли) у присутності підходящої основи, такої як, наприклад, карбонат калію, і підходящого розчинника, такого як, наприклад, ацетонітрил (стадія (c-3)). Проміжний продукт, одержаний на стадії (b), також можна перетворити в проміжний продукт, де

R^2 являє собою C_{1-6} алкілокси C_{1-6} алкілоксигрупу, необов'язково заміщену C_{1-6} алкілоксигрупою, причому зазначений R^2 являє собою R^{2b} , шляхом взаємодії з C_{1-6} алкілокси C_{1-6} алкілОН, необов'язково заміщеним C_{1-6} алкілоксигрупою, у присутності Na і підходящого розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран (стадія (с-4)).

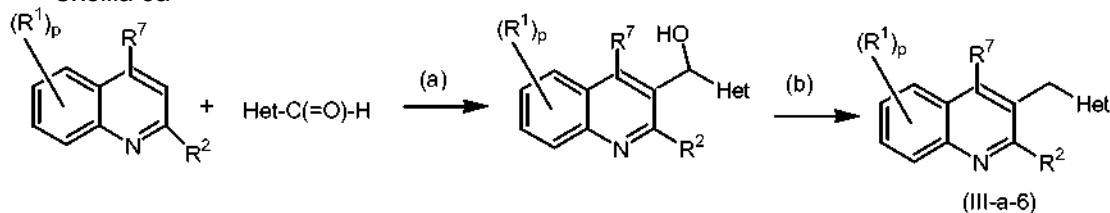
- 5 Проміжні продукти формули (III-a), де R^2 й R^1 являють собою водень, причому зазначені проміжні продукти представлені формулою (III-a-5), можуть бути одержані відповідно до наступної схеми реакції (3), де на першій стадії (а) заміщений індол-2,3-діон піддають взаємодії з необов'язково заміщеним 3-фенілпропіональдегідом у присутності підходящої основи, такої як, гідроксид натрію (реакція Пфітцингера), після чого сполуку карбонової кислоти
- 10 декарбоксилують на наступній стадії (b) при високій температурі в присутності підходящого реакційно-інертного розчинника, такого як дифеніловий ефір.

Схема 3



- 15 Проміжні продукти формули (III-a), де R^6 являє собою збій Het, причому зазначені проміжні продукти представлені формулою (III-a-6), можуть бути одержані відповідно до наступної схеми реакції 3a.

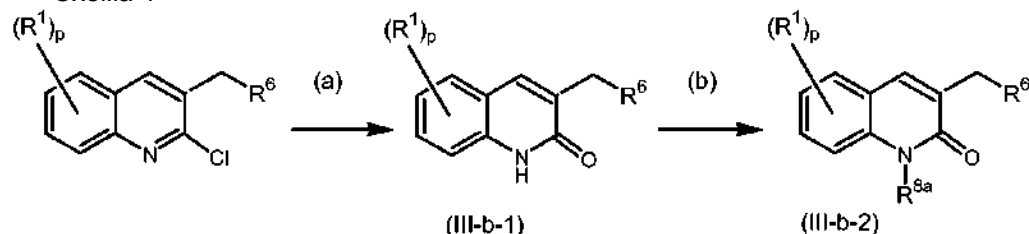
Схема 3a



- 20 Схема реакції (3a) включає стадію (а), на якій підходящий фрагмент хіноліну піддають взаємодії з $Het-C(=O)-H$, використовуючи $n-BuLi$ у суміші з підходящою основою, такою як, наприклад, 2,2,6,6-тетраметилпіперидин, і підходящим розчинником, таким як, наприклад, тетрагідрофуран. Перемішування може збільшити швидкість реакції. Реакцію можна здійснити загальноприйнятим способом при температурі, що знаходиться в діапазоні від -20 до -70 °C. На наступній стадії (b), продукт, одержаний на стадії (а), перетворюють у проміжний продукт формули (III-a-6) шляхом взаємодії з підходящою кислотою, такою як, наприклад, трифтороцтова кислота, і триізопропілсилан, у присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, метиленхлорид.

- 30 Проміжні продукти формули (III-b), зокрема, (III-b-1) або (III-b-2), можуть бути одержані відповідно до наступної схеми реакції (4).

Схема 4



- 35 Схема реакції (4) включає стадію (а), на якій фрагмент хіноліну перетворюють у фрагмент хінолінону шляхом взаємодії з підходящою кислотою, такою як, наприклад, хлористоводнева кислота. На наступній стадії (b) замісник R^{8a} , який являє собою алкіл, вводять взаємодією проміжного продукту, одержаного на стадії (а), з підходящим алкілюючим засобом, таким як, наприклад, алкілійодид, наприклад, метилйодид, у присутності підходящої основи, такої як, наприклад, NaOH або бензилтриетиламонійхлорид, підходящого розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран.
- 40

Проміжні продукти формули (III-b), де R^8 й R^9 разом утворюють радикал $-CH=CH-N=$, причому зазначені проміжні продукти представлені формулою (III-b-3), можуть бути одержані відповідно до наступної схеми реакції (5).

Схема 5

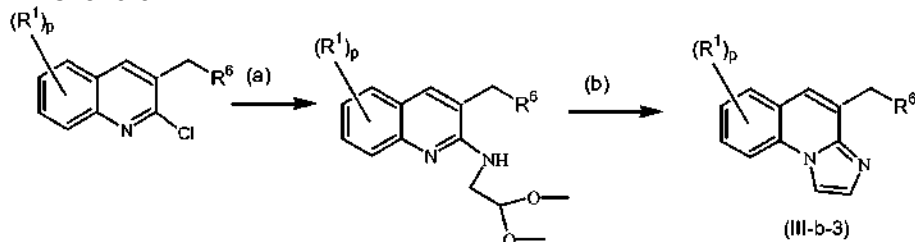


Схема реакції (5) включає стадію (a), на якій проміжний продукт піддають взаємодії з $NH_2-CH_2-CH(OMe)_2$. На наступній стадії (b) конденсований імідазолільний залишок одержують шляхом взаємодії з оцтовою кислотою в присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, ксилен.

Проміжні продукти формули (IV) являють собою сполуки, які або комерційно доступні, або вони можуть бути одержані відповідно до загальноприйнятих реакційних методик, як правило, відомих в даній галузі. Наприклад, проміжні продукти формули (IV) можуть бути одержані відповідно до наступної схеми реакції (6):

Схема 6

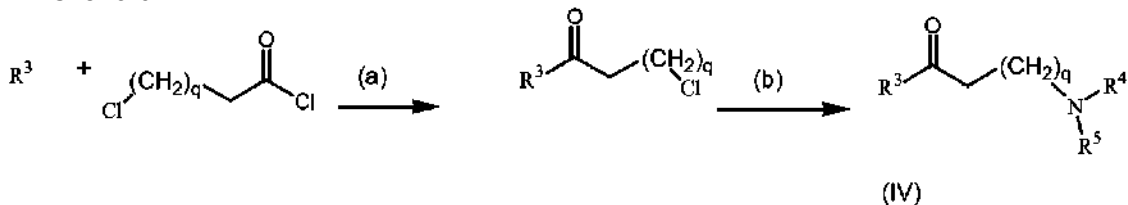


Схема реакції (6) включає стадію (a), на якій R^3 , зокрема, відповідним чином заміщений арил, більш конкретно, відповідним чином заміщений феніл, піддають реакції Фріделя-Крафтца з підходящим ацилхлоридом, таким як 3-хлорпропіонілхлорид або 4-хлорбутирилхлорид, у присутності підходящої кислоти Льюїса, такої як, наприклад, $AlCl_3$, $FeCl_3$, $SnCl_4$, $TiCl_4$ або $ZnCl_2$, і підходящого реакційно-інертного розчинника, такого як метиленхлорид або етилендихлорид. Реакція може бути здійснена загальноприйнятим способом при температурі, що знаходиться в діапазоні від кімнатної температури до температури кипіння зі зворотним холодильником. На наступній стадії (b) аміногрупу ($-NR^4R^5$) вводять шляхом взаємодії проміжного продукту, одержаного на стадії (a), з первинним або вторинним аміном (HNR^4R^5) у присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, ацетонітрил, і підходящої основи, такої як, наприклад, K_2CO_3 . Залежно від аміну, який використовували на стадії (b), може бути доречним спочатку піддавати взаємодії проміжний продукт, одержаний на стадії (a), із захищеною формою аміну, такий як, наприклад, 1,1-диметилетиловий ефір (1S, 4S) 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбонової кислоти, з наступним вилученням захисту з одержаного продукту в присутності підходящої кислоти, такої як, наприклад, трифтороцтова кислота, і підходящого розчинника, такого як, наприклад, CH_2Cl_2 . Передбачають, що в межах знань фахівців у даній галузі зможе оцінити, коли необхідно захистити амін і визначити найбільш підходящу захисну групу для конкретного аміну.

Проміжні продукти формули (IV) можна також одержати відповідно до наступної схеми реакції (6a):

Схема 6a

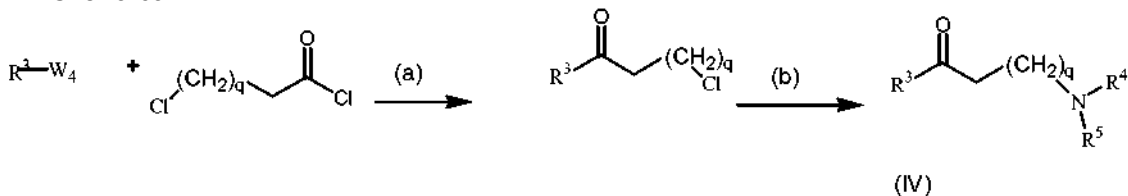


Схема реакції (6a) включає стадію (a), на якій R^3-W_4 , де W_4 являє собою підходящу групу, що відходить, таку як, наприклад, галоген, наприклад, хлор або бром, зокрема, відповідним

чином заміщений арил, більш конкретно, відповідним чином заміщений нафтил, наприклад, 2-бромнафталін, піддають взаємодії з підходящим ацилхлоридом, таким як 3-хлорпропіонілхлорид або 4-хлорбутирілхлорид або 5-бромпентаноілхлорид, у присутності Mg, I₂ і підходящого розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран. Реакцію можна здійснювати загальноприйнятим способом при температурі, що знаходиться в діапазоні від кімнатної температури до температури кипіння зі зворотним холодильником. На наступній стадії (b) аміногрупу (-NR⁴R⁵) вводять взаємодією проміжного продукту, одержаного на стадії (a), з первинним або вторинним аміном (HNR⁴R⁵) у присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, ацетонітрил, і підходящої основи, такої як, наприклад, K₃CO₃. Залежно від аміну, який використовували на стадії (b), може бути доречним спочатку піддавати взаємодії проміжний продукт, одержаний на стадії (a) із захищеною формою аміну, такий як, наприклад, 1,1-диметилетиловий ефір (1S, 4S) (2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбонової кислоти, з наступним видаленням з одержаного продукту в присутності підходящої кислоти, такої як, наприклад, трифтороцтова кислота, і підходящого розчинника, такого як, наприклад, CH₂Cl₂. Передбачають, що в межах знань фахівців у даній галузі зможе оцінити, коли необхідно захистити амін і визначити найбільш підходящу захисну групу для конкретного аміну.

Проміжні продукти формули (IV) можна також одержати відповідно до наступної схеми реакції (7):

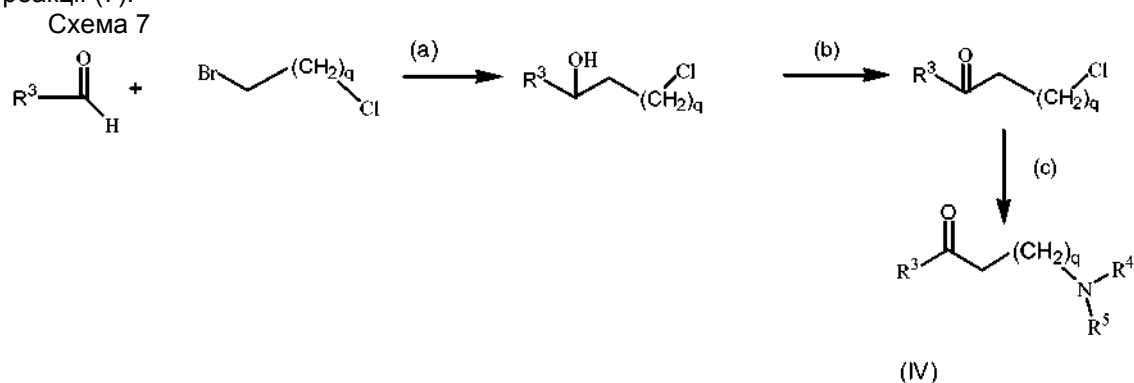


Схема реакції (7) включає стадію (a), на якій R³-C(=O)-H, наприклад, відповідним чином заміщений арилкарбоксальдегід, більш конкретно, відповідним чином заміщений феніл- або нафтилкарбоксальдегід, піддають взаємодії з підходящою проміжною сполукою, такою як, наприклад, 1-бром-4-хлорбутан, у присутності реактиву Грін'єра й підходящого розчинника, такого як, наприклад, діетиловий ефір, тетрагідрофуран. Реакцію можна здійснювати загальноприйнятим способом при низькій температурі, наприклад, 5°C. На наступній стадії (b) проводять окислювання в присутності реактиву Джонса в підходящому розчиннику, такому як, наприклад, ацетон. На наступній стадії (c) аміногрупу (-NR⁴R⁵) вводять взаємодією проміжної сполуки, одержаної на стадії (b), з первинним або вторинним аміном HNR⁴R⁵ у присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, ацетонітрил, і підходящої основи, такої як, наприклад, K₂CO₃.

Альтернативно, проміжні продукти формули (IV) можуть бути одержані відповідно до наступної схеми реакції (8):

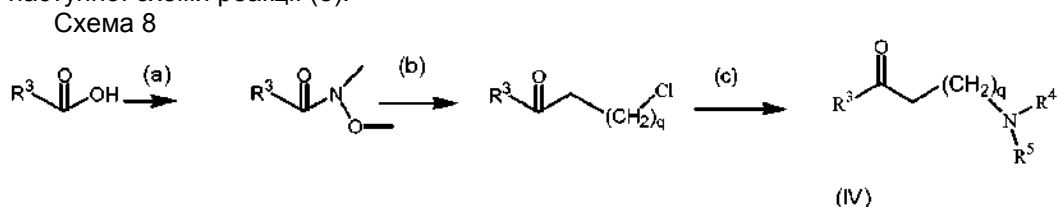
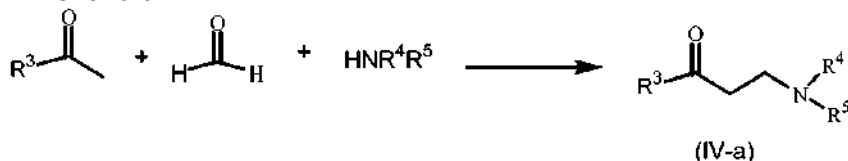


Схема реакції (8) включає стадію (a), на якій, наприклад, підходящу кислоту піддають взаємодії з NH(CH₃)(OCH₃) у присутності 1,1'-карбонілдіімідазолу й підходящого розчинника, такого як, наприклад, CH₂Cl₂. На наступній стадії (b) продукт, держаний на стадії (a), піддають взаємодії з підходящими реактивами Грін'єра, наприклад, 4-хлорбутилмагнійбромідом, у присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, тетрагідрофуран. На наступній стадії (c) аміногрупу (-NR⁴R⁵) вводять взаємодією проміжного продукту, одержаного на стадії (b), з первинним або вторинним аміном HNR⁴R⁵ у присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, ацетонітрил, і підходящої основи, такої як, наприклад, K₂CO₃.

Альтернативно, проміжні продукти формули (IV), де q дорівнює 1, причому зазначені проміжні продукти представлені формулою (IV-a), можуть бути одержані відповідно до наступної схеми реакції (9):

Схема 9



5

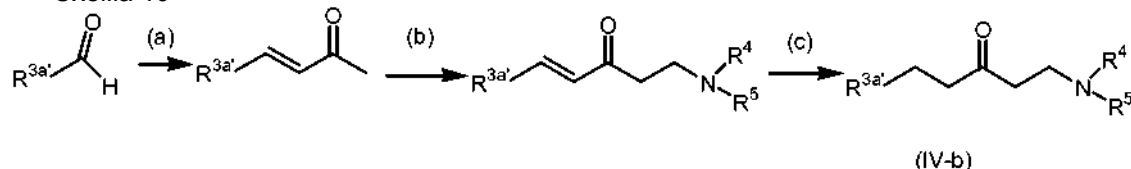
Схема реакції (9) включає стадію, на якій підходящу ацетильну похідну R^3 , таку як, наприклад, ацетилциклогексан, піддають взаємодії з параформальдегідом і підходящим первинним або вторинним аміном HNR^4R^5 , переважно, у виді його солі, у присутності

10

підходящої кислоти, такої як, наприклад, хлористоводнева кислота тощо, й підходящого розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад етанол.

Проміжні продукти формули (IV), де R^3 являє собою $R^{3a}-CH_2-CH_2-$ (який можливий для тих проміжних продуктів формули (VI), де R^3 являє собою алкіл, арилалкіл, арил-О-алкіл, арилалкіл-О-алкіл, Het-алкіл, Het-О-алкіл або Het-алкіл-О-алкіл, і R^{3a} є таким, як R^3 , але має на 2 атоми вуглецю менше в ланцюзі алкілу, приєднаного до частини молекули, що залишилася, та де q дорівнює 1, причому зазначені проміжні продукти представлені формулою (IV-b), можуть бути одержані відповідно до наступної схеми реакції (10):

Схема 10



20

Схема реакції (10) включає стадію (a), де підходящий альдегід піддають взаємодії з ацетоном у присутності підходящої основи, такої як, наприклад, гідроксид натрію. На наступній стадії (b) продукт, одержаний на стадії (a), піддають взаємодії з первинним або вторинним аміном HNR^4R^5 у присутності $CH_2(=O)$, підходящої кислоти, такої як, наприклад, хлористоводнева кислота тощо, і підходящого розчинника, такого як, наприклад, спирт, наприклад етанол. На наступній стадії (c) продукт, одержаний на стадії (b), гідрогенізують (H_2) у присутності підходящого каталізатора, такого як, наприклад, паладій на вуглеці, і підходящого розчинника, такого як, наприклад, вода й спирт, наприклад, етанол.

25

Проміжні продукти формули (IV), де R^3 являє собою заміщений галогеном феніл, можна перетворити в проміжний продукт формули (IV), де R^3 являє собою феніл, заміщений арилом, шляхом взаємодії з арилбороною кислотою в присутності підходящої основи, такої як, наприклад, фосфат калію, підходящого каталізатора, такого як, наприклад, ацетат паладію, і підходящого ліганда, такого як, наприклад, 2-дициклогексилфосфію-2',6'-диметоксибіфеніл, у підходящому розчиннику, такому як, наприклад, толуол.

30

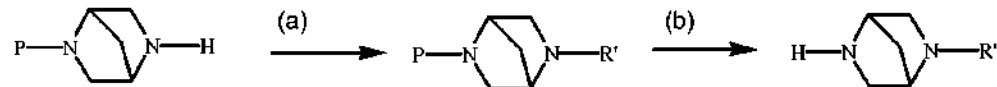
Проміжні продукти формули (IV), де R^3 являє собою заміщений галогеном феніл, можна перетворити в проміжний продукт формули (IV), де R^3 являє собою феніл, заміщений C_{2-6} алкенілом, необов'язково заміщеним фенілом, шляхом взаємодії з підходящим C_{2-6} алкеном, таким як, наприклад, стірол, у присутності підходящої основи, такої як, наприклад, триетиламін, підходящого каталізатора, такого як, наприклад, ацетат паладію, і підходящого ліганда, такого як, наприклад, три-о-толілфосфін, у підходящому розчиннику, такому як, наприклад, ДМФА.

35

40

У випадку зазначених вище схем реакцій підходящий амін HNR^4R^5 являє собою заміщений 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептил, зазначений амін може бути одержаний відповідно до наступної схеми реакції (11):

Схема 11



45

Схема реакції (11) включає стадію взаємодії відповідним чином захищеного 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептилу, де P являє собою, наприклад, трет-бутилоксикарбоніл, з підходящими реагентами формули $W-R'$, де W являє собою підходящу групу, що відходить, таку як, наприклад, галоген, наприклад, бром тощо, і де R' являє собою замісник, який необхідно

50

ввести, у присутності підходящої основи, такої як, наприклад, K_2CO_3 , $NaHCO_3$ або триетиламін, підходящого реактиву фазового переносу, такого як, наприклад, тетра-н-бутиламонійхлорид, підходящого розчинника, такого як, наприклад, ацетонітрил, і необов'язково KI, для збільшення швидкості реакції. На наступній стадії (b) захисну групу видаляють шляхом взаємодії з

підходящою кислотою, такою як, наприклад, трифтороцтова кислота, у присутності підходящого розчинника, такого як, наприклад, метиленхлорид.

Проміжні продукти формули (V-a) можуть бути одержані відповідно до наступної схеми реакції (12):

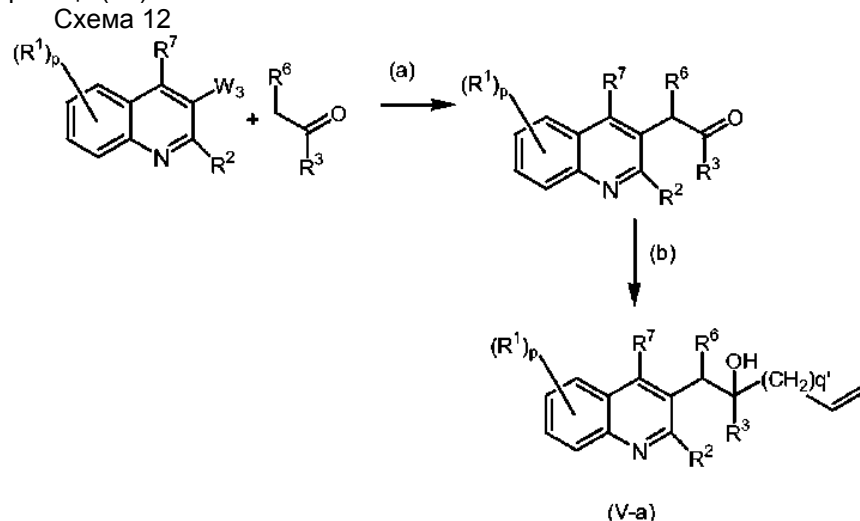
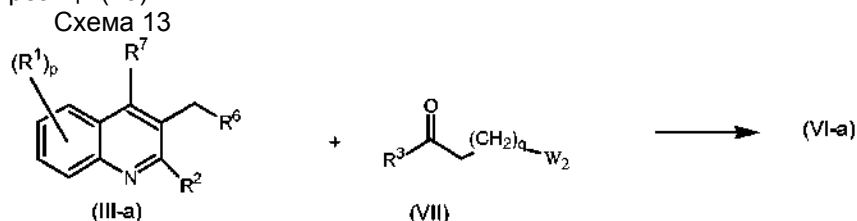


Схема реакції (12) включає стадію взаємодії відповідним чином заміщеного хіноліну, де W_3 являє собою підходящу групу, що відходить, таку як, наприклад, галоген, наприклад бром, з відповідним чином заміщеним дезоксибензоїном у присутності підходящого каталізатора, такого як, наприклад, діацетат паладію, підходящого ліганда, такого як, наприклад, X-PHOS, підходящої основи, такої як, наприклад, карбонат цезію, підходящого розчинника, такого як, наприклад, ксилен, у атмосфері N_2 . На наступній стадії (b) продукт, одержаний на стадії (a), піддають взаємодії з підходящими реактивами Грін'єра, наприклад, $CH_2=CH-(CH_2)_q-Mg-Br$, такими як, наприклад, бромід алілмагнію, у підходящому розчиннику, такому як, наприклад, тетрагідрофуран. У такий спосіб можуть бути одержані проміжні продукти формули (V-b).

Проміжні продукти формули (VI-a) можуть бути одержані відповідно до наступної схеми реакції (13):



На схемі реакції (13) проміжний продукт формули (III-a) піддають взаємодії із проміжним продуктом формули (VII), для його синтезу зроблене посилання на схеми 6, 7 й 8, у присутності $n-BuLi$ у підходящому розчиннику, такому як, наприклад, тетрагідрофуран, і підходящій основі, такий як, наприклад, діізопропіламін. Перемішування може збільшити швидкість реакції. Реакцію можна здійснювати загальноприйнятим способом при температурі, що знаходиться в діапазоні від -20 до -70 $^{\circ}C$. У такий спосіб можуть бути одержані проміжні продукти формули (VI-b).

Наступні приклади ілюструють даний винахід, але, не обмежуючи його.

Експериментальна частина

Для деяких сполук або проміжних продуктів абсолютну стереохімічну конфігурацію стереогенного атома вуглецю(ів) в них або конфігурацію при подвійному зв'язку експериментально не визначали. У таких випадках стереохімічно ізомерну форму, яку виділяли першою, позначали як "A" і другу – як "B", без додаткового посилання на фактичну стереохімічну конфігурацію. Однак зазначені "A" й "B" ізомерні форми може однозначно охарактеризувати фахівець у даній галузі, використовуючи відомі в даній галузі методи, такі як,

наприклад, ЯМР. Передбачають, що в межах знань фахівця у даній галузі зможе визначити найбільш підходящий спосіб визначення фактичної стереохімічної конфігурації.

У випадку, якщо "А" й "В" являють собою стереоізомерні суміші, зокрема, суміші енантіомерів, їх можна додатково розділити, відповідно до чого відповідні перші виділені фракції позначають "А1", відповідно "В1", й другі – як "А2", відповідно "В2", без додаткового посилання на фактичну стереохімічну конфігурацію. Однак зазначені ізомерні форми "А1", "А2" й "В1", "В2", зокрема, зазначені енантіомерні форми "А1", "А2" й "В1", "В2", зможе однозначно охарактеризувати фахівець у даній галузі, використовуючи відомі в даній галузі методи, такі як, наприклад, дифракція рентгенівських променів. Якщо суміш 4 енантіомерів прямо розділяють на 4 окремих енантіомера (без проміжної стадії поділу спочатку на два діастереоізомера), перший одержаний енантіомер позначають як "А", другий енантіомер – як "В", третій енантіомер – як "С" і четвертий енантіомер – як "D".

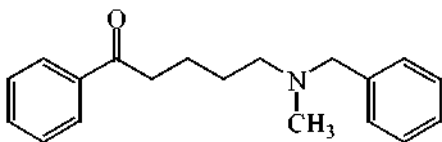
У деяких випадках, коли кінцева сполука або проміжний продукт, позначений як конкретний діастереоізомер або енантіомер, перетворюють в іншу кінцеву сполуку/проміжний продукт, останній може успадковувати позначення для діастереоізомера (А, В) або енантіомера (А1, А2, В1, В2) від першого.

У даному описі "ТГФ" означає тетрагідрофуран, "DCE" означає дихлоретан, "DIPEA" означає N-етил-N-(1-метилетил)-2-пропанамін, "DIPE" означає диізопропіловий ефір, "DCM" означає дихлорметан, "ДМФА" означає N, N-диметилформамід й "SFC" означає суперкритичну рідинну хроматографію.

А. Одержання проміжних сполук

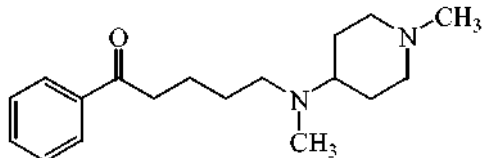
Приклад А1

а-1. Одержання проміжного продукту 1



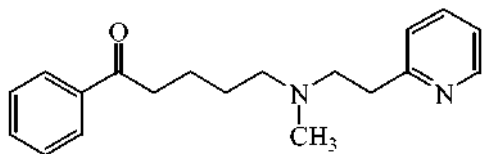
5-хлор-1-феніл-1-пентанон (1,50 г, 0,00762 моль), N-метилбензолметанамін (1,96 мл, 0,015 моль; [103-67-3]) і K_2CO_3 (3,16 г, 0,023 моль) змішували в колбі. Додавали CH_3CN (22,86 мл) і реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 48 годин. Потім K_2CO_3 видаляли фільтруванням. Продукт очищали флеш-хроматографією (елюент: н-гексан/ $EtOAc$ 5/1). Фракції продукту збирали й розчинник випарювали. Вихід: 1,79 г проміжного продукту 1 (83 %; жовта олія).

а-2. Одержання проміжного продукту 9



5-хлор-1-феніл-1-пентанон (1,02 г, 0,0052 моль, [942-93-8]), 1-метил-4-(N-метиламіно)піперидин (1,33 г, 0,01 моль, [73579-08-5]) і K_2CO_3 (2,15 г, 0,015 моль) змішували з CH_3CN (15 мл) і нагрівали до 80°C протягом 48 годин. Потім K_2CO_3 видаляли фільтруванням і неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (елюент: $CH_2Cl_2/MeOH$ 10:1). Необхідні фракції збирали й розчинник випарювали. Вихід: 0,48 г проміжного продукту 9 (32 %).

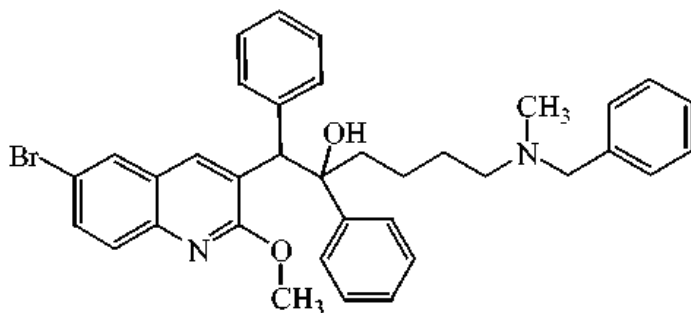
а-3. Одержання проміжного продукту 10



5-хлор-1-феніл-1-пентанон (1,5 г, 0,00762 моль), дигідрохлорид N-метил-2-піридинетанаміну (3,19 г, 0,015 моль) і K_2CO_3 (3,16 г, 0,023 моль) змішували в CH_3CN (22,88 мл) і реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом вихідних при 80°C. Потім K_2CO_3 видаляли фільтруванням і продукт очищали флеш-хроматографією (елюент: н-гексан/ $EtOAc$; вихідний 5/1,

продукт при 1/1). Вихід: 1,77 г проміжного продукту 10 (78 %).

б. Одержання проміжного продукту 2 й 3



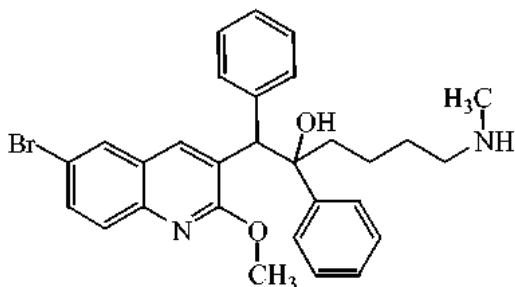
Проміжний продукт 2 (діастереоізомер А)

Проміжний продукт 3 (діастереоізомер В)

5

Диізопропіламін літію ([4111-54-0]) (3,81 мл 2,0М розчину в суміші ТГФ/гептан; 0,00763 моль) розчиняли в ТГФ (25,44 мл; сухий) і охолоджували на бані з льодом при -70 °С. 6-бром-2-метокси-3-(фенілметил)хінолін (проміжна сполука 3 (приклад А3) в WO2004/011436) (2,09 г, 0,00636 моль) по краплях додавали у виді розчину в ТГФ (19,08 мл; сухий) і суміш перемішували протягом 2 годин при -70 °С. Потім проміжний продукт 1 (1,79 г, 0,00636 моль) по краплях додавали у виді розчину в ТГФ (19,08 мл; сухий) і реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при -70 °С. Потім при -70 °С додавали H₂O (гасіння), з наступним додаванням EtOAc. Шари розділяли й органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили (MgSO₄), фільтрували й розчинник випарювали, з одержанням жовтої олії. Залишок очищали флеш-хроматографією (елюент: н-гексан/EtOAc). Необхідні фракції збирали й розчинник випарювали. Вихід: 0,381 г проміжного продукту 2 (діастереоізомер А) і 0,166 г проміжного продукту 3 (діастереоізомер В).

с. Одержання проміжного продукту 4



Проміжний продукт 4 (діастереізомер А)

Проміжний продукт 5 (діастереізомер В)

20

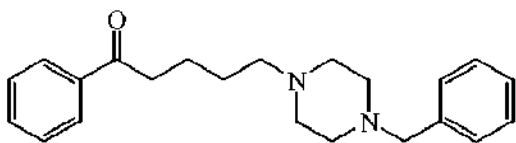
1-хлоретиловий ефір карбонохлоридної кислоти (0,001 моль) додавали до розчину проміжного продукту 2 (0,0009 моль) в DCE (10 мл). Суміш перемішували при 80 °С протягом 1 години й потім розчинник випарювали досуха. Залишок поглинали CH₃OH (10 мл). Суміш перемішували при 80 °С протягом 1 години й потім розчинник випарювали. Залишок (0,7 г) очищали колонковою хроматографією на Kromasil (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,5 до 85/15/1,5; 5 мкм). Очищені фракції збирали й розчинник випарювали. Вихід: 0,21 г проміжного продукту 4 (45 %) (т.п.: 121 °С).

Проміжний продукт 5 одержували, відповідно до аналогічного протоколу, як для проміжного продукту 4, але виходячи із проміжного продукту 3. Вихід: 0,31 г проміжного продукту 4 (52 %) (т.п.: 203 °С).

Приклад А2

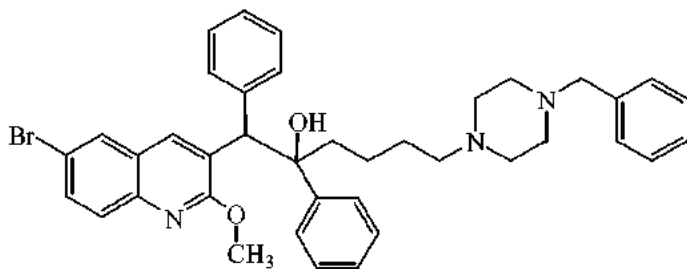
а. Одержання проміжного продукту 6

30



Суміш 5-хлор-1-феніл-1-пентанону (0,0102 моль), 1-(фенілметил)піперазину (0,0122 моль) і K_2CO_3 (0,0122 моль) в CH_3CN (40 мл) перемішували при $80^\circ C$ протягом 18 годин. Потім суміш виливали в H_2O , екстрагували 1,5н. HCl , підлугувували при $5^\circ C$ за допомогою 3н. $NaOH$ й екстрагували діетиловим ефіром. Органічний шар промивали насиченим водним розчином $NaCl$, сушили ($MgSO_4$), фільтрували й розчинник випарювали. Вихід: 2,6 г проміжного продукту 6 (78 %).

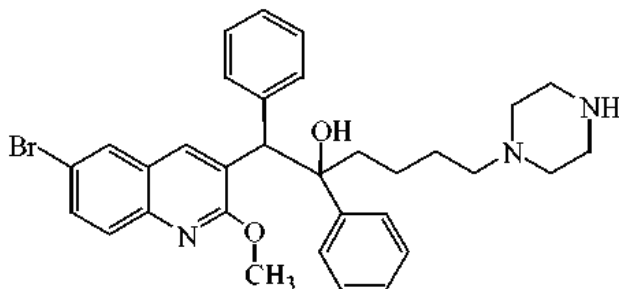
b. Одержання проміжного продукту 7



Проміжний продукт 7 (діастереізомер А)

$n-BuLi$ (0,0036 моль; 2,3 мл 1,6М розчину в гексані) по краплях додавали при $-20^\circ C$ до розчину гідрохлориду діізопропіламіну (0,0036 моль; [819-79-4]) у ТГФ (8 мл) у атмосфері N_2 . Суміш перемішували при $-20^\circ C$ протягом 20 хвилин і потім охолоджували до $-70^\circ C$. Додавали розчин 6-бром-2-метокси-3-(фенілметил)хіноліну (проміжна сполука 3 (приклад А3) в WO2004/011436) (0,003 моль) у ТГФ (10 мл). Суміш перемішували при $-70^\circ C$ протягом 1 години. Додавали розчин проміжного продукту 6 (0,003 моль) у ТГФ (10 мл). Суміш перемішували при $-70^\circ C$ протягом 2 годин. Додавали H_2O . Суміш екстрагували $EtOAc$. Органічний шар промивали насиченим водним розчином $NaCl$, сушили ($MgSO_4$), фільтрували й розчинник випарювали. Залишок (5,5 г) очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 98/2/0,1, потім циклогексан/ $EtOAc/NH_4OH$ 65/35/0,2; 15-40 мкм). Збирали чотири фракції. Розчинник із фракції необхідного продукту випарювали. Вихід: 0,18 г проміжного продукту 7 (діастереізомер А). (Також виділяли форму діастереоізомера В за даною методикою, але його не використовували в даному контексті).

c. Одержання проміжного продукту 8

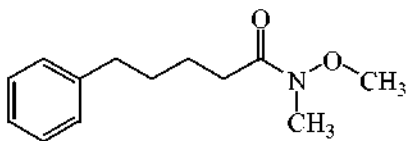


Проміжний продукт 8 (діастереізомер А)

1-хлоретилловий ефір карбонохлоридної кислоти (0,0004 моль) по краплях додавали до розчину проміжного продукту 7 (0,0004 моль) в DCE (3 мл). Суміш перемішували при $80^\circ C$ протягом 1 години й потім розчинник випарювали досуха. Залишок поглинали CH_3OH (10 мл). Суміш перемішували при $50^\circ C$ протягом 30 хвилин. Розчинник знову випарювали й залишок (0,29 г) очищали колонковою хроматографією на кромасилі (елюент: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 96/4/0,4 до 88/12/1,2; 3,5 мкм). Очищені фракції збирали й розчинник випарювали. Вихід: 0,096 г проміжного продукту 8 (36 %; діастереізомер А).

Приклад А3

а. Одержання проміжного продукту 16

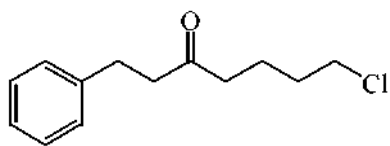


5

N, N'-карбонілдіімідазол (0,102 моль) додавали порціями при 5°C до розчину бензолпентанової кислоти (0,068 моль) в DCM (10 мл). Суміш перемішували при 5°C протягом 1 години. Гідрохлорид N-метоксиметанаміну (0,102 моль) додавали порціями. Суміш доводили до кімнатної температури, перемішували протягом вихідних, виливали в 1н. HCl й екстрагували CH₂Cl₂. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂; 15-40 мкм). Очищені фракції збирали й розчинник випарювали. Вихід: 9,66 г проміжного продукту 16 (65 %).

10

b-1. Одержання проміжного продукту 11



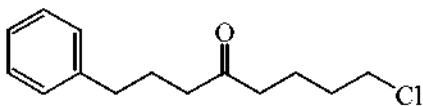
15

Декілька крапель 1-бром-4-хлорбутану додавали до розчину Mg (0,071 моль) у діетиловому ефірі (10 мл) в атмосфері N₂. Суміш перемішували й кип'ятили зі зворотним холодильником. Розчин 1-бром-4-хлорбутану (0,071 моль) у діетиловому ефірі (20 мл) додавали по краплях. Суміш перемішували протягом 15 хвилин, потім охолоджували до 5°C. Додавали розчин N-метокси-N-метилбензолпропанаміду (0,0595 моль) у ТГФ (35 мл). Суміш перемішували при 5°C протягом 2 годин і потім перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш виливали в NH₄Cl і продукт екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO₄), фільтрували й розчинник випарювали. Вихід: 13,2 г проміжного продукту 11.

20

25

b-2. Одержання проміжного продукту 14

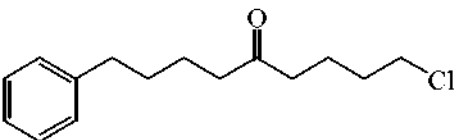


30

35

Декілька крапель 1-бром-4-хлорбутану при кімнатній температурі додавали до розчину Mg (0,0697 моль) у діетиловому ефірі (12 мл). Суміш перемішували протягом 30 хвилин. Додавали розчин 1-бром-4-хлорбутану (0,0697 моль) у діетиловому ефірі (35 мл). Суміш перемішували й кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин, потім охолоджували до 0°C. По краплях додавали розчин N-метокси-N-метилбензолбутанаміду (0,0465 моль; [177756-65-9]) у ТГФ (35 мл). Суміш перемішували протягом 15 хвилин, потім перемішували при 50°C протягом 4 годин і виливали в NH₄Cl й EtOAc. Органічний шар промивали насиченим водним розчином NaCl, сушили (MgSO₄), фільтрували й розчинник випарювали. Вихід: 11,2 г проміжного продукту 14 (100 %).

b-3. Одержання проміжного продукту 17



40

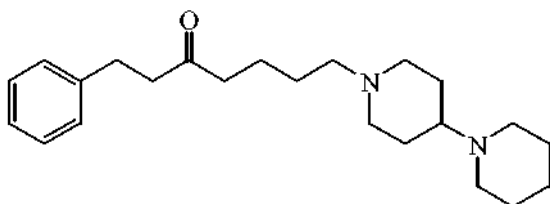
45

Декілька крапель 1-бром-4-хлорбутану додавали до розчину Mg (0,065 моль) у ТГФ (10 мл) у атмосфері N₂. Суміш перемішували й кип'ятили зі зворотним холодильником. Додавали розчин 1-бром-4-хлорбутану (0,065 моль) у діетиловому ефірі (15 мл) і ТГФ (15 мл). Суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім охолоджували до 5°C. Додавали розчин проміжного продукту 16 (0,0437 моль) у ТГФ (30 мл). Суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім перемішували при 55°C протягом 3 годин, доводили до кімнатної температури, виливали в

NH_4Cl й екстрагували EtOAc три рази. Органічний шар промивали насиченим водним розчином NaCl , сушили (MgSO_4), фільтрували й розчинник випарювали. Вихід: 11 г проміжного продукту 17 (100 %).

с-1. Одержання проміжного продукту 12

5

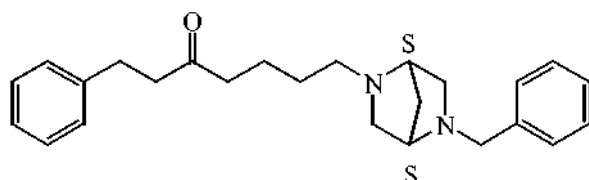


Суміш проміжного продукту 11 (0,082 моль), 1,4'-біпіперидину (0,082 моль) і K_2CO_3 (0,09 моль) в CH_3CN (180 мл) перемішували протягом ночі при 80°C . Потім суміш доводили до кімнатної температури й виливали в H_2O . Додавали діетиловий ефір. Суміш підкисляли 1н. HCl . Водний шар підлгоували 3н. NaOH й екстрагували діетиловим ефіром. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4), фільтрували й розчинник випарювали. Вихід: 8 г проміжного продукту 12 (28 %).

10

с-2. Одержання проміжного продукту 13

15

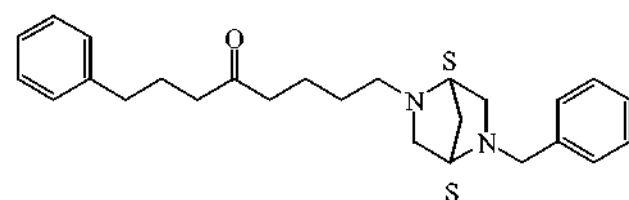


Суміш проміжного продукту 11 (0,0089 моль), дигідроброміду 2-(фенілметил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептани, (1S, 4S) (0,0089 моль) і K_2CO_3 (0,0267 моль) в CH_3CN (23 мл) перемішували при 80°C протягом 48 годин, потім доводили до кімнатної температури й виливали в H_2O . Органічний шар підкисляли 1н. HCl . Водний шар підлгоували 3н. NaOH й екстрагували діетиловим ефіром. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4), фільтрували й розчинник випарювали. Вихід: 1,23 г проміжного продукту 13.

20

с-3. Одержання проміжного продукту 15

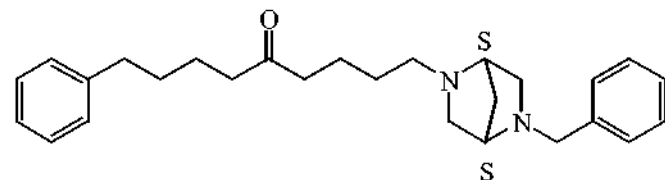
25



Проміжний продукт 15 одержували відповідно до методики, описаної для проміжного продукту 13 (A3.C-2), але виходячи із проміжного продукту 14. Вихід: проміжний продукт 15.

30

с-4. Одержання проміжного продукту 18



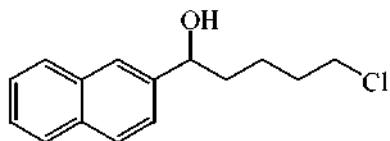
Суміш проміжного продукту 17 (0,0059 моль), дигідроброміду 2-(фенілметил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептану (1S, 4S) (0,0059 моль) і K_2CO_3 (0,0179 моль) в CH_3CN (15 мл) перемішували при 80°C протягом 48 годин, потім доводили до кімнатної температури, виливали в H_2O , екстрагували діетиловим ефіром і підкисляли 3н. HCl . Водний шар підлгоували концентрованим NaOH й екстрагували діетиловим ефіром. Органічний шар промивали насиченим водним розчином NaCl , сушили (MgSO_4), фільтрували й розчинник випарювали.

35

Вихід: 1,967 г проміжного продукту 18 (81 %).

Приклад A4

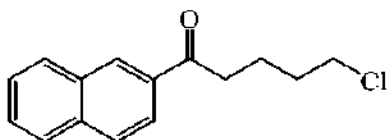
а. Одержання проміжного продукту 19



5

Розчин 1-бром-4-хлорбутану (22,25 мл, 0,19 моль) у діетиловому ефірі (100 мл) по краплях додавали (в атмосфері N_2) до суспензії активованої стружки Mg (4,67 г, 0,19 моль) у діетиловому ефірі (100 мл). Також додавали небагато кристалів йоду. Температура в колбі збільшувалася, і жовтогарячий колір змінювався на білий. Як тільки закінчували додавання 1-бром-4-хлорбутану, реакційну суміш охолоджували на бані з льодом й 2-нафталінкарбоксальдегідом (20,00 г, 0,13 моль) по краплях додавали у виді розчину в ТГФ (200 мл, сухий). Реакційну суміш перемішували на бані з льодом протягом 4 годин. Потім суміш гасили 1н. NH_4Cl . Розділяли обидві фази. Органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили ($MgSO_4$), фільтрували й розчинник випарювали. Залишок очищали флеш-хроматографією (елюент: н-гексан/ $EtOAc$ 20:1). Необхідні фракції збирали й розчинник випарювали, з одержанням проміжного продукту 19.

б. Одержання проміжного продукту 20

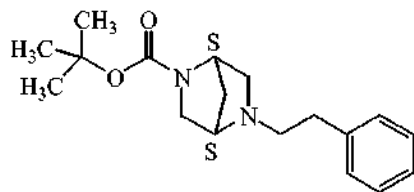


20

Проміжний продукт 19 (9,97 г, 0,04 моль) розчиняли в CH_2Cl_2 (120 мл) і колбу охолоджували на бані з льодом. Додавали MnO_2 (34,85 г, 0,40 моль), реакційну суміш перемішували на бані з льодом протягом 1 години й потім протягом ночі при кімнатній температурі. На наступний ранок додавали додаткову кількість MnO_2 (10 еквівалентів) і вдень знову додавали додаткову кількість MnO_2 (10 еквівалентів). Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім MnO_2 видаляли фільтруванням через целіт. Продукт очищали флеш-хроматографією (елюент: н-гексан/ $EtOAc$ 40:1). Вихід: 6,91 г проміжного продукту 20 (70 %).

с-1. Одержання проміжного продукту 22

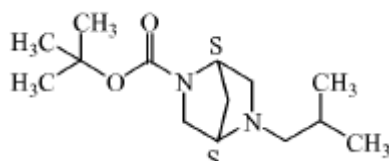
30



Суміш 1,1-диметилетилового ефіру (1S, 4S)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбонової кислоти (0,2 г, 0,001 моль), (2-брометил)бензолу (0,224 г, 0,0012 моль), K_2CO_3 (0,279 г, 0,002 моль), KI (0,167 г, 0,001 моль) і N, N,N-трибутил-1-бутанамонійхлориду (0,02 г) в CH_3CN (5 мл) нагрівали протягом ночі при $80^\circ C$. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури, осад відфільтровували й промивали $EtOAc$. Органічні фази промивали насиченим розчином солі, сушили ($MgSO_4$), фільтрували й розчинник випарювали. Продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (елюент: CH_2Cl_2/CH_3OH від 50/1 до 40/1). Фракції продукту збирали й розчинник випарювали. Залишок сушили (вакуум, кімнатна температура). Вихід: 0,23 г проміжного продукту 22 (блід-жовта олія; 74 %).

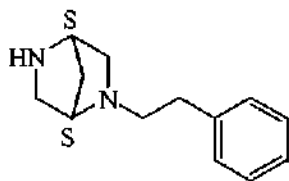
35

40



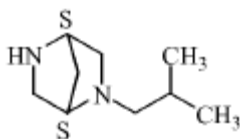
Проміжний продукт 55 одержували відповідно до аналогічного протоколу для проміжного продукту 22, але виходячи з 1-бром-2-метилпропану

замість (2-брометил)бензолу. Вихід: 65 % (безбарвна олія).
с-2. Одержання проміжного продукту 23



5

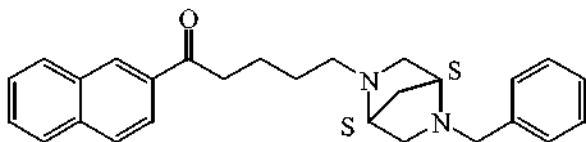
Проміжний продукт 22 (1 г, 0,0033 моль) розчиняли в CH_2Cl_2 (10 мл) і розчин охолоджували до 0°C . Потім трифтороцтову кислоту (7,54 г, 0,0066 моль) по краплях додавали при 0°C . Після того як завершували додавання, реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури й перемішували протягом 2 годин. Розчинник випарювали й осад сушили. Продукт одержували у
10 виді безбарвної олії та його використовували на наступній стадії без додаткового очищення. Вихід: проміжний продукт 23.



Проміжний продукт 54 одержували згідно аналогічному протоколу для проміжного продукту 23, але виходячи із проміжного продукту 55. Проміжний продукт 54 одержували у виді коричневої олії й використовували як такий на наступній стадії реакції.

15

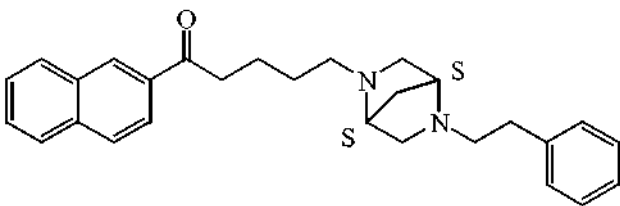
d-2. Одержання проміжного продукту 21



20

Суміш проміжного продукту 20 (0,00571 моль), дигідроброміду (1S, 4S) 2-(фенілметил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептану (0,00571 моль) і K_2CO_3 (0,0171 моль) в CH_3CN (150 мл) перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали у воду й екстрагували діетиловим ефіром. Органічний шар екстрагували 1н. HCl . Одержаний водний шар підлгоували 3н. NaOH й екстрагували діетиловим ефіром. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим розчином солі,
25 сушили (MgSO_4), фільтрували й розчинник випарювали. Вихід: 1,7 г проміжного продукту 21 (75 %).

d-2. Одержання проміжного продукту 24

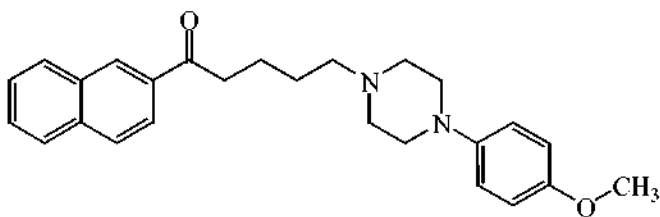


30

Проміжний продукт 23 (0,669 г, 0,0033 моль) розчиняли в CH_3CN (10 мл). Проміжний продукт 20 (0,98 г, 0,004 моль), K_2CO_3 (1,14 г, 0,0083 моль), KI (0,55 г, 0,0033 моль) і N, N,N-трибутил-1-бутанамонійхлорид (0,067 г, 10 % мас./мас.) додавали у розчин і суміш перемішували при 80°C протягом 15 годин. Потім K_2CO_3 відфільтровували й промивали EtOAc . Органічні фази поєднували й промивали насиченим розчином солі, сушили (MgSO_4), фільтрували й розчинник випарювали. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$; від 50/1 до 40/1 до 30/1 до 20/1 до 10/1). Фракції продукту збирали й розчинник випарювали. Залишок сушили (вакуум, кімнатна температура), одержуючи 0,8 г проміжного продукту 24 (блідозелений; вихід продукту: 59 % за дві стадії).

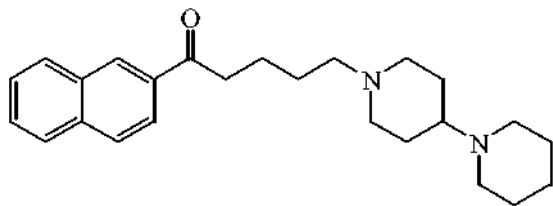
40

d-3. Одержання проміжного продукту 25



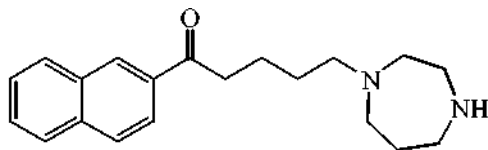
Суміш проміжного продукту 20 (0,5 г, 0,00202 моль), 1-(4-метоксифеніл)піперазину (0,00405 моль) і K_2CO_3 (0,84 г, 0,00608 моль) в CH_3CN (6,06 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником при 80°C протягом 2 днів. Потім неорганічні солі видаляли фільтруванням й очищення проводили флеш-хроматографією (елюент: н-гексан/ $EtOAc$; первинні умови: 5/1, продукт при 1/1). Фракції продукту збирали й розчинник випарювали. Вихід: 0,5 г проміжного продукту 25 (61 %).

d-4. Одержання проміжного продукту 26

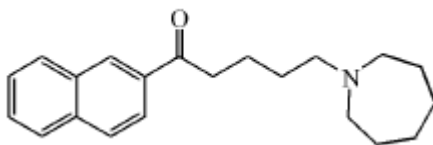


Проміжний продукт 26 одержували відповідно до методики для проміжного продукту 21 (A4.d-1), виходячи з 1,4'-біпіперидину й проміжного продукту 20. Вихід: 0,92 г проміжного продукту 26 (30 %).

d-5. Одержання проміжного продукту 33

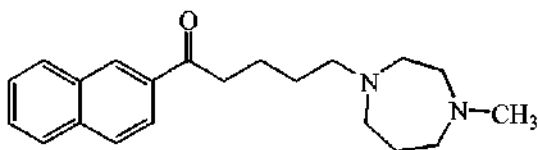


Суміш проміжного продукту 20 (5 г, 0,02 моль), гомопіперазину (0,06 моль) і K_2CO_3 (0,06 моль) в CH_3CN (60 мл) перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 18 годин, потім охолоджували до кімнатної температури й виливали у воду. Органічний шар екстрагували $EtOAc$ і сушили ($MgSO_4$), фільтрували й розчинник випарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 97/3/0,1, 15-40 мкм, 90 г). Очищені фракції збирали й розчинник випарювали. Вихід: 2,3 г проміжного продукту 33 (37 %).



Проміжний продукт 53 одержували, відповідно до аналогічного протоколу, як для проміжного продукту 33, але починаючи з гексагідро-1H-азепіну замість гомопіперазину. Неочищену сполуку очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 93/7/0,6). Вихід: 81 %.

d-6. Одержання проміжного продукту 34

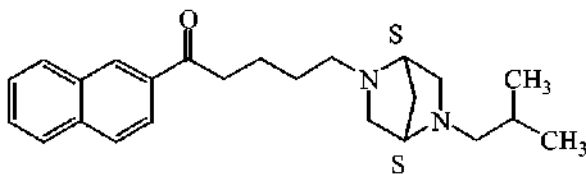


Суміш проміжного продукту 20 (1,00 г, 0,00405 моль), 1-метилгомопіперазину (1,01 мл, 0,0081 моль) і K_2CO_3 (1,68 г, 0,0081 моль) в CH_3CN (12,16 мл) кип'ятили зі зворотним

холодильником при 80°C протягом вихідних. Неорганічні солі видаляли фільтруванням і неочищені продукти очищали флеш-хроматографією (елюент: н-гексан/EtOAc). Необхідні фракції збирали й розчинник випарювали. Вихід: 0,26 г проміжного продукту 34 (20 %).

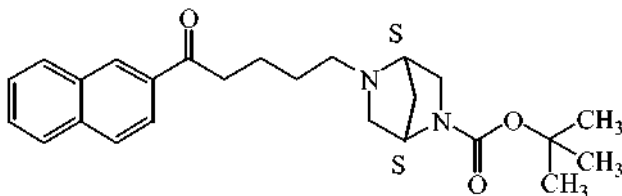
d-7. Одержання проміжного продукту 44

5



Суміш проміжного продукту 54 ((1S, 4S)-2-(2-метилпропіл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан) (0,49 г, 0,0032 моль), проміжного продукту 20 (0,95 г, 0,0038 моль), K₂CO₃ (1,1 г, 0,008 моль), KI (0,53 г, 0,0032 моль) і N, N,N-трибутил-1-бутанамонійхлориду (0,049 г) в CH₃CN (5 мл) нагрівали протягом 15 годин при 80°C. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури, осад відфільтровували й промивали EtOAc. Органічні фази промивали насиченим розчином солі, сушили (MgSO₄), фільтрували й розчинник випарювали. Продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH від 50/1 до 40/1 до 30/1 до 20/1 до 10/1). Необхідні фракції збирали й розчинник випарювали. Залишок сушили (вакуум, кімнатна температура). Вихід: 1,04 г проміжного продукту 44 (безбарвна олія; 87 %).

d-8. Одержання проміжного продукту 45

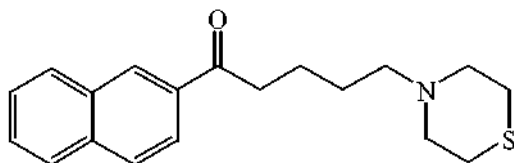


20

Суміш 1,1-диметилетилового ефіру (1S, 4S) 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбонової кислоти (1 г, 0,0050 моль), проміжного продукту 20 (1,49 г, 0,0060 моль), K₂CO₃ (1,38 г, 0,01 моль), KI (0,83 г, 0,005 моль) і N, N,N-трибутил-1-бутанамонійхлориду (0,1 г) в CH₃CN (15 мл) нагрівали протягом 15 годин при 80°C. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури, осад відфільтровували й промивали EtOAc. Органічні фази промивали насиченим розчином солі, сушили (MgSO₄), фільтрували й розчинник випарювали. Продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH від 50/1 до 20/1). Необхідні фракції збирали й розчинник випарювали. Залишок сушили (вакуум, кімнатна температура). Вихід: 1,62 г проміжного продукту 45 (безбарвна олія; 79 %).

30

d-9. Одержання проміжного продукту 49

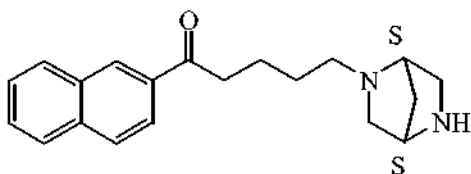


35

Проміжний продукт 20 (5 г, 20,26 ммоль) і тіоморфолін (10,5 г, 101,2 ммоль) перемішували при 100°C протягом 2 годин. Суміш розбавляли H₂O й екстрагували CH₂Cl₂. Органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили (MgSO₄), фільтрували й розчинник випарювали. Неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелі (15-40 мкм/90 г/елюент: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH від 97/3/0,1 до 95/5/0,5). Необхідні фракції збирали й розчинник випарювали, з одержанням 6,1 г залишку, який кристалізували з DIPE. Вихід: 5,8 г проміжного продукту 49 (91 %; т.п.: 68 °C).

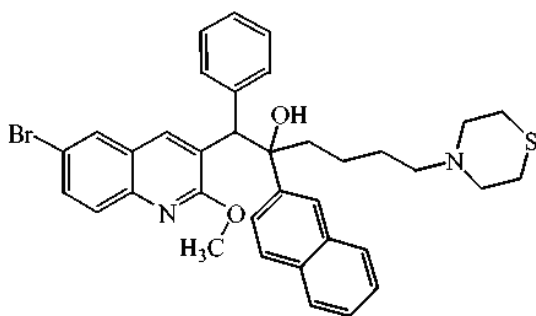
40

e. Одержання проміжного продукту 46



Проміжний продукт 45 (0,83 г, 0,002 моль) розчиняли в CH_2Cl_2 (10 мл) і суміш охолоджували до 0°C . Потім трифтороцтову кислоту (3,1 мл, 0,041 моль) по краплях додавали при 0°C . Після того, як закінчували додавання, реакційній суміші давали можливість нагрітися до кімнатної температури й перемішували протягом 2 годин. Розчинник випарювали й залишок сушили у вакуумі при кімнатній температурі. Залишок розчиняли в ТГФ і додавали K_2CO_3 . Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин, потім K_2CO_3 відфільтровували й промивали ТГФ. Розчинник випарювали й залишок сушили у вакуумі при кімнатній температурі. Вихід: 0,627 г проміжного продукту 46 (100 %). Продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

f. Одержання проміжних продуктів 51 й 52



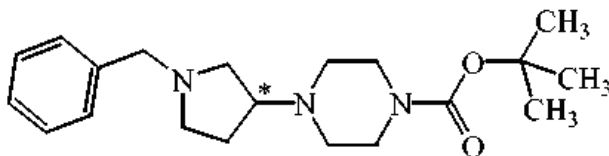
Проміжний продукт 51 (діастереізомер А)

Проміжний продукт 52 (діастереізомер В)

$n\text{-BuLi}$ (6,9 мл 1,6М розчину в гексанах; 0,011 моль) додавали при -20°C до розчину дізопропіламіну (1,5 мл, 0,011 моль) у ТГФ (10 мл) у атмосфері N_2 . Суміш перемішували при -20°C протягом 30 хвилин. Розчин 6-бром-2-метокси-3-(фенілметил)хіноліну [654655-69-3] (проміжна сполука з WO 2004/011436) (1,5 г, 0,0044 моль) у ТГФ (10 мл) по краплях додавали при -70°C . Суміш перемішували при -70°C протягом 1 години. Розчин проміжного продукту 49 (1,8 г, 0,0054 моль) в ТГФ (10 мл) додавали при -70°C . Суміш перемішували при -70°C протягом 1 години, виливали в H_2O й екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили (MgSO_4), фільтрували й розчинник випарювали. Залишок двічі очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: циклогексан/EtOAc 90/10; 400 г, 15-40 мкм). Збирали дві різні фракції й розчинник випарювали. Залишок першої фракції (0,8 г) кристалізували з DIPE/ CH_3CN , відфільтровували й сушили, з одержанням 141 мг проміжного продукту 51 (діастереізомер А, т.п.: 164°C). Залишок другої фракції (0,40 г) кристалізували з DIPE/ CH_3CN , відфільтровували й сушили, з одержанням 141 мг проміжного продукту 52 (діастереізомер В, т.п.: 207°C).

Приклад А5

а. Одержання проміжних продуктів 27 й 28

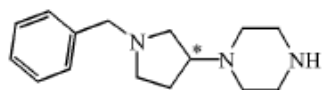


Проміжний продукт 27 (R-конфігурація при*)

Проміжний продукт 28 (S-конфігурація при*)

Суміш 1,1-диметилетилового ефіру 1-піперазинкарбонової кислоти (0,25 моль) і 1-(фенілметил)-3-піролідінону (0,25 моль) в CH_3OH (400 мл) гідрогенізували при 50°C протягом 18 годин з Pd/C 10 % (5 г) як каталізатор у присутності розчину тіофену (3 мл). Після поглинання

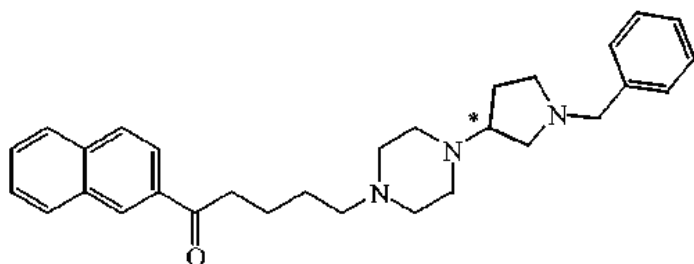
- H_2 (1 еквівалент) каталізатор відфільтровували й фільтрат випарювали. Залишок кристалізували з гексану, одержаний осад відфільтровували й сушили. Дану фракцію розділяли на два енантіомери за допомогою хірального поділу (Chiralpak AD; елюент: CH_3OH). Дві фракції продукту збирали й розчинник випарювали. Вихід фракції 1:30 г проміжного продукту 27 (R).
- 5 Вихід фракції 2:26 г проміжного продукту 28 (S).
- b. Одержання проміжного продукту 29 й 30



Проміжний продукт 29 (R-конфігурація при*)

Проміжний продукт 30 (S-конфігурація при*)

- 10 Суміш проміжного продукту 27 (0,0868 моль), $HCl/2$ -пропанолу (85 мл) і CH_3OH (350 мл) перемішували й кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 години, потім реакційну суміш охолоджували. Осад відфільтровували й поглинали H_2O . Суміш підлюговували 50 % розчином $NaOH$ й екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, сушили ($MgSO_4$), фільтрували й розчинник випарювали. Вихід: 16,5 г проміжного продукту 29 (78 %, R).
- 15 Проміжний продукт 30 одержували відповідно до методики для проміжного продукту 29 (A5.b), але виходячи із проміжного продукту 28. Вихід: проміжний продукт 30 (78 %, S).
- c. Одержання проміжного продукту 31 й 32



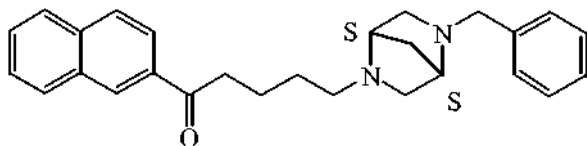
Проміжний продукт 31 (R-конфігурація при*)

Проміжний продукт 32 (S-конфігурація при*)

- 20 Суміш проміжного продукту 20 (0,004 моль), проміжного продукту 29 (0,0044 моль) і K_2CO_3 (0,01 моль) в CH_3CN (20 мл) перемішували при $80^\circ C$ протягом 18 годин, потім охолоджували до кімнатної температури, виливали в H_2O й екстрагували $EtOAc$. Органічний шар екстрагували 1н. HCl , підлюговували 3н. $NaOH$ при $0^\circ C$ й екстрагували діетиловим ефіром. Органічний шар промивали H_2O , потім насиченим водним розчином $NaCl$, сушили ($MgSO_4$), фільтрували й розчинник випарювали. Вихід: 0,7 г проміжного продукту 31 (38 %, R).
- 25 Проміжний продукт 32 одержували відповідно до методики для проміжного продукту 31 (A5.c), але починаючи із проміжного продукту 30. Вихід: 44 % (S)

Приклад A6

- 30 a. Одержання проміжного продукту 35

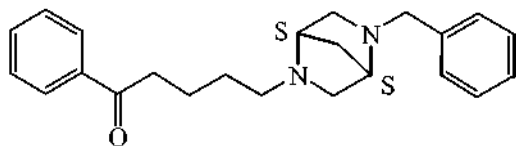


- 35 Гідробромід (1S, 4S)-2-(фенілметил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептану (1:2) (CAS [116258-17-4]) (4,00 г, 0,011 моль) і K_2CO_3 (4,56 г, 0,033 моль) змішували з CH_3CN (19 мл) і суміш перемішували протягом 5 хвилин при кімнатній температурі. Потім додавали проміжний продукт 20 (1,56 г, 0,00634 моль) і реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 48 годин при $80^\circ C$. Потім K_2CO_3 видаляли фільтруванням і продукт очищали флеш-хроматографією (елюент: $CH_2Cl_2/MeOH$ 30/1). Необхідні фракції збирали й розчинник

випарювали. Вихід: 2,17 г проміжного продукту 35 (86 %; S, S).

Приклад A7

а. Одержання проміжного продукту 36

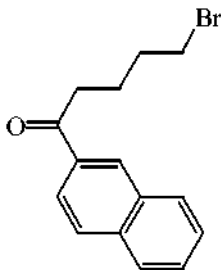


5

Гідробромід (1S, 4S)-2-(фенілметил)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептану, (1:2) (0,45 г, 0,00128 моль) і K_2CO_3 (0,266 г, 0,00193 моль) змішували в CH_3CN (2,00 мл) і суміш перемішували протягом 5 хвилин. Додавали 5-хлор-1-феніл-1-пентанон (0,14 г, 0,00071 моль) і реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 48 годин при $80^\circ C$. Потім K_2CO_3 видаляли фільтруванням і продукт очищали флеш-хроматографією (елюент: $CH_2Cl_2/MeOH$ вихідний при 20/1 і продукт при 10/1). Необхідні фракції збирали й розчинник випарювали. Вихід: 0,24 г проміжного продукту 36 (кількісний вихід продукту).

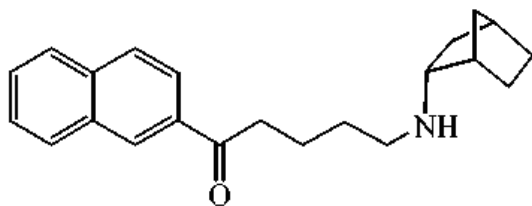
Приклад A8

а. Одержання проміжного продукту 37



Розчин 2-бромнафталіну (4,141 г; 0,02 моль) у ТГФ (20 мл) повільно додавали до Mg (0,583 г; 0,024 моль), активованого I_2 , і реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Даний розчин при кімнатній температурі повільно додавали до розчину 5-бромпентаноїлхлориду (4,38 г; 0,022 моль) у ТГФ (25 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин, потім виливали на лід і воду та нейтралізували Na_2CO_3 . Водний розчин двічі екстрагували CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 і розчинник випарювали досуха. Неочищений продукт кристалізували в Et_2O , осад відфільтровували й сушили. Вихід: 3 г проміжного продукту 37 (52 %).

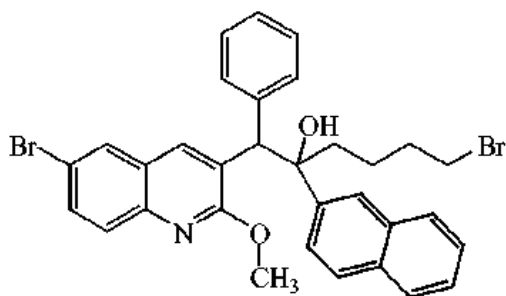
б-1. Одержання проміжного продукту 38



Проміжний продукт 38 (ендоізомер)

Суміш проміжного продукту 37 (1 г; 0,003 моль), гідрохлориду 2-норборнанаміну (0,9 г; 0,006 г) і карбонату калію (1,24 г; 0,009 моль) в ацетонітрилі (15 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2,5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, тверду фазу відфільтровували й промивали CH_2Cl_2 . Органічний розчин випарювали досуха. Неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/ Et_2O/Et_3N від 1,5/3,5/0 до 1/4/0,04). Необхідні фракції збирали й розчинник випарювали. Вихід: 0,7 г проміжного продукту 38 (72 %; ендоізомер). (Передбачають, що ендо- або екзоізомерія для кільцевих систем із внутрішнім містком відома фахівцям в даній галузі).

б-2. Одержання проміжного продукту 48

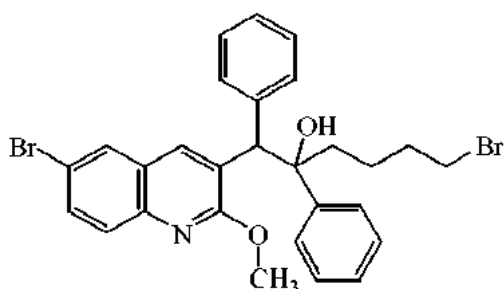


Проміжний продукт 48 (суміш діастереоізомерів)

Діізопропіламін літію (0,5 мл 2,0М розчину в суміші ТГФ/гептани; 0,00103 моль) повільно додавали до розчину 6-бром-2-метокси-3-(фенілметил)хіноліну (проміжна сполука 3 (приклад А3) з WO2004/011436) (0,33 г, 0,00103 моль) у ТГФ (3 мл; сухий) при -78°C в атмосфері Ar. Суміш перемішували протягом 30 хвилин при -78°C. Потім по краплях додавали проміжний продукт 37 (0,20 г, 0,00068 моль) у виді розчину в ТГФ (3 мл; сухий) і реакційну суміш перемішували протягом 1 години при -70°C. Потім додавали H₂O (гасіння) при -70°C, з наступним додаванням EtOAc. Шари розділяли й органічний шар промивали насиченим розчином солі та сушили (MgSO₄), фільтрували й розчинник випарювали. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/Et₃N 5:0,1). Необхідні фракції збирали й розчинник випарювали. Вихід: 0,2 г проміжного продукту 48 (суміш діастереоізомерів; 47 %).

Приклад А9

а. Одержання проміжного продукту 39

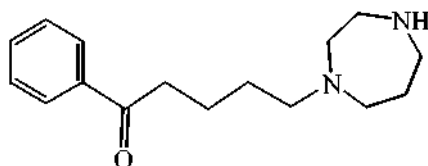


Проміжний продукт 39 (суміш діастереоізомерів)

ТГФ (2 мл) і 5-бром-1-феніл-1-пентанон (0,100 г, 0,00042 моль) додавали до безводного хлориду церію при кімнатній температурі. Білу суспензію перемішували доти, доки не утвориться гелеподібна суміш. 6-бром-2-метокси-3-(фенілметил)хінолін (проміжна сполука 3 (приклад А3) з WO2004/011436) (0,20 г, 0,00063 моль) розчиняли в 5 мл ТГФ і реакційну суміш охолоджували до -78°C. Потім додавали діізопропіламін літію (0,3 мл 2,0М розчину в суміші ТГФ/гептани; 0,00063 моль). Після перемішування протягом 30 хвилин при -78°C, перший розчин кетону із хлоридом церію повільно додавали й реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 15 хвилин. Потім суміш гідролізували водою, фільтрували через шар целіту й екстрагували CH₂Cl₂. Органічний шар сушили (Na₂SO₄), фільтрували й розчинник випарювали досуха, одержуючи неочищений проміжний продукт 39 (суміш діастереоізомерів), який використовували як такий на наступній стадії реакції.

Приклад А10

а. Одержання проміжного продукту 40

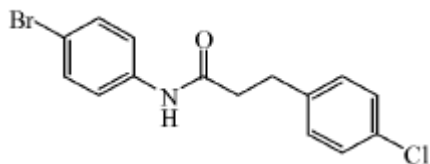


В герметизованій посудині суміш 5-хлор-1-феніл-1-пентанону (1,2 г, 0,006 моль), гексагідро-

1,4-діазепіну (2,4 г, 0,024 моль) і карбонату калію (4,1 г) в CH_3CN (15 мл) перемішували протягом ночі при 90°C , потім виливали в H_2O й екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар промивали насиченим водним розчином NaCl , сушили (MgSO_4), фільтрували й розчинник випарювали, з одержанням проміжного продукту 40 (71 %).

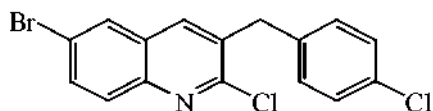
5 Приклад A11

a. Одержання проміжного продукту 41



10 4-хлорбензолпропанілхлорид (0,466 моль) повільно додають при 5°C до розчину 4-бромбензоламін (0,388 моль) в Et_3N (70 мл) і CH_2Cl_2 (700 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали H_2O . Осад відфільтровували, промивали H_2O і сушили. Залишок перекристалізовували з діетилового ефіру. Осад відфільтровували й сушили. Вихід: 110 г проміжного продукту 41 (83 %) (т.п.: 194°C).

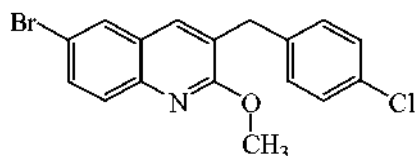
15 b. Одержання проміжного продукту 42



20 POCl_3 (192,6 мл) повільно додавали при 5°C до ДМФА (35,4 мл). Додавали проміжний продукт 41 (одержаний згідно A11.a) (0,296 моль). Суміш перемішували при 80°C протягом 12 годин, повільно виливали на лід й екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4), фільтрували й розчинник випарювали. Продукт використовували без додаткової очистки. Вихід: 150 г проміжного продукту 42.

c. Одержання проміжного продукту 43

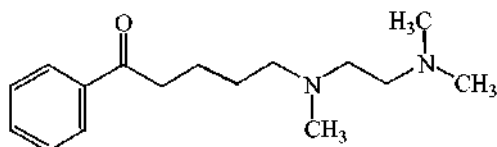
25



30 Суміш проміжного продукту 42 (одержаного згідно A11.b) (0,409 моль) у розчині 30 % CH_3ONa в CH_3OH (300 мл) і CH_3OH (300 мл) перемішували й кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 15 годин. Суміш виливали на лід й екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4), фільтрували й розчинник випарювали. Залишок (150 г) очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: циклогексан/ CH_2Cl_2 90/10; 35-70 мкм). Очищені фракції збирали й розчинник випарювали. Залишок кристалізували з діетилового ефіру. Осад відфільтровували й сушили. Вихід: 27 г проміжного продукту 43 (18 %) (т.п.: 100°C).

35 Приклад A12

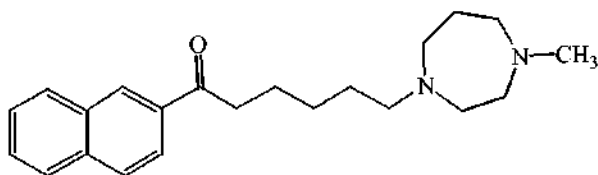
a. Одержання проміжного продукту 47



40 Суміш 5-хлор-1-феніл-1-пентанону (1,12 г, 0,0057 моль), N1,N1,N2-триметил-1,2-етандіаміну (2,0 г, 0,011 моль) і K_2CO_3 (2,36 г, 0,017 моль) у ДМФА (30 мл) перемішували при 80°C протягом 48 годин. K_2CO_3 відфільтровували й розчинник випарювали. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 30/1). Вихід: 0,40 г проміжного продукту 47 (27 %).

Приклад А13

а. Одержання проміжного продукту 50



5

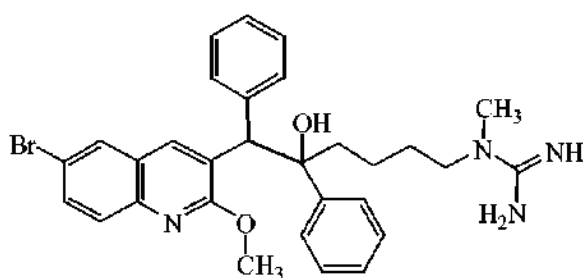
Проміжний продукт 50 одержували відповідно до методики, описаної для проміжного продукту 21 (приклад А4.d-1), але виходячи з 6-хлор-1-(2-нафталініл)-1-гексанону (одержаного відповідно до методики з WO2007/000435) замість проміжного продукту 20 і гексагідро-1-метил-1,4-діазепіну. Вихід: 3,5 г проміжного продукту 50 (55 %).

10

В. Одержання кінцевих сполук

Приклад В1

Одержання сполуки 1 й 2



Сполука 1 (діастереізомер А)

Сполука 2 (діастереізомер В)

15

Моногідрохлорид 1Н-піразол-1-карбоксиміду (0,0005 моль) (Е+Z) додавали до суміші проміжного продукту 4 (0,0002 моль) і DIPEA (0,0005 моль) у ДМФА (2 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Додавали H₂O. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали H₂O, потім насиченим водним розчином NaCl, сушили (MgSO₄), фільтрували й розчинник випарювали. Залишок кристалізували з діетилового ефіру. Осад відфільтровували й сушили. Вихід: 0,019 г сполуки 1 (12 %; діастереоізомер А).

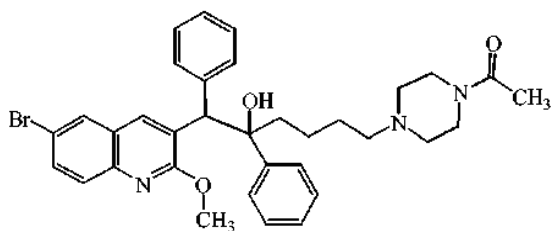
20

Сполуку 2 одержували відповідно до аналогічного протоколу, як сполуку 1, але виходячи із проміжного продукту 5. Залишок кристалізували із суміші діетиловий ефір/DIPE. Вихід: 0,027 г сполуки 2 (17 %; діастереоізомер В).

25

Приклад В2

Одержання сполуки 3



Сполука 3 (діастереізомер А)

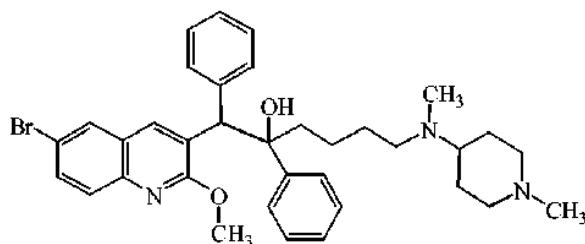
30

Суміш проміжного продукту 8 (0,0001 моль), ацетилхлориду (0,0001 моль) і Et₃N (0,0001 моль) в DCM (3 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Додавали H₂O. Суміш екстрагували CH₂Cl₂. Органічний шар промивали насиченим водним розчином NaCl, сушили (MgSO₄), фільтрували й розчинник випарювали. Залишок (0,08 г) очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98/2/0,2 до 93/7/0,7; 5 мкм). Очищені фракції збирали й розчинник випарювали. Вихід: 0,033 г сполуки 3 (41 %; діастереоізомер А).

35

Приклад В3

а. Одержання сполуки 4 й 5

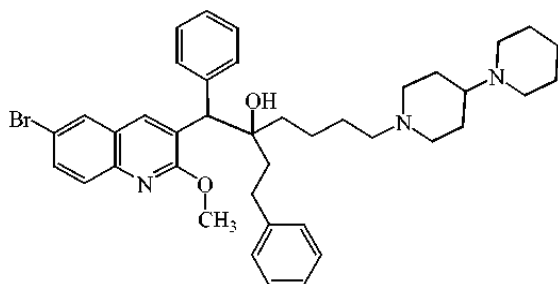


Сполука 4 (діастереізомер А)
Сполука 5 (діастереізомер В)

- 5 Диізопропіламін літію ([4111-54-0]) (1,00 мл 2,0М розчину в суміші ТГФ/гептан; 0,002 моль) розчиняли в ТГФ (6,65 мл; сухий) і охолоджували на бані з льодом при -70°C . 6-бром-2-метокси-3-(фенілметил)хінолін (проміжна сполука 3 (приклад А3) з WO2004/011436) (0,55 г, 0,00166 моль; [654655-69-3]) додавали по краплях у виді розчину в ТГФ (5,00 мл; сухий) і суміш перемішували протягом 2 годин при -70°C . Потім проміжний продукт 9 (0,48 г, 0,00166 моль) по
- 10 краплях додавали у виді розчину в ТГФ (5,00 мл; сухий) і реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при -70°C . Потім додавали H_2O (гасіння) при -70°C , з наступним додаванням EtOAc. Шари розділяли й органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили (MgSO_4), фільтрували й розчинник випарювали. Залишок очищали флеш-хроматографією (елюент: $\text{DCM}/\text{CH}_3\text{OH}$ 50:1). Необхідні фракції збирали й розчинник випарювали. Неочищений
- 15 залишок (суміш діастереоізомерів) очищали до діастереоізомерів колонковою хроматографією (нормальна фаза, Кромасил Si 10 мкм, елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 95/5/0,5). Необхідні фракції збирали й розчинник випарювали. Вихід: 0,025 г сполуки 4 (діастереоізомер А, 2,6 %) і 0,023 г сполуки 5 (діастереоізомер В, 2,5 %).

b. Одержання сполуки 10 й 11

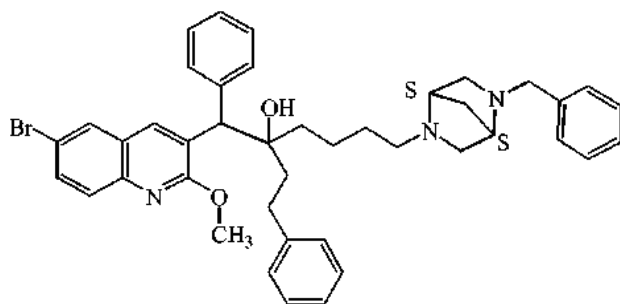
20



Сполука 10 (діастереізомер А)
Сполука 11 (діастереізомер В)

- н-BuLi (0,007 моль, 4,4 мл 1,6М розчину в гексані) по краплях додавали при -20°C до розчину диізопропіламіну (0,007 моль) у ТГФ (12 мл) у атмосфері N_2 . Суміш перемішували протягом 20
- 25 хвилин, потім охолоджували до -70°C . Додавали розчин 6-бром-2-метокси-3-(фенілметил)хіноліну (проміжна сполука 3 (приклад А3) з WO2004/011436) (0,0058 моль) у ТГФ (20 мл). Суміш перемішували при -70°C протягом 90 хвилин. Додавали розчин проміжного продукту 12 (0,007 моль) у ТГФ (25 мл). Суміш перемішували при -70°C протягом 3 годин. H_2O додавали при -30°C . Суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4), фільтрували й розчинник випарювали. Залишок (1,09 г) очищали колонковою
- 30 хроматографією на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,1; 15-40 мкм) і потім на Кромасилі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,3 до 88/12/1,2; 5 мкм). Дві фракції збирали й розчинник випарювали. Вихід: 0,42 г фракції 1 й 0,23 г фракції 2. Фракцію 1 кристалізували із суміші DIPE/діетиловий ефір. Осад відфільтровували й сушили. Вихід: 0,31 г сполуки 10 (8 %;
- 35 діастереоізомер А). Фракцію 2 кристалізували з DIPE. Осад відфільтровували й сушили. Вихід: 0,195 г сполуки 11 (5 %) (т.п.: 164°C ; діастереоізомер В).

с. Одержання сполуки 12 й 13

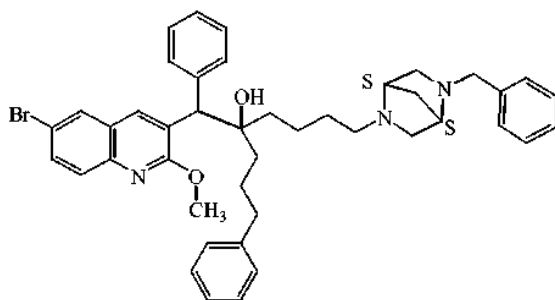


Сполука 12 (діастереізомер А)

Сполука 13 (діастереізомер В)

н-BuLi (0,0033 моль, 2,1 мл 1,6М розчину в гексані) по краплях додавали при -20°C до розчину діізопропіламіну (0,0033 моль) у ТГФ (5 мл) у атмосфері N₂. Суміш перемішували протягом 20 хвилин, потім охолоджували до -70°C. Додавали розчин 6-бром-2-метокси-3-
 5 (фенілметил)хіноліну (проміжна сполука 3 (приклад А3) з WO2004/011436) (0,0027 моль) у ТГФ (9 мл). Суміш перемішували при -70°C протягом 90 хвилин. Додавали розчин проміжного продукту 13 (0,0033 моль) у ТГФ (12 мл). Суміш перемішували при -70°C протягом 90 хвилин, потім виливали на лід при -30°C. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO₄),
 10 фільтрували й розчинник випарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,1; 15-40 мкм). Дві фракції збирали й розчинник випарювали. Вихід: 0,16 г фракції 1 й 0,1 г фракції 2. Фракцію 2 очищали суперкритичною рідинною хроматографією (елюент: CO₂/CH₃OH/ізопропіламін 88/12/0,5). Очищені фракції збирали й розчинник випарювали. Залишок кристалізували з DIPE. Осад відфільтровували й сушили. Вихід: 0,145 г сполуки 12 (7,6 %; діастереізомер А) і 0,057 г сполуки 13 (3,1 %; діастереізомер В).

d. Одержання сполуки 14 й 15

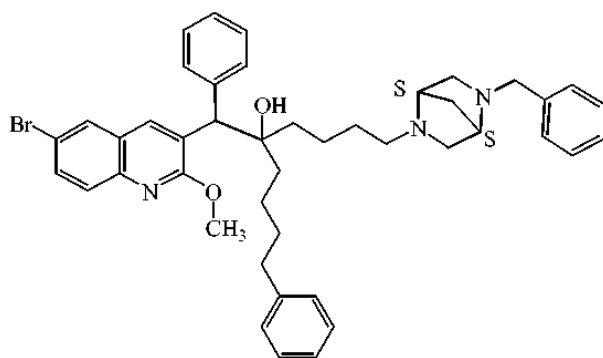


Сполука 14 (діастереізомер А)

Сполука 15 (діастереізомер В)

Сполуку 14 і сполуку 15 одержували відповідно до методики для сполуки 12 й 13 (В3.с), але виходячи із проміжного продукту 15. Методика виділення продукту реакції відрізнялася, а саме, після колонкової хроматографії на силікагелі одержували лише 1 фракцію й дану фракцію очищали на колонці Sunfire™ Cl 8 від Waters (5 мкм 19 × 150 мм) із швидкістю потоку 20 мл/хв.
 25 Дві рухливі фази (рухлива фаза А: 100 % ацетонітрил; рухлива фаза В: 100 % 63 мМ гідрокарбонат амонію рН=8 (в ультрачистій воді)) використовували для просування умов градієнта від 90 % А, 10 % В до 100 % А через 14 хвилин, і повторно врівноважували з первинними умовами протягом 6 хвилин. Дві фракції збирали й розчинник випарювали. Обидва залишки кристалізували з DIPE. Осади відфільтровували й сушили. Вихід: 0,139 г сполуки 14
 30 (6,6 %). Вихід: 0,06 г сполуки 15 (2,9 %).

e. Одержання сполуки 16 й 17

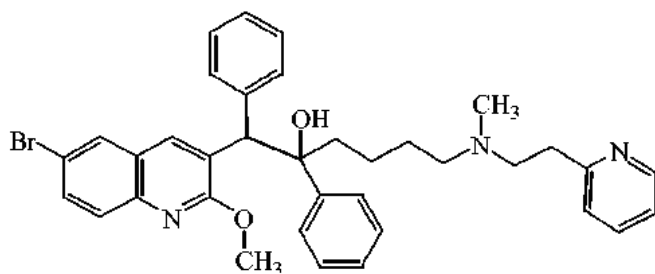


Сполука 16 (діастереізомер А)
Сполука 17 (діастереізомер В)

н-BuLi (0,0024 моль, 1,54 мл 1,6М розчину в гексані) по краплях додавали при -20°C до розчину діізопропіламіну (0,0024 моль) у ТГФ (4,8 мл) у атмосфері N₂. Суміш перемішували протягом 20 хвилин, потім охолоджували до -70°C. Додавали розчин 6-бром-2-метокси-3-(фенілметил)хіноліну (проміжна сполука 3 (приклад А3) з WO2004/011436) (0,002 моль) у ТГФ (6,8 мл). Суміш перемішували при -70°C протягом 90 хвилин. Додавали розчин проміжного продукту 18 (0,0024 моль) у ТГФ (10 мл). Суміш перемішували протягом 90 хвилин, доводили до -20°C, виливали в H₂O й екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали насиченим водним розчином NaCl, сушили (MgSO₄), фільтрували й розчинник випарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,1; 15-40 мкм). Очищені фракції збирали й розчинник випарювали. Залишок (0,473 г; суміш діастереізомерів) додатково очищали хроматографією зі зворотною фазою на колонці Sunfire™ C18 від Waters (5 мкм I9 × 150 мм) зі швидкістю потоку 20 мл/хв. Дві рухомі фази (рухома фаза А: 100 % метанол; рухома фаза В: 100 % 63 мМ гідрокарбонат амонію рН=8 (в ультрачистій воді)) використовували для проходження умов градієнта від 90 % А, 10 % В до 100 % А через 14 хвилин і повторно врівноважували з первинними умовами протягом 6 хвилин. Збирали дві фракції й розчинник випарювали. Обидва залишки кристалізували з DIPE. Вихід: 0,134 г сполуки 16 (8,9 %; фракція 1; діастереізомер А) і 0,1 г сполуки 17 (6,6 %; фракція 3; діастереізомер В).

Приклад В4

Одержання сполуки 6, 7, 8 й 9



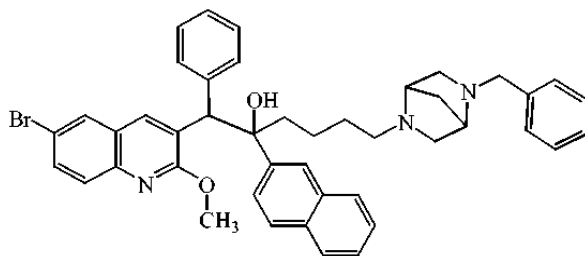
Сполука 6 (D)
Сполука 7 (C)
Сполука 8 (A)
Сполука 9 (B)

Діізопропіламін літію ([4111-54-0]) (3,03 мл 2,0М розчину в суміші ТГФ/гептани; 0,00607 моль) розчиняли в ТГФ (20,24 мл; сухий) і охолоджували до -70°C. 6-бром-2-метокси-3-(фенілметил)хінолін (проміжна сполука 3 (приклад А3) з WO2004/011436) (1,66 г, 0,00506 моль) по краплях додавали у виді розчину в ТГФ (15,18 мл; сухий) і суміш перемішували протягом 2 годин при -70°C. Потім проміжний продукт 10 (1,50 г, 0,00506 моль) по краплях додавали у виді розчину в ТГФ (15,18 мл; сухий) і реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при -70°C. Потім додавали H₂O (гасіння) при -70°C, з наступним додаванням EtOAc. Шари розділяли й органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили (MgSO₄), фільтрували й розчинник випарювали, з одержанням жовтої олії. Залишок очищали флеш-хроматографією. Необхідні фракції збирали й розчинник випарювали. Вихід: 0,41 г неочищеного залишку (суміш діастереізомерів). Частину даної суміші діастереізомерів розділяли на їх енантіомери суперкритичною рідинною хроматографією (SFC) на колонці Chiralpak AD-H (20 × 250 мм)

(градієнт елюента: CO_2 /(2-пропанол з 0,1 % ізопропіламіном) від 90/10 до 60/40 через 18,75 хвилин, 60/40 підтримували протягом 4,5 хвилин; потік 50 мл/хв; нагрівач колонки при 40°C; тиск у форсунці: 100 бар). 4 фракції продукту збирали й розчинник випарювали. Вихід: 0,053 г сполуки 8 (А; фракція 1), 0,051 г сполуки 9 (В, фракція 2), 0,077 г сполуки 7 (С, фракція 3) і 0,082 г сполуки 6 (D, фракція 4).

Приклад В5

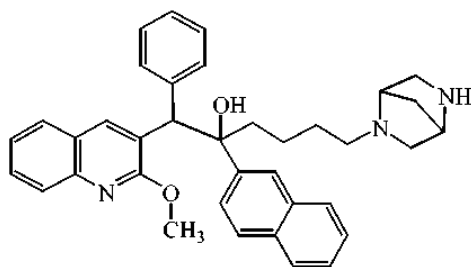
а. Одержання сполуки 20, 21, 22 й 23



Сполука 20 (діастереізомер А)
Сполука 21 (діастереізомер В)
Сполука 22 (В1)
Сполука 23 (В2)

n-BuLi (0,00465 моль, 2,9 мл 1,6М розчину в гексані) по краплях додавали при -20°C до розчину діізопропіламіну (0,00465 моль) у ТГФ (10 мл) у атмосфері N_2 . Суміш перемішували при -20°C протягом 20 хвилин, потім охолоджували до -70°C. Додавали розчин 6-бром-2-метокси-3-(фенілметил)хіноліну (проміжна сполука 3 (приклад А3) з WO2004/011436) (0,00388 моль) у ТГФ (13 мл). Суміш перемішували при -70°C протягом 1 години. Додавали розчин проміжного продукту 21 (0,00427 моль) у ТГФ (17 мл). Суміш перемішували при -70°C протягом 2 годин, потім додавали воду. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим розчином солі, сушили над MgSO_4 , фільтрували й розчинник випарювали. Залишок (3,3 г) очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0,1; 15-40 мкм). Збирали дві фракції й розчинник випарювали. Вихід: 0,45 г сполуки 20 (діастереізомер А, 16 %, фракція 1) і 0,7 г сполуки 21 (діастереізомер В, 25 %, фракція 2). Для одержання відповідних енантіомерів, діастереізомер В очищали хіральною хроматографією (суперкритичною рідинною хроматографією) на силікагелі (chiralpack AD-H, CO_2/MeOH : 65/35). Збирали дві фракції й розчинник випарювали. Залишок фракції 1 кристалізували з DIPE. Осад відфільтровували й сушили. Вихід: 0,13 г сполуки 22 (5 %, енантіомер В1, т.п.: 171 °C). Залишок фракції 2 кристалізували з DIPE. Осад відфільтровували й сушили. Вихід: 0,08 г сполуки 23 (3 %, енантіомер В2, т.п.: 156 °C).

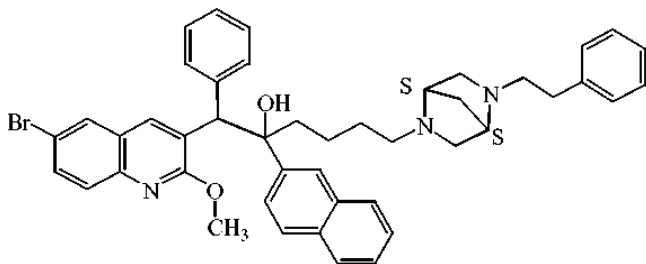
б. Одержання сполуки 18 й 19



Сполука 18 (діастереізомер А)
Сполука 19 (діастереізомер В)

Суміш сполуки 20 (0,0006 моль), форміату амонію (0,0031 моль) і Pd/C 10 % (0,45 г) в CH_3OH (10 мл) перемішували й кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин, потім охолоджували до кімнатної температури й фільтрували через целіт. Целіт промивали CH_2Cl_2 . Додавали H_2O . Органічний шар промивали H_2O і насиченим водним розчином NaCl, сушили (MgSO_4), фільтрували й розчинник випарювали. Залишок (0,16 г) очищали колонковою хроматографією на кромасилі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 90/10/1 до 78/22/2,2; 5 мкм). Очищені фракції збирали й розчинник випарювали. Вихід: 0,085 г сполуки 18 (25 %, діастереізомер А).

Сполуку 19 одержували відповідно до методики для сполуки 18 (B5.b), але починаючи із проміжного продукту 21. Вихід: 53 % (діастереоізомер B)
с. Одержання сполуки 24 й 25

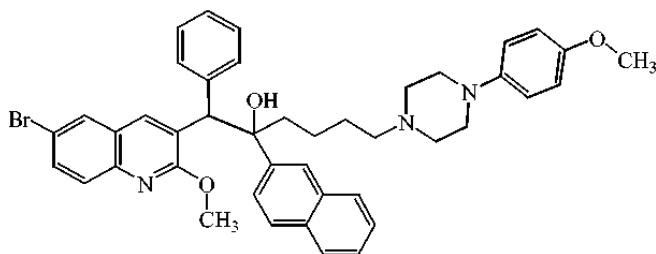


Сполука 24 (діастереоізомер А)
Сполука 25 (діастереоізомер В)

5

Літієву сіль N-(1-метилетил)-2-пропанаміну (1,26 мл 2,0М розчину в суміші ТГФ/гептан; 0,0025 моль) розчиняли в ТГФ (8 мл; сухий) і охолоджували до -70 °С. 6-бром-2-метокси-3-(фенілметил)хінолін (проміжна сполука 3 (приклад А3) з WO2004/011436) (0,636 г, 0,0019 моль) по краплях додавали у виді розчину в ТГФ (6 мл; сухий) і суміш перемішували протягом 2 годин при -70°С. Потім проміжний продукт 24 (0,8 г, 0,0019 моль) по краплях додавали у виді розчину в ТГФ (6 мл) і реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при -70°С. Потім додавали H₂O (гасіння) при -70°С, з наступним додаванням EtOAc. Шари розділяли й органічний шар промивали насиченим розчином солі (2×10 мл), сушили (MgSO₄), фільтрували й розчинник випарювали. Залишок очищали флеш-хроматографією (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH від 50/1 до 40/1 до 30/1 до 20/1 до 10/1). Необхідні фракції збирали й розчинник випарювали. Залишок сушили (вакуум, кімнатна температура). Вихід: 0,244 г блідо-зеленого продукту (17 %). Продукт кристалізували з діетилового ефіру й сушили (вакуум, кімнатна температура). Вихід: 0,142 г суміші діастереоізомерів (10 %). Даний продукт розділяли колонковою хроматографією (нормальна фаза, Кромасил Si 10 мкм, елюент CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH: 95/5/0,5). Фракції кристалізували з DIPE. Вихід: 0,030 г сполуки 24 (діастереоізомер А, піна, 2,1 %) і 0,055 г сполуки 25 (діастереоізомер В, т.п.: 137 °С, 3,9 %).

d. Одержання сполуки 26 й 27



Сполука 26 (діастереоізомер А)
Сполука 27 (діастереоізомер В)

25

Диізопропіламін літію (0,74 мл 2,0М розчину ТГФ/гептан; 0,00149 моль) розчиняли в ТГФ (4,97 мл; сухий) і охолоджували на бані з льодом при -70 °С. 6-бром-2-метокси-3-(фенілметил)хінолін (проміжна сполука 3 (приклад А3) з WO2004/011436) (0,41 г, 0,00124 моль) по краплях додавали у виді розчину в ТГФ (3,72 мл; сухий) і суміш перемішували протягом 2 годин при -70°С. Потім проміжний продукт 25 (0,50 г, 0,00124 моль) по краплях додавали у виді розчину в ТГФ (3,72 мл; сухий) і реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при -70°С. Потім додавали H₂O (гасіння) при -70°С, з наступним додаванням EtOAc. Шари розділяли й органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили (MgSO₄), фільтрували й розчинник випарювали, з одержанням жовтої олії. Залишок очищали флеш-хроматографією (елюент: н-гексан/EtOAc). Необхідні фракції збирали й розчинник випарювали. Вихід: 0,081 г сполуки 26 (діастереоізомер А) і 0,040 г сполуки 27 (діастереоізомер В).

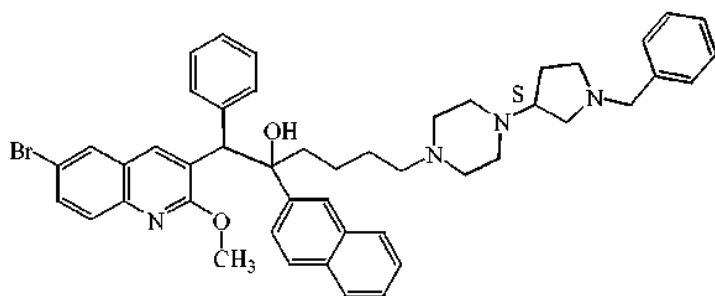
e. Одержання сполуки 28 й 29

f. Одержання сполуки 52 й 53

CC(C)CN1CC2(S)CC3CC(S)CC3CC2N1CCCC(C(O)(C1=CC=CC=C1)C2=CC=CC=C2)C(C3=CC=CC=C3)c4c5c(c6ccccc6n5c4OC)c7cc(Br)ccc7

Диізопропіламін літію (1,9 мл 2,0М розчину в суміші ТГФ/гептани; 0,0028 моль) повільно додавали до розчину 6-бром-2-метокси-3-(фенілметил)хіноліну (проміжна сполука 3 (приклад АЗ) з WO2004/011436) (0,94 г, 0,0028 моль) у ТГФ (8 мл; сухий) при -78°C в атмосфері Ar. Суміш перемішували протягом 2 годин при -78°C. Потім проміжний продукт 44 (1,04 г, 0,0028 моль) по краплях додавали у виді розчину в ТГФ (8 мл; сухий) і реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при -70°C. Потім додавали H₂O (гасіння) при -70°C, з наступним додаванням EtOAc. Шари розділяли й органічний шар промивали насиченим розчином солі та сушили (MgSO₄), фільтрували й розчинник випарювали. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (CH₂Cl₂/MeOH від 50/1 до 10/1). Необхідні фракції збирали, розчинник випарювали й кристалізували з DIPE. Вихід: 0,24 г суміші діастереоізомера А і діастереоізомера В. Дану суміш додатково очищали колонковою хроматографією на кромасилі (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 96/4/0,4). Необхідні фракції збирали й розчинник випарювали. Вихід: 0,076 г сполуки 52 (50/50 суміш діастереоізомера А/В; 3,8 %) і 0,023 г сполуки 53 (діастереоізомер В; 1,2 %).

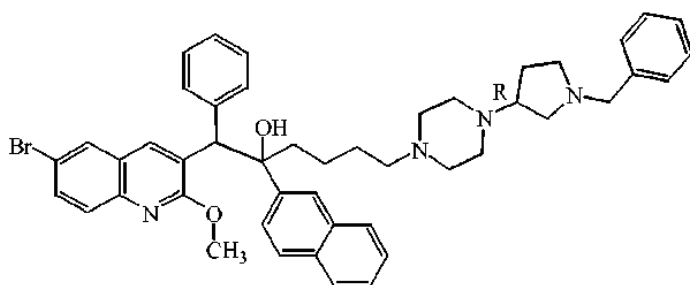
а. Одержання сполуки 30



Сполука 30 (діастереізомер А)
Сполука 30b (діастереізомер В)

н-BuLi (0,0019 моль, 1,2 мл 1,6М розчину в гексані) по краплях додавали при -20°C до розчину діізопропіламіну (0,0019 моль) у ТГФ (4 мл) у атмосфері N₂. Суміш перемішували при -20°C протягом 20 хвилин, потім охолоджували до -70°C. Додавали розчин 6-бром-2-метокси-3-(фенілметил)хіноліну (проміжна сполука 3 (приклад А3) з WO2004/011436) (0,0016 моль) у ТГФ (5 мл). Суміш перемішували при -70°C протягом 1 години. Додавали розчин проміжного продукту 32 (0,0017 моль) у ТГФ (8 мл). Суміш перемішували при -70°C протягом 2 годин. Н₂O додавали при -20°C. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали насиченим водним розчином NaCl, сушили (MgSO₄), фільтрували й розчинник випарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 94/6/0,2 15-40 мкм). Збирали дві фракції й розчинник випарювали. Вихід фракції 1: 0,14 г сполуки 30 (11 %; діастереоізомер А) і 0,2 г неочищеної сполуки 30b. Дану неочищену сполуку 30b кристалізували з DIPE. Осад відфільтровували й сушили. Вихід: 0,12 г сполуки 30b (10 %; т.п.: 150 °C).

b. Одержання сполуки 31 й 32

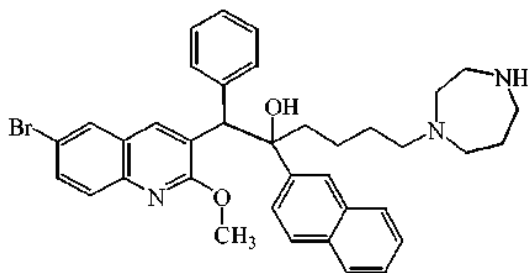


Сполука 31 (діастереізомер А)
Сполука 32 (діастереізомер В)

Сполуку 31 і сполуку 32 одержували відповідно до методики для сполуки 30 (В6.а), але виходячи із проміжного продукту 31. Методика виділення продукту реакції привела до одержання фракції 1: сполука 31 (12 %). Другу фракцію кристалізували з DIPE. Осад відфільтровували й сушили. Вихід: сполука 32 (9 %; діастереоізомер В; т.п.: 150 °C).

Приклад В7

a. Одержання сполуки 33

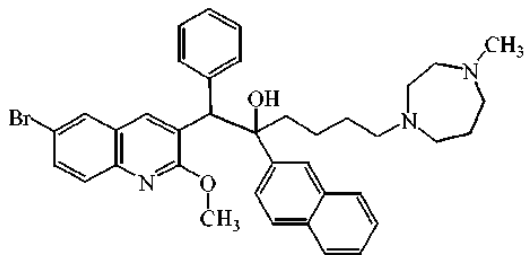


Сполука 33 (діастереізомер В)

н-BuLi (3,8 мл, 0,0061 моль) по краплях додавали при -20°C до розчину діізопропіламіну

(0,86 мл, 0,0061 моль) у ТГФ (4 мл) у атмосфері N_2 . Суміш перемішували при $-20^\circ C$ протягом 20 хвилин і потім охолоджували до $-70^\circ C$. Додавали розчин 6-бром-2-метокси-3-(фенілметил)хіноліну (проміжна сполука 3 (приклад А3) з WO2004/011436) (1 г, 0,00305 моль) у ТГФ (5 мл). Суміш перемішували при $-70^\circ C$ протягом 1 години й потім додавали розчин проміжного продукту 33 (1,22 г, 0,00396 моль) у ТГФ (5 мл). Суміш перемішували при $-70^\circ C$ протягом 90 хвилин. Додавали воду й суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар розділяли, промивали насиченим розчином солі, сушили ($MgSO_4$), фільтрували й розчинник випарювали. Залишок (0,9 г) очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 93/7/0,1; 15-40 мкм, 300 г). Очищені фракції збирали й розчинник випарювали. Залишок кристалізували з DIPE. Вихід: 0,242 г сполуки 33 (діастереоізомер В, 13 %, т.п.: $119^\circ C$).

b. Одержання сполуки 34 й 35

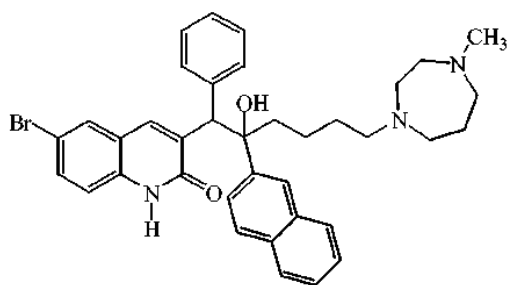


Сполука 34 (діастереізомер А)
 Сполука 34а (А1; вільна основа)
 Сполука 34б (А1; (Е)-2-бутендіова сіль)
 Сполука 34с (А2; вільна основа)
 Сполука 34д (А2; (Е)-2-бутендіова сіль)
 Сполука 35 (діастереізомер В)
 Сполука 35а (В1; вільна основа)
 Сполука 35б (В2; вільна основа)
 Сполука 35с (В2; (Е)-2-бутендіова сіль)

$n-BuLi$ (65,8 мол 1,6М розчину в гексанах, 0,105 моль) додавали при $-20^\circ C$ до розчину дізопропіламіну (14,7 мл, 0,105 моль) у ТГФ (8 мл) у атмосфері N_2 . Суміш перемішували при $-70^\circ C$ протягом 30 хвилин. Розчин 6-бром-2-метокси-3-(фенілметил)хіноліну [654655-69-3] (проміжна сполука 3 з WO 2004/011436) (14 г, 0,042 моль) у ТГФ (10 мл) по краплях додавали при $-70^\circ C$. Суміш перемішували при $-70^\circ C$ протягом 1 години. Розчин проміжного продукту 34 (17,9 г, 0,0553 моль) у ТГФ (10 мл) додавали при $-70^\circ C$. Суміш перемішували при $-70^\circ C$ протягом 1 години, виливали в H_2O й екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали насиченим водним розчином $NaCl$, сушили ($MgSO_4$), фільтрували й розчинник випарювали. Залишок (40 г) очищали колонковою хроматографією на силікагелі ($CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 94/5/1; 15-40 мкм). Необхідні фракції збирали й розчинник випарювали. Вихід: 5 г сполуки 34 (діастереоізомер А; 17 %), 6,8 г сполуки 35 (діастереоізомер В; 36 %). Сполуку 34 очищали SFC (Chiralpak AD-H: $CO_2/EtOH$ /ізопропіламін від 70/30/0,3 до 50/50/0,3). Збирали дві фракції й розчинник випарювали. Вихід: 1,45 г сполуки 34а (фракція 1; вільна основа; енантіомер А1) і 1,5 г сполуки 34с (фракція 2; вільна основа; енантіомер А2). Сполуку 34а розбавляли 2-пропанолом і перетворювали в сіль (Е)-2-бутендіової кислоти, додаючи 1 екв. фумарової кислоти в суміші EtOH/2-пропанон. Осад відфільтровували й сушили. Вихід: 0,802 г сполуки 34б (сіль фумарової кислоти енантіомера А1).

Сполуку 34с розбавляли 2-пропанолом і перетворювали в сіль (Е)-2-бутендіової кислоти, додаючи 1 екв. фумарової кислоти в суміші EtOH/2-пропанон. Осад відфільтровували й сушили. Вихід: 0,822 г сполуки 34д (сіль фумарової кислоти енантіомера А2). Сполуку 35 також очищали SFC (Chiralpak AD-H: $CO_2/CH_3OH/2$ -пропанол/ізопропіламін 70/15/15/0,3). Збирали дві фракції й розчинник випарювали. Вихід: 1 г сполуки 35а (вільна основа; енантіомер В1) і 1,3 г сполуки 35б (вільна основа; енантіомер В2). Сполуку 34с розбавляли сумішшю 2-пропанон/етанол і перетворювали в сіль (Е)-2-бутендіової кислоти, додаючи 1 екв. фумарової кислоти в EtOH. Осад відфільтровували й сушили. Вихід: сполука 35с (сіль фумарової кислоти енантіомера В2).

c. Одержання сполуки 45 й 50

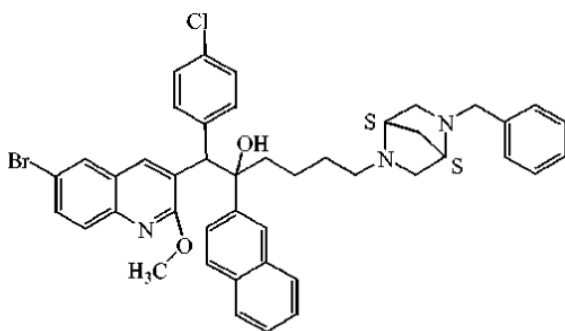


Сполука 50 (діастереізомер А)

Сполука 45 (діастереізомер В)

Суміш сполуки 35 і сполуки 34 (0,375 г; 0,0005 моль) в HCl (10 мл; 3н. розчин) і діоксані (10 мл) перемішували протягом 2 годин при 60°C. Потім суміш підлговували K₂CO₃ (10 %) й екстрагували CH₂Cl₂. Органічний шар промивали H₂O, сушили (MgSO₄), фільтрували й розчинник випарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією на кромасилі (CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 90/10/1; 10 мкм). Необхідні фракції збирали й розчинник випарювали. 0,074 г залишку першої фракції кристалізували з DIPE. Осад відфільтровували й сушили. Вихід: 0,043 г сполуки 50 (діастереізомер А; т.п.: 210°C; вихід продукту 20 %). Збирали фракції діастереізомера В і розчинник випарювали. Вихід: 0,035 г сполуки 45 (діастереізомер В, 10 %).

Приклад В8



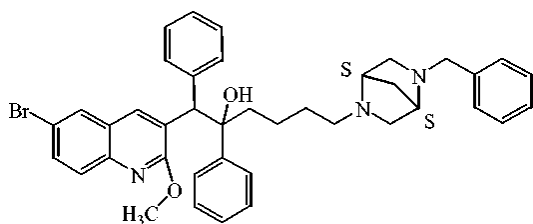
Сполука 36 (діастереізомер А)

Сполука 37 (діастереізомер В)

15

Диізопропіламін літію (2,0М розчин у суміші ТГФ/гептан) (0,78 мл, 0,00156 моль) розчиняли в ТГФ (5,22 мл; сухий) і розчин охолоджували до -70°C. Проміжний продукт 43 (6-бром-3-[(4-хлорфеніл)метил]-2-метоксигінолін) (0,47 г, 0,00130 моль) по краплях додавали у виді розчину в ТГФ (3,91 мл; сухий) і суміш перемішували протягом 2 годин при -70°C. Потім проміжний продукт 35 (0,52 г, 0,00130 моль) додавали по краплях у виді розчину в ТГФ (3,91 мл; сухий) і реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при -70°C. Потім воду додавали до суміші при -70°C (гасіння), з наступним додаванням EtOAc. Шари розділяли й органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили (MgSO₄, безводний), фільтрували й розчинник випарювали. Залишок очищали флеш-хроматографією (елюент: DCM/MeOH 50/1). Необхідні фракції збирали й розчинник випарювали, одержуючи 0,638 г суміші діастереізомера А та діастереізомера В. Даний залишок додатково очищали суперкритичною рідинною хроматографією (SFC) (дифеніловий варіант; 20×150 мм) (градієнт елюента: CO₂/(метанол з 0,5 % ізопропіламіном) 80/20). Нарешті, одержували 0,097 г сполуки 36 (діастереізомер А) і 0,065 г сполуки 37 (діастереізомер В).

30 в. Одержання сполук 48 й 49

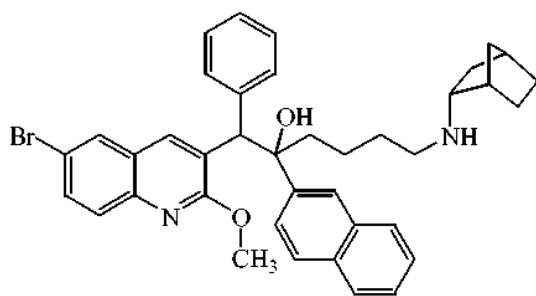


Сполука 48 (діастереоізомер А)
Сполука 49 (діастереоізомер В)

Діізопропіламін літію (2,0М розчин у суміші ТГФ/гептан) (0,41 мл, 0,00082 моль) розчиняли в ТГФ (2,75 мл; сухий) і розчин охолоджували до -70°C . Потім 6-бром-2-метокси-3-(фенілметил)хінолін [654655-69-3] (проміжна сполука 3 з WO 2004/011436) (0,22 г, 0,00069 моль) по краплях додавали у виді розчину в ТГФ (2,07 мл; сухий) і реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при -70°C . Проміжний продукт 36 (0,24 г, 0,00069 моль) додавали по краплях у виді розчину в ТГФ (2,07 мл) і суміш перемішували протягом 3 годин при -70°C . Потім до суміші додавали воду при -70°C (гасіння), з наступним додаванням EtOAc. Шари розділяли й органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили (MgSO_4 , безводний), фільтрували й розчинник випарювали, одержуючи 0,243 г суміші діастереоізомера А та діастереоізомера В. Даний залишок додатково очищали колонковою хроматографією на кромасилі Si 10 мкм (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,5). Необхідні фракції збирали й розчинник випарювали. Вихід: 0,042 г сполуки 48 (діастереоізомер А) і 0,055 г сполуки 49 (діастереоізомер В).

Приклад В9

а. Одержання сполук 38, 39 й 40

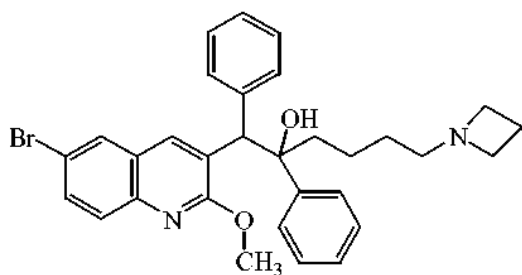


Сполука 38 (діастереоізомер А; ендізомер)
Сполука 39 (В1; ендізомер)
Сполука 40 (В2; ендізомер)

Діізопропіламін літію (1,24 мл 2,0М розчину в суміші ТГФ/гептани; 0,00249 моль) повільно додавали до розчину 6-бром-2-метокси-3-(фенілметил)хіноліну (проміжна сполука 3 (приклад А3) з WO2004/011436) (0,817 г, 0,00249 моль) у ТГФ (13 мл; сухий) при -78°C в атмосфері Ar. Суміш перемішували протягом тридцяти хвилин при -78°C . Потім проміжний продукт 38 (0,4 г, 0,00124 моль) додавали по краплях у виді розчину в ТГФ (5 мл; сухий) і реакційну суміш перемішували протягом 0,5 години при -70°C . Потім H_2O додавали (гасіння) при -70°C , з наступним додаванням CH_2Cl_2 . Шари розділяли й органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували й розчинник випарювали. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (із суміші петролейний ефір/гексан/EtOAc 3,5/0,5/1 до суміші петролейний ефір/гексан/EtOAc/ Et_3N 3,5/0,5/1/0,04). Різні фракції продукту збирали й розчинник випарювали. 1-у фракцію (0,056 г) кристалізували з петролейного ефіру, з одержанням 0,055 г сполуки 38 (діастереоізомер А, ендізомер; 6,9 %). 2-у фракцію (0,080 г) кристалізували з Et_2O , з одержанням 0,021 г сполуки 39 (В1, ендізомер, 2,5 %). 3-ю фракцію (0,120 г) кристалізували з Et_2O , з одержанням 0,028 г сполуки 40 (В2, ендізомер, 3,4 %).

Приклад В10

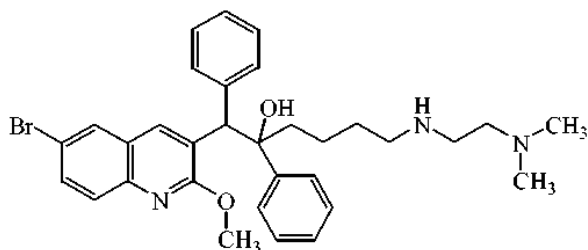
а. Одержання сполук 41 й 42



Сполука 41 (діастереоізомер В)
Сполука 42 (діастереоізомер А)

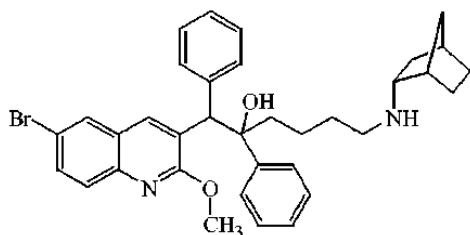
Суміш проміжного продукту 39 (0,204 г; 0,00035 моль) і азетидину (0,12 мл; 0,0013 моль) нагрівали при 50°C протягом 20 хвилин. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (Et₂O/петролейний ефір/Et₃N 4/2/0,1) й потім додатково очищали колонковою хроматографією на кромасилі (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95/5/0,5). Необхідні фракції збирали й розчинник випарювали. Вихід: 35 мг сполуки 42 (діастереоізомер А; 18 %) і 25 мг сполуки 41 (діастереоізомер В; 13 %).

b. Одержання сполук 65 й 66



Сполука 65 (діастереоізомер А)
Сполука 66 (діастереоізомер В)

Суміш проміжного продукту 39 (0,092 г, 0,00016 моль) і N, N-диметил-1,2-етандіаміну (0,3 мл, 0,00275 моль) нагрівали при 65°C протягом 20 хвилин. Неочищений продукт розчиняли в CH₂Cl₂, промивали H₂O і потім очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/EtOAc 4,5/0,5). Потім продукт додатково очищали колонковою хроматографією на кромасилі (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95/5/0,5). Необхідні фракції збирали й розчинник випарювали. Вихід: 21 мг сполуки 65 (діастереоізомер А; 22 %) і 20 мг сполуки 66 (діастереоізомер В; 22 %).

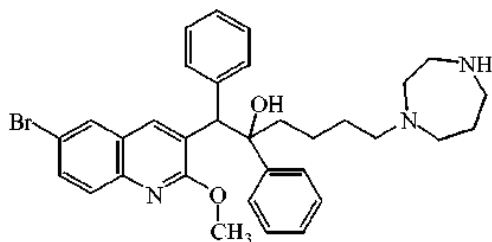


Сполука 60 (суміш діастереоізомерів; ендізомер)

Суміш проміжного продукту 39 (0,15 г, 0,00026 моль), гідрохлориду 2-норборнанаміну (0,083 г, 0,00053 моль) і карбонату калію (0,16 г, 0,00118 моль) в CH₃CN кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4,5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, тверду фазу відфільтровували й промивали CH₂Cl₂. Органічний розчин випарювали досуха. Неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелі (від суміші петролейний ефір/EtOAc 4,5/0,5 до суміші петролейний ефір/EtOAc/Et₃N 4,5/0,5/0,025). Необхідні фракції збирали й розчинник випарювали. Вихід: 22 мг сполуки 60 (суміш діастереоізомерів; ендізомер).

Приклад В11

а. Одержання сполуки 47



Сполука 47 (діастереоізомер В)

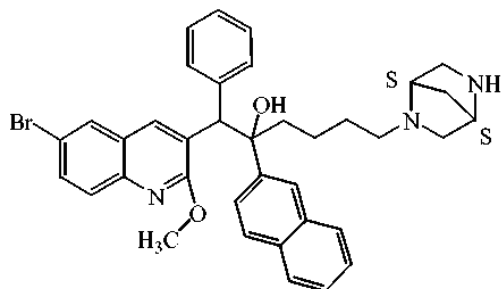
Сполука 47а (діастереоізомер А)

5

н-BuLi (4,2 мл 1,6М розчину в гексанах; 0,0067 моль) додавали при -20°C до розчину діізопропіламіну (0,94 мл, 0,0067 моль) у ТГФ (6 мл) у атмосфері N₂. Суміш перемішували при -20 °С протягом 30 хвилин. Розчин 6-бром-2-метокси-3-(фенілметил)хіноліну (проміжна сполука 3 (приклад А3) з WO2004/011436) (1,1 г, 0,0033 моль) у ТГФ (7 мл) по краплях додавали при -70 °С. Суміш перемішували при -70 °С протягом 1 години. Розчин проміжного продукту 40 (0,0043 моль) у ТГФ (7 мл) додавали при -70°C. Суміш перемішували при -70°C протягом 1 години, виливали в H₂O й екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали насиченим водним розчином NaCl, сушили (MgSO₄), фільтрували й розчинник випарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією на кромасилі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98/2/0,1 до 95/5/0,1; 10 мкм) та потім на колонці Sunfire C-18 (5 мкм; 19×150 мм;) при швидкості потоку 20 мл/хв. Дві рухливі фази (рухлива фаза А: 100 % метанол; рухлива фаза В: 100 % 63 мМ гідрокарбонат амонію рН=8 (в ультрачистій воді)). Збирали дві фракції й розчинник випарювали. Вихід: 0,022 г сполуки 47а (фракція 1; діастереоізомер А) і 0,18 г сполуки 47 (фракція 2; діастереоізомер В).

Приклад В12

а. Одержання сполуки 58

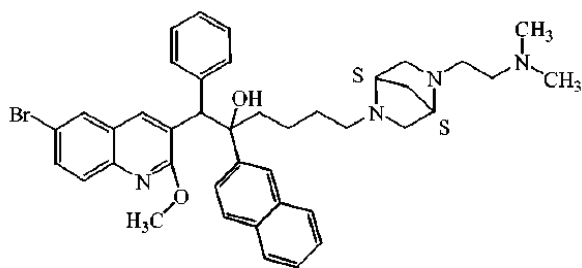


Сполука 58 (суміш діастереоізомерів; ендоеізомер)

Діізопропіламін літію (1,3 мл 2,0М розчину в суміші ТГФ/гептани; 0,0026 моль) повільно додавали до розчину 6-бром-2-метокси-3-(фенілметил)хіноліну (проміжна сполука 3 (приклад А3) з WO2004/011436) (0,67 г, 0,0020 моль) у ТГФ (6 мл; сухий) при -78°C в атмосфері Ar. Суміш перемішували протягом 2 годин при -78°C. Потім проміжний продукт 46 (0,63 г, 0,0020 моль) додавали по краплях у виді розчину в ТГФ (6 мл; сухий) і реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при -70°C. Потім H₂O додавали (гасіння) при -70°C, з наступним додаванням EtOAc. Шари розділяли й органічний шар промивали насиченим розчином солі й сушили (MgSO₄), фільтрували й розчинник випарювали. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (CH₂Cl₂/MeOH від 50/1 до 4/1).

Необхідні фракції збирали й розчинник випарювали й кристалізували в DIPE. Вихід: 0,26 г сполуки 58 (суміш діастереоізомер А і діастереоізомер В, блідо-жовта тверда речовина).

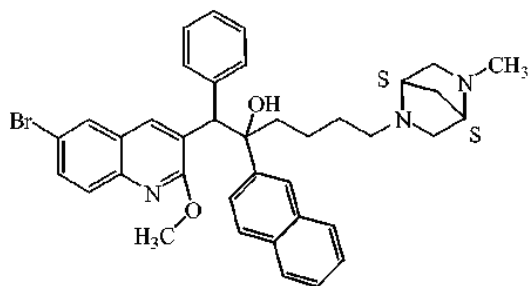
б. Одержання сполук 61 й 62



Сполука 61 (діастереоізомер А)
Сполука 62 (діастереоізомер В)

Суміш сполуки 58 (1,61 г, 0,0025 моль), гідрохлориду 2-хлор-N, N-диметилетанаміну (0,474 г, 0,0033 моль), Et₃N (1,05 мл, 0,0076 моль), KI (0,42 г, 0,0025 моль) і N, N,N-трибутил-1-бутанамонійхлориду (0,161 г) в CH₃CN (10 мл) нагрівали протягом 20 годин при 80°C. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури й розчинник випарювали. Продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH від 20/1 до 4/1). Потім продукт додатково очищали на кромасилі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 90/10/1) Збирали дві фракції й розчинник випарювали. Вихід: 32 мг сполуки 61 (діастереоізомер А; 1,8 %) і 33 мг сполуки 62 (діастереоізомер В; 1,8 %).

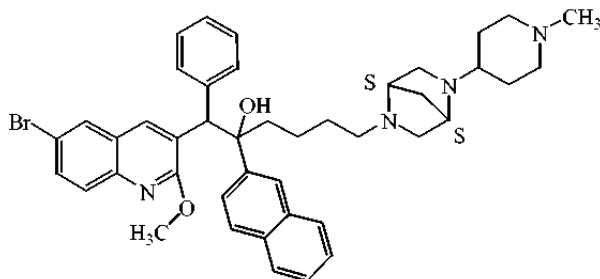
с. Одержання сполук 56 й 57



Сполука 56 (діастереоізомер А)
Сполука 57 (діастереоізомер В)

Сполука 58 (0,6 г, 0,0009 моль) і параформальдегід (0,057 г, 0,0019 моль) розчиняли в MeOH (10 мл). Потім NaBH₃CN (0,09 г, 0,0014 моль) повільно додавали порціями. Коли додавання завершували, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Розчинник випарювали, продукт очищали флеш-хроматографією (CH₂Cl₂/CH₃OH від 50/1 до 4/1) і потім на кромасилі (CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 90/10/1). Збирали дві фракції й розчинник випарювали. Вихід: 60 мг сполуки 56 (діастереоізомер А, 9,8 %) і 53 мг сполуки 57 (діастереоізомер В, 8,6 %).

d. Одержання сполук 63 й 64



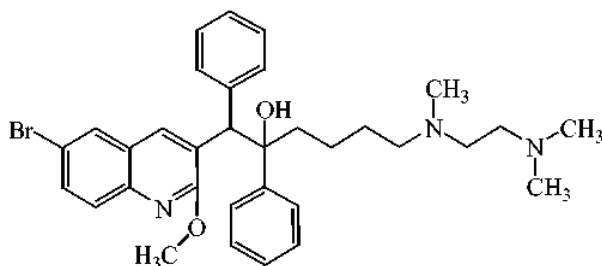
Сполука 63 (діастереоізомер А)
Сполука 64 (діастереоізомер В)

Сполука 58 (1,13 г, 0,0018 моль) і 1-метил-4-піперидинон (0,41 мл, 0,0035 моль) розчиняли в MeOH (18 мл). Потім NaBH₃CN (0,17 г, 0,0027 моль) повільно додавали порціями. Коли додавання завершували, реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник випарювали, продукт очищали флеш-хроматографією (CH₂Cl₂/CH₃OH від 20/1 до 4/1) та потім на колонці зі зворотною фазою (стовпчик Xbridge™ C18 від Waters (5

мкм; 19×150 мм) при швидкості потоку 20 мл/хв. Дві рухливі фази (рухлива фаза А: 100 % ацетонітрил; рухлива фаза В: 100 % 63 мМ гідрокарбонат амонію рН=10,2 (в ультрарозчинній воді)) використовували для проходження умов градієнта від 95 % А, 5 % В до 100 % А через 14 хвилин і повторно врівноважували з первинними умовами протягом 6 хвилин. Збирали дві фракції й розчинник випарювали. Вихід: 34 мг сполуки 63 (діастереоізомер А; 2,6 %) і 97 мг сполуки 64 (діастереоізомер В; 7,4 %).

Приклад В13

а. Одержання сполуки 51

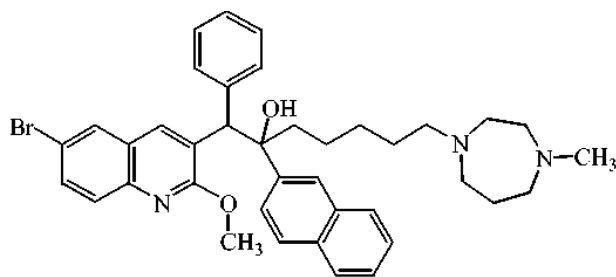


Сполука 51 (діастереоізомер В)

Диізопропіламін літію (0,91 мл 2,0М розчину в суміші ТГФ/гептани; 0,0018 моль) повільно додавали до розчину 6-бром-2-метокси-3-(фенілметил)хіноліну (проміжна сполука 3 (приклад А3) з WO2004/011436) (0,5 г, 0,0015 моль) у ТГФ (4,5 мл; сухий) при -78°C в атмосфері Аг. Суміш перемішували протягом 2 годин при -78°C. Потім проміжний продукт 47 (0,40 г, 0,0015 моль) додавали по краплях у виді розчину в ТГФ (4,5 мл; сухий) і реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при -70°C. Потім додавали Н₂О (гасіння) при -70°C, з наступним додаванням EtOAc. Шари розділяли, органічний шар промивали насиченим розчином солі й сушили (MgSO₄), фільтрували й розчинник випарювали. Залишок спочатку очищали флеш-хроматографією на силікагелі (CH₂Cl₂/MeOH: 50/1) і потім на кромасилі (CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 90/10/1). Необхідні фракції збирали й розчинник випарювали. Вихід необхідної фракції: 23 мг сполуки 51 (2,5 %; діастереоізомер В).

Приклад В14

Одержання сполук 54 й 55



Сполука 54 (діастереоізомер А)

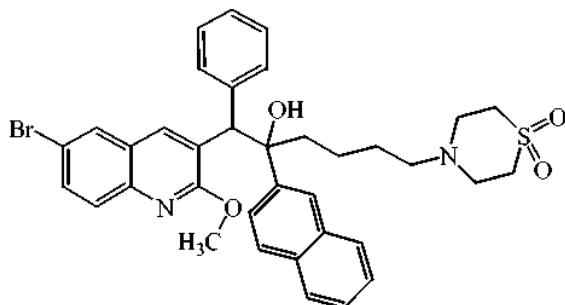
Сполука 55 (діастереоізомер В)

н-BuLi (6,4 мл 1,6М розчину в гексанах; 0,01 моль) додавали при -20°C до розчину диізопропіламіну (1,4 мл; 0,01 моль) у ТГФ (10 мл) у атмосфері N₂. Суміш перемішували при -20 °C протягом 30 хвилин. Розчин 6-бром-2-метокси-3-(фенілметил)хіноліну (проміжна сполука 3 (приклад А3) з WO2004/011436) (1,3 г, 0,0041 моль) у ТГФ (10 мл) по краплях додавали при -70°C. Суміш перемішували при -70°C протягом 1 години. Розчин проміжного продукту 50 (1,8 г, 0,0054 моль) у ТГФ (10 мл) додавали при -70°C. Суміш перемішували при -70°C протягом 1 години, виливали в Н₂О й екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили (MgSO₄), фільтрували й розчинник випарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (CH₂Cl₂/CH₃OH 94/6; 15-40 мкм). Потім очищення проводили на колонці Sunfire™ C18 від Waters (5 мкм 19×150 мм) при швидкості 20 мл/хв. Дві рухливі фази (рухлива фаза А: 100 % ацетонітрил; рухлива фаза В: 100 % 63 мМ гідрокарбонат амонію рН=8 (в ультрарозчинній воді)) використовували для проходження умов градієнта від 90 % А, 10 % В до

100 % А через 14 хвилин і повторно врівноважували з первинними умовами протягом 6 хвилин. Збирали дві фракції й розчинник випарювали досуха. Потім 0,47 г залишку із фракції 1 кристалізували з 2-пропанону. Осад відфільтровували й сушили, з одержанням 0,34 г сполуки 54 (діастереоізомер А; 13 %). Також залишок із фракції 2 (0,41 г) кристалізували з DIPE. Осад відфільтровували й сушили. Вихід: 0,199 г сполуки 55 (діастереоізомер В; 7 %).

Приклад В15

Одержання сполук 46 й 59



Сполука 46 (діастереоізомер В)

Сполука 59 (суміш діастереоізомерів)

10

3-хлорбензолкарбоперокси кислоту, (0,54 г, 3,11 ммоль) при 0°C додавали до проміжного продукту 52 (0,5 г, 0,78 ммоль) в CH₂Cl₂ (q.s.). Суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хвилин й потім протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш розбавляли H₂O (q.s.). Відділений органічний шар сушили над MgSO₄, фільтрували й розчинник випарювали. Неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелі (15-40 мкм, 30 г; елюент: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH від 95/5/0,5 до 93/7/0,7 до 88/12/1). Збирали дві фракції й розчинник випарювали. Вихід: 340 мг першої фракції (т.п.: 170°C, діастереоізомер В; N-оксид цільової сполуки) і 77 мг другої фракції, яку кристалізували з Et₂O, з одержанням 51 мг сполуки 46 (10 %; т.п.: 172°C; діастереоізомер В).

15

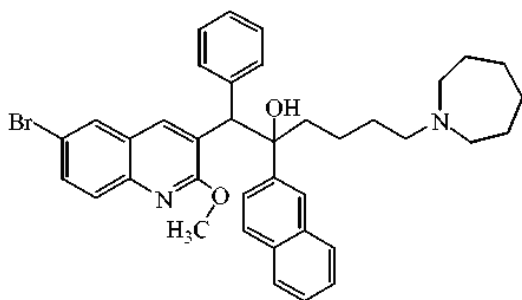
Сполуку 59 одержували відповідно до наступної методики: Суміш проміжного продукту 48 (2,1 ммоль) і тіоморфолін-1,1-діоксиду (10,5 ммоль) нагрівали при 85°C-90°C протягом 1 години, з наступним виділенням продукту реакції. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі (15-40 мкм) від суміші петролейний ефір/Et₂O 4/1 до суміші петролейний ефір/Et₂O/Et₃N 1,3/3,7/0,05. Після випарювання одержували сполуку 59. Вихід: 0.101 г (77 %).

20

Приклад В16

Одержання сполук 43 й 44

25



Сполука 44 (діастереоізомер А; сіль (Е)-2-бутендіової кислоти)

Сполука 43 (діастереоізомер В)

n-BuLi (0,0060 моль; 3,8 мл 1,6М розчину в гексані) додавали при -20°C до розчину дізопропіламіну (0,15 мл, 0,0060 моль) у ТГФ (8 мл; безводний) у атмосфері N₂. Суміш перемішували протягом 30 хвилин при -20°C. Потім розчин 6-бром-2-метокси-3-(фенілметил)хіноліну [654655-69-3] (проміжна сполука 3 з WO 2004/011436) (1 г, 0,0030 моль) у ТГФ (10 мл, безводний) додавали при -70°C. Суміш перемішували при -70°C протягом 1 години. Потім розчин проміжного продукту 53 (1,21 г, 0,0040 моль) у ТГФ (12 мл, безводний) додавали при -70°C. Суміш перемішували протягом 1 години при -70°C, виливали в H₂O й екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали насиченим водним розчином NaCl, сушили (MgSO₄), фільтрували й розчинник випарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією на кромасилі (елюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH від 98/2/0,1 до 95/5/0,1; 10 мкм). Неочищена сполука

30

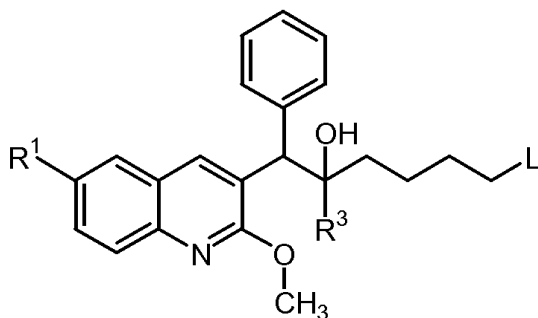
35

44 (0,088 г) елювалася із колонки першою, і неочищена сполука 43 (0,177 г) елювалася із колонки другою. Неочищену сполуку 43 кристалізували з DIPE. Осад відфільтровували й сушили. Вихід: 0,107 г сполуки 43 (т.п.: 167 °С, діастереоізомер В). Неочищену сполуку 44 розчиняли в 2-пропаноні й перетворювали в сіль (Е)-2-бутендіової кислоти (у суміші EtOH/2-пропанон та додавання фумарової кислоти). Осад відфільтровували й сушили. Дану фракцію промивали 2-пропаном. Фільтрат випарювали. Вихід: 0,036 г сполуки 44 (т.п.: 155 °С, діастереоізомер А; сіль (Е)-2-бутендіової кислоти).

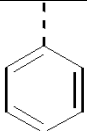
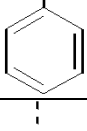
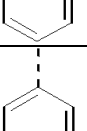
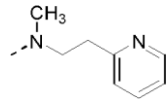
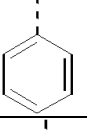
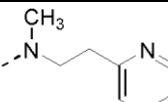
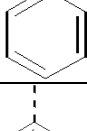
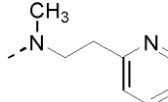
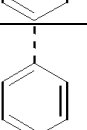
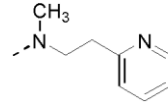
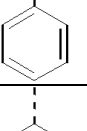
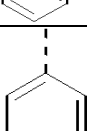
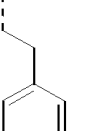
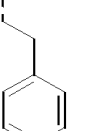


В таблицях 1a, 1b, 1c й 1d перераховані сполуки формули (Ia) згідно даного винаходу, одержані відповідно до одного із зазначених вище прикладів №. (приклад №.).

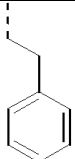
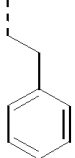
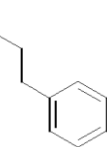
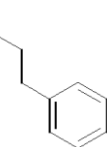
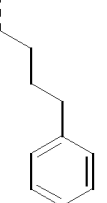
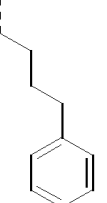
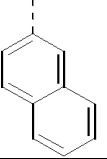
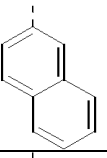
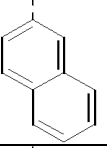
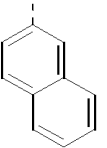
Для ряду сполук температуру плавлення одержували за допомогою термостенда Кофлера, що складається із нагрівачого стенда з лінійним градієнтом температури, змінного показчика й температурної шкали в градусах Цельсія.

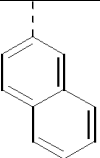
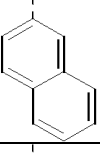
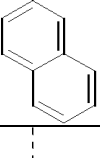
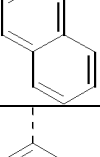
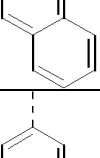
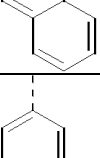
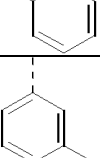
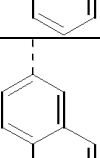
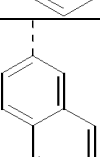
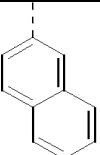

Таблиця 1a

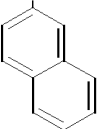
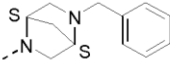
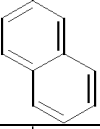
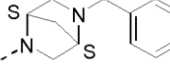
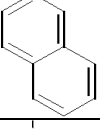
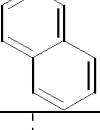
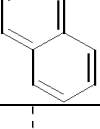
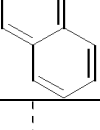
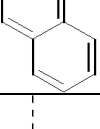
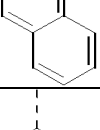
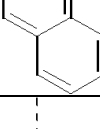
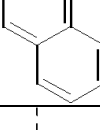
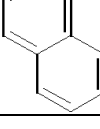


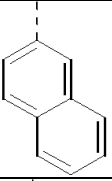
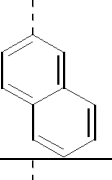
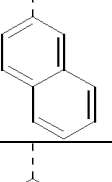
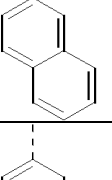
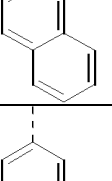
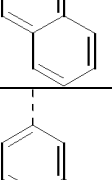
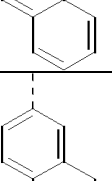
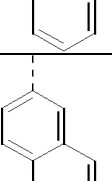
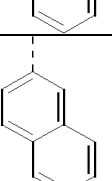
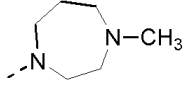
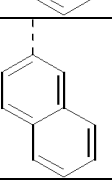

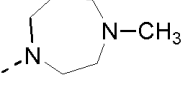
Сполука №	Приклад №	R¹	R³	L	Стереохімія та фізико-хімічні дані
1	B1	-Br			діастереоізомер А; 173 °С
2	B1	-Br			діастереоізомер В; 179 °С
51	B13.a	-Br			діастереоізомер В
65	B10.b	-Br			діастереоізомер А
66	B10.b	-Br			діастереоізомер В
41	B10.a	-Br			діастереоізомер В
42	B10.a	-Br			діастереоізомер А
3	B2	-Br			діастереоізомер А

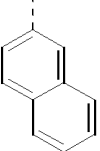
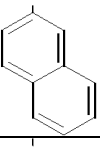
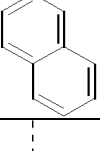
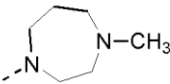
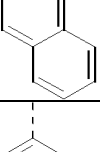
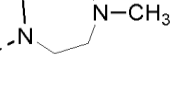
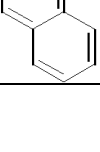
4	B3.a	-Br			діастереоізомер А
5	B3.a	-Br			діастереоізомер В
6	B4	-Br			D
7	B4	-Br			C
8	B4	-Br			A
9	B4	-Br			B
47	B11.a	-Br			діастереоізомер В
47a	B11.a	-Br			діастереоізомер А
48	B8.b	-Br			діастереоізомер А
49	B8.b	-Br			діастереоізомер В
60	B10.c	-Br			суміш діастереоізомерів; ендоізомер
10	B3.b	-Br			діастереоізомер А
11	B3.b	-Br			діастереоізомер В; 164°C

12	B3.c	-Br			діастереоізомер А
13	B3.c	-Br			діастереоізомер В
14	B3.d	-Br			діастереоізомер А
15	B3.d	-Br			діастереоізомер В
16	B3.e	-Br			діастереоізомер А
17	B3.e	-Br			діастереоізомер В
59	B15	-Br			суміш діастереоізомерів; 127°C
46	B15	-Br			діастереоізомер В; 172°C
18	B5.b	-H			діастереоізомер А
19	B5.b	-H			діастереоізомер В

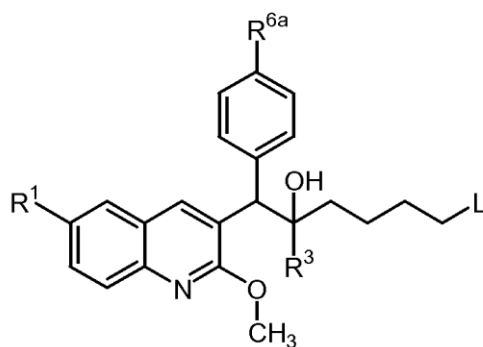
58	B12.a	-Br			суміш діастереоізомерів
56	B12.c	-Br			діастереоізомер А
57	B12.c	-Br			діастереоізомер В
52	B5.f	-Br			суміш діастереоізомерів
53	B5.f	-Br			діастереоізомер В
61	B12.b	-Br			діастереоізомер А
62	B12.b	-Br			діастереоізомер В
63	B12.d	-Br			діастереоізомер А
64	B12.d	-Br			діастереоізомер В
20	B5.a	-Br			діастереоізомер А
21	B5.a	-Br			діастереоізомер В

22	B5.a	-Br			B1; 171°C
23	B5.a	-Br			B2; 156°C
24	B5.c	-Br			діастереоізомер А
25	B5.c	-Br			діастереоізомер В; 137°C
26	B5.d	-Br			діастереоізомер А
27	B5.d	-Br			діастереоізомер В
28	B5.e	-Br			діастереоізомер А
29	B5.e	-Br			діастереоізомер В; 177°C
30	B6.a	-Br			діастереоізомер А
30b	B6.a	-Br			діастереоізомер В; 150°C
31	B6.b	-Br			діастереоізомер А

32	B6.b	-Br			діастереоізомер В; 150°C
33	B7.a	-Br			діастереоізомер В; 189°C
43	B16	-Br			діастереоізомер В; 167°C
44	B16	-Br			діастереоізомер А; фумаратна сіль; 155°C
38	B9.a	-Br			діастереоізомер А; ендізомер; 153°C
39	B9.a	-Br			В1; ендізомер
40	B9.a	-Br			В2; ендізомер
34	B7.b	-Br			діастереоізомер А; 141 °C
34a	B7.b	-Br			А1
34b	B7.b	-Br			А1; фумаратна сіль; 132°C
34c	B7.b	-Br			А2

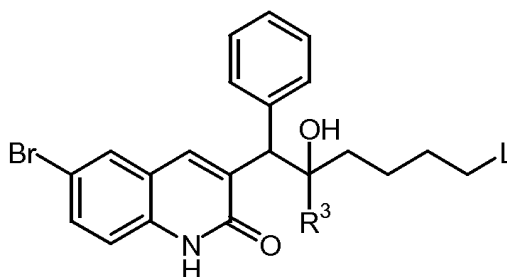
34d	B7.b	-Br			A2; фумаратна сіль; 111°C
35	B7.b	-Br			діастереоізомер В
35a	B7.b	-Br			B1
35b	B7.b	-Br			B2
35c	B7.b	-Br			B2; фумаратна сіль; 113°C

Таблиця 1b



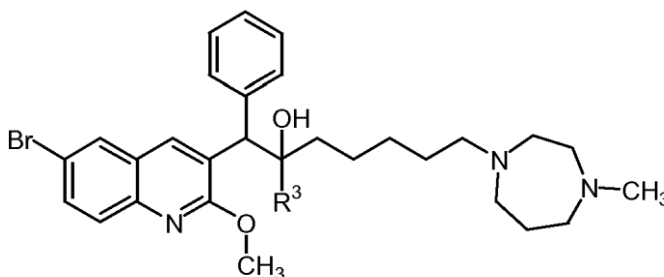
Сполука №	Приклад№	R ¹	R ³	R ^{6a}	L	Стереохімія та фізико-хімічні дані
36	B8.a	-Br		-Cl		діастереоізомер А
37	B8.a	-Br		-Cl		діастереоізомер В

Таблиця 1с



Сполука №	Приклад №	R ³	L	Стереохімія та фізико-хімічні дані
50	B7.c			діастереоізомер А; 210°C
45	B7.c			діастереоізомер В

Таблиця 1d



Сполука №	Приклад №	R ³	Стереохімія та фізико-хімічні дані
54	B14		діастереоізомер А; 111°C
55	B14		діастереоізомер В; 148°C

С. Аналітичні способи

5 РХМС

Масу деяких сполук реєстрували за допомогою РХМС (рідинна хроматографія мас-спектрометрія). Способи, які використовували, описані нижче.

Загальна методика А

- Вимірювання ВЕРХ проводили, використовуючи систему Alliance HT 2795 (Waters), що включає насос для нагнітання чотирьохкомпонентних сумішей з дегазатором, автодозатор, детектор на діодній матриці (DAD) і колонку, як нижче визначено у відповідних способах, колонку витримували при температурі 30 °С. Потік із колонки розщеплювали на МС-спектрометрі. МС-детектор оснащений джерелом іонізації електророзпиленням. Напруга на голці капіляра становила 3 кВ, і джерело температури підтримували при 100 °С на LCT (тимчасовий мас-спектрометр Time of Flight Zspray™ від Waters - для способів 1, 3 й 8), і 3,15 кВ при 110 °С на ZQ™ (простий квадрупольний мас-спектрометр Zspray™ від Waters - для способів 2, 4 й 5). Азот використовували як розпилюючий газ. Одержання даних здійснювали за допомогою системи даних Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Загальна методика В

- Вимірювання ВЕРХ проводили, використовуючи систему рідинної хроматографії серій

Agilent 1100, що включає насос для нагнітання двоконпонентних сумішей з дегазатором, автодозатор, піч для колонок, Уф-детектор і колонку, як визначено нижче у відповідних способах. Потік із колонки розщеплювали на МС-спектрометрі. МС-детектор оснащений джерелом іонізації електрозпиленням. Напруга на голці капіляра становила 3 кВ, температуру квадруполя підтримували при 100 °С, і температура десольватації становила 300 °С. Азот використовували як розпилюючий газ. Одержання даних здійснювали за допомогою системи даних Agilent Chemstation.

Загальна методика С

Вимірювання РХ проводили, використовуючи систему UEPX (ультраефективної рідинної хроматографії) Acquity (Waters), що включає насос для нагнітання двоконпонентних сумішей з дегазатором, автодозатор, детектор на діодній матриці (DAD) і колонку, як нижче визначено у відповідних способах, колонку підтримували при температурі 40 °С. Потік із колонки розщеплювали на МС-спектрометрі. МС-детектор оснащений джерелом іонізації електророзпиленням. Напруга на голці капіляра становила 3 кВ, і джерело температури підтримували при 130 °С на Quattro (потрійний квадрупольний мас-спектрометр від Waters). Азот використовували як розпилюючий газ. Одержання даних здійснювали за допомогою системи даних Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Спосіб 1

На додаток до загальної методики А: ВЕРХ з оберненою фазою проводили на колонці Kromasil C18 (5 мкм, 4,6 × 150 мм) при швидкості потоку 1,0 мл/хв. Три рухливі фази (рухлива фаза А: 100 % 7 мМ ацетат амонію; рухлива фаза В: 100 % ацетонітрил; рухлива фаза С: 0,2 % мурашина кислота плюс 99,8 % ультрачиста вода) використовували для проходження умов градієнта від 30 % А, 40 % В й 30 % С (витримували протягом 1 хвилини) до 100 % В через 4 хвилини, 100 % В протягом 5 хвилин і повторно врівноважували з первинними умовами протягом 3 хвилин. Використовували об'єм упорскування 5 мкл. Напруга на конусі становила 20 В для режиму позитивної іонізації. Мас-спектри одержували при скануванні від 100 до 900 за 0,8 секунд, використовуючи інтервал сканування 0,08 секунд.

Спосіб 2

На додаток до загальної методики А: ВЕРХ з оберненою фазою проводили на колонці Sunfire C18 (3,5 мкм, 4,6 × 100 мм) при первинній швидкості потоку 0,8 мл/хв. Дві рухливі фази (рухлива фаза А: 25 % 7 мМ ацетат амонію плюс 50 % ацетонітрил плюс 25 % мурашина кислота (2 мл/л); рухлива фаза В: 100 % ацетонітрил) використовували для проходження умов градієнта від 100 % А (витримували протягом 1 хвилини) до 100 % В через 4 хвилини, витримували 100 % В при швидкості потоку 1,2 мл/хв протягом 4 хвилин й повторно врівноважували з первинними умовами протягом 3 хвилин). Використовували об'єм упорскування 5 мкл. Напруга на конусі становила 20 В для режиму позитивної іонізації. Мас-спектри одержували при скануванні від 100 до 1000 за 0,4 секунди, використовуючи інтервал сканування 0,3 секунди.

Спосіб 3

На додаток до загальної методики А: ВЕРХ з оберненою фазою проводили на колонці Xterra-MS C18 (5 мкм, 4,6 × 150 мм) при швидкості потоку 1,0 мл/хв. Дві рухливі фази (рухлива фаза А: 100 % 7 мМ ацетат амонію; рухлива фаза В: 100 % ацетонітрил) використовували для проходження умов градієнта від 85 % А, 15 % В (витримували протягом 3 хвилин) до 20 % А, 80 % В через 5 хвилин, витримували 20 % А й 80 % В протягом 6 хвилин і повторно врівноважували з первинними умовами протягом 3 хвилин. Використовували об'єм упорскування 20 мкл. Напруга на конусі становила 20 В для режиму позитивної іонізації й 20 В для режиму негативної іонізації. Мас-спектри одержували при скануванні від 100 до 900 за 0,8 секунд, використовуючи інтервал сканування 0,08 секунд.

Спосіб 4

На додаток до загальної методики А: ВЕРХ з оберненою фазою проводили на колонці Sunfire C18 (3,5 мкм, 4,6 × 100 мм) при первинній швидкості потоку 0,8 мл/хв. Дві рухливі фази (рухлива фаза А: 35 % 6,5 мМ ацетат амонію плюс 30 % ацетонітрил плюс 35 % мурашина кислота (2 мл/л); рухлива фаза В: 100 % ацетонітрил) використовували для проходження умов градієнта від 100 % А (витримували протягом 1 хвилини) до 100 % В через 4 хвилини, витримували при 100 % В при швидкості потоку 1,2 мл/хв протягом 4 хвилин і повторно врівноважували з первинними умовами протягом 3 хвилин. Використовували об'єм упорскування 10 мкл. Напруга на конусі становила 20 В для режиму позитивної іонізації й режиму негативної іонізації. Мас-спектри одержували при скануванні від 100 до 1000 за 0,4 секунди, використовуючи інтервал сканування 0,3 секунди.

Спосіб 5

На додаток до загальної методики А: ВЕРХ з оберненою фазою проводили на колонці Sunfire C18 (3,5 мкм, 4,6 × 100 мм) при первинній швидкості потоку 0,8 мл/хв. Дві рухливі фази (рухлива фаза А: 35 % 6,5 мМ ацетат амонію плюс 30 % ацетонітрил плюс 35 % мурашина кислота (2 мл/л); рухлива фаза В: 100 % ацетонітрил) використовували для проходження умов градієнта від 100 % А (витримували протягом 1 хвилини) до 100 % В через 4 хвилини, витримували при 100 % В при швидкості потоку 1,2 мл/хв протягом 4 хвилин і повторно врівноважували з первинними умовами протягом 3 хвилин. Використовували об'єм упорскування 10 мкл. Режим позитивної іонізації використовували при чотирьох різних напругах на конусі (20, 40, 50, 55 В). Мас-спектри одержували при скануванні від 100 до 1000 за 0,4 секунди, використовуючи інтервал сканування 0,3 секунди.

Спосіб 6

На додаток до загальної методики А: ВЕРХ з оберненою фазою проводили на колонці Kromasil C18 (5 мкм, 4,6 × 150 мм) при швидкості потоку 1,0 мл/хв. Три рухливі фази (рухлива фаза А: 100 % 7 мМ ацетат амонію; рухлива фаза В: 100 % ацетонітрил; рухлива фаза С: 0,2 % мурашина кислота плюс 99,8 % ультрачистої води)) використовували для проходження умов градієнта від 30 % А, 40 % В й 30 % С (витримували протягом 1 хвилини) до 100 % В через 4 хвилини, 100 % В протягом 5 хвилин й повторно врівноважували з первинними умовами протягом 3 хвилин. Використовували об'єм упорскування 5 мкл. Напруга на конусі становила 20, 40, 50, 55 В для режиму позитивної іонізації. Мас-спектри одержували при скануванні від 100 до 1000 за 0,4 секунди, використовуючи інтервал сканування 0,3 секунди.

Спосіб 7

На додаток до загальної методики В: ВЕРХ з оберненою фазою проводили на колонці YMC-Pack ODS-AQ C18 (4,6 × 50 мм) при швидкості потоку 2,6 мл/хв. Використовували проходження градієнта від 95 % води й 5 % ацетонітрилу до 95 % ацетонітрилу через 7,30 хвилини й витримували протягом 1,20 хвилини. Мас-спектри одержували при скануванні від 100 до 1000. Об'єм упорскування становив 10 мкл. Температура колонки становила 35 °С.

Спосіб 8

Для сполук (6), (7), (8) і (9) реєстрували тільки мас-спектри (R(t) не реєстрували). МС-детектор оснащений джерелом іонізації електророзпиленням. Мас-спектри одержували при скануванні від 100 до 1000 через 1 секунду, використовуючи час затримки 0,1 секунди. Напруга на голці капіляра становила 3 кВ, і температуру джерела підтримували на 140 °С. Азот використовували як розпилюючий газ. Одержання даних здійснювали за допомогою системи даних Waters-Micromass MassLynx-Openlynx. Напруга на конусі становила 10 В для режиму позитивної іонізації.

Спосіб 9

На додаток до загальної методики С: УЕРХ з оберненою фазою проводили на колонці ThermoHypersil Gold C18 (1,9 мкм, 2,1 × 100 мм) при швидкості потоку 0,40 мл/хв. Дві рухливі фази (рухлива фаза А: 95 % 7 мМ ацетат амонію/5 % ацетонітрил; рухлива фаза В: 100 % ацетонітрил) використовували для проходження умов градієнта від 72 % А й 28 % В (витримували протягом 0,5 хвилин) до 8 % А й 92 % В через 3,5 хвилини, витримували протягом 2 хв і повертали до первинних умов через 0,5 хв, витримували протягом 1,5 хвилин. Використовували об'єм упорскування 2 мкл. Напруга на конусі становила 20, 30, 45, 60 В для режиму позитивної іонізації. Мас-спектри одержували при скануванні від 100 до 1000 через 0,2 секунди, використовуючи інтервал сканування 0,1 секунди.

Спосіб 10

На додаток до загальної методики С: УЕРХ з оберненою фазою проводили на колонці Waters Acquity BEH (містковий гібрид етилсилоксан/діоксид кремнію) C18 (1,7 мкм, 2,1 × 100 мм) при швидкості потоку 0,35 мл/хв. Дві рухливі фази (рухлива фаза А: 100 % 7 мМ ацетат амонію; рухлива фаза В: 100 % ацетонітрил) використовували для проходження умов градієнта від 75 % А й 25 % В (витримували протягом 0,5 хвилин) до 8 % А й 92 % В через 3,5 хвилини, витримували протягом 2 хвилин і повторно врівноважували з первинними умовами протягом 2 хвилин. Використовували об'єм упорскування 2 мкл. Напруга на конусі становила 20, 30, 45, 60 В для режиму позитивної іонізації. Мас-спектри одержували при скануванні від 100 до 1000 через 0,2 секунди, використовуючи інтервал сканування 0,1 секунди.

Спосіб 11

На додаток до загальної методики С: УЕРХ з оберненою фазою проводили на колонці Waters Acquity містковий гібрид етилсилоксан/діоксид кремнію (BEH) C18 (1,7 мкм, 2,1 × 100 мм) при швидкості потоку 0,33 мл/хв. Дві рухливі фази (рухлива фаза А: 100 % 7 мМ ацетат амонію; рухлива фаза В: 100 % ацетонітрил) використовували для проходження умов градієнта від 80 % А й 20 % В (витримували протягом 0,75 хвилин) до 10 % А й 90 % В через 2,75 хвилин,

витримували протягом 3 хвилин і повторно врівноважували з первинними умовами протягом 2 хвилин. Використовували об'єм упорскування 2 мкл. Напруга на конусі становила 20 В для режиму позитивної й негативної іонізації. Мас-спектри одержували при скануванні від 100 до 1000 через 0,2 секунди, використовуючи інтервал сканування 0,1 секунди.

5 Спосіб 12

На додаток до загальної методики С: УЕРХ з оберненою фазою проводили на колонці Waters Acquity гібрид містковий етилсилоксан/діоксид кремнію (ВЕН) C18 (1,7 мкм, 2,1 × 100 мм) при швидкості потоку 0,4 мл/хв. Дві рухливі фази (рухлива фаза А: 100 % 7 мМ ацетат амонію; рухлива фаза В: 100 % ацетонітрил) використовували для проходження умов градієнта від 80 % А й 20 % В (витримували протягом 0,5 хвилин) до 10 % А й 90 % В через 3,5 хвилини, витримували протягом 2 хвилин і повторно врівноважували з первинними умовами протягом 2 хвилин. Використовували об'єм упорскування 2 мкл. Напруга на конусі становила 20, 30, 45, 60 В для режиму позитивної іонізації. Мас-спектри одержували при скануванні від 100 до 1000 за 0,2 секунди, використовуючи інтервал сканування 0,1 секунди.

15 Спосіб 13

На додаток до загальної методики С: УЕРХ з оберненою фазою проводили на колонці Thermo Hypersil Gold C18 (1,9 мкм, 2,1 × 100 мм) при швидкості потоку 0,50 мл/хв. Дві рухливі фази (рухлива фаза А: 95 % 7 мМ ацетат амонію/5 % ацетонітрил; рухлива фаза В: 100 % ацетонітрил) використовували для проходження умов градієнта від 40 % А й 60 % В (витримували протягом 0,5 хвилин) до 5 % А й 95 % В через 3,5 хвилин, витримували протягом 2 хв і повертали до первинних умов через 0,5 хв, витримували протягом 1,5 хвилин. Використовували об'єм упорскування 2 мкл. Напруга на конусі становила 20 В для режиму позитивної й негативної іонізації. Мас-спектри одержували при скануванні від 100 до 1000 за 0,2 секунди, використовуючи інтервал сканування 0,1 секунди.

25 Спосіб 14

На додаток до загальної методики С: УЕРХ з оберненою фазою проводили на колонці Thermo Hypersil Gold C18 (1,9 мкм, 2,1 × 100 мм) при швидкості потоку 0,50 мл/хв. Дві рухливі фази (рухлива фаза А: 95 % 7 мМ ацетат амонію/5 % ацетонітрил; рухлива фаза В: 100 % ацетонітрил) використовували для проходження умов градієнта від 40 % А й 60 % В (витримували протягом 0,5 хвилин) до 5 % А й 95 % В через 3,5 хвилин, витримували протягом 2 хв і повертали до первинних умов через 0,5 хв, витримували протягом 1,5 хвилин. Використовували об'єм упорскування 2 мкл. Напруга на конусі становила 20, 30, 45, 60 В для режиму позитивної іонізації. Мас-спектри одержували при скануванні від 100 до 1000 за 0,2 секунди, використовуючи інтервал сканування 0,1 секунди.

35 Спосіб 15

На додаток до загальної методики А: ВЕРХ з оберненою фазою проводили на колонці Xterra-MS C18 (5 мкм, 4,6 × 150 мм) при швидкості потоку 1,0 мл/хв. Дві рухливі фази (рухлива фаза А: 100 % 7 мМ ацетат амонію; рухлива фаза В: 100 % ацетонітрил; використовували для проходження умов градієнта від 85 % А, 15 % В (витримували протягом 3 хвилин) до 20 % А, 80 % В через 5 хвилин, витримували при 20 % А й 80 % В протягом 6 хвилин і повторно врівноважували з первинними умовами протягом 3 хвилин, використовували об'єм упорскування 20 мкл. Напруга на конусі становила 20, 40, 50, 55 В для режиму позитивної іонізації. Мас-спектри одержували при скануванні від 100 до 1000 за 0,3 секунди, використовуючи інтервал сканування 0,05 секунди.

45 Спосіб 16

На додаток до загальної методики С: УЕРХ з оберненою фазою проводили на колонці Thermo Hypersil Gold C18 (1,9 мкм, 2,1 × 100 мм) при швидкості потоку 0,35 мл/хв. Дві рухливі фази (рухлива фаза А: 95 % 7 мМ ацетат амонію/5 % ацетонітрил; рухлива фаза В: 100 % ацетонітрил) використовували для проходження умов градієнта від 90 % А й 10 % В (витримували протягом 0,5 хвилин) до 8 % А й 92 % В через 3,5 хвилин, витримували протягом 2 хв і повертали до первинних умов через 0,5 хв, витримували протягом 1,5 хвилин. Використовували об'єм упорскування 2 мкл. Напруга на конусі становила 20, 30, 45, 60 В для режиму позитивної іонізації. Мас-спектри одержували при скануванні від 100 до 1000 за 0,2 секунди, використовуючи інтервал сканування 0,1 секунди.

55 Спосіб 17

На додаток до загальної методики С: УЕРХ з оберненою фазою проводили на колонці Thermo Hypersil Gold C18 (1,9 мкм, 2,1 × 100 мм) при швидкості потоку 0,40 мл/хв. Дві рухливі фази (рухлива фаза А: 95 % 7 мМ ацетат амонію/5 % ацетонітрил; рухлива фаза В: 100 % ацетонітрил) використовували для проходження умов градієнта від 72 % А й 28 % В (витримували протягом 0,5 хвилин) до 8 % А й 92 % В через 3,5 хвилин, витримували протягом

2 хв і повертали до первинних умов через 0,5 хв, витримували протягом 1,5 хвилин. Використовували об'єм упорскування 2 мкл. Напруга на конусі становила 20 В для режиму позитивної й негативної іонізації. Мас-спектри одержували при скануванні від 100 до 1000 за 0,2 секунди, використовуючи інтервал сканування 0,1 секунди.

5 Спосіб 18

На додаток до загальної методики А: ВЕРХ з оберненою фазою проводили на колонці Kromasil C18 (3,5 мкм, 4,6 × 100 мм) при швидкості потоку 0,85 мл/хв. Три рухливі фази (рухлива фаза А: 100 % 7 мМ ацетат амонію; рухлива фаза В: 100 % ацетонітрил; рухлива фаза С: 0,2 % мурашина кислота плюс 99,8 % ультрачиста вода) використовували для проходження умов градієнта від 35 % А, 30 % В й 35 % С (витримували протягом 1 хвилини) до 100 % В через 3 хвилини, 100 % В протягом 4,5 хвилин і повторно врівноважували з первинними умовами протягом 3 хвилин. Використовували об'єм упорскування 5 мкл. Напруга на конусі становила 20 В для режиму позитивної й негативної іонізації. Мас-спектри одержували при скануванні від 100 до 1000 за 0,4 секунди, використовуючи інтервал сканування 0,3 секунди.

15 Коли сполука являє собою суміш ізомерів, які приводять до появи різних піків у способі РХМС, тільки час витримання основного компонента наведене в таблиці ХРМС.

Таблиця 2

Дані ХРМС: (МН⁺), протонований молекулярний іон
(вільна основа) і час витримання (R_t, у хвилинах)

Сполука №	Спосіб ХРМС	(МН ⁺)	R _t (хв)
20	2	726	4,70
21	2	726	4,64
26	7	730	4,94
27	7	730	4,86
10	1	684	4,74
11	1	684	4,80
3	1	616	5,81
8	8	624	-
9	8	624	-
7	8	624	-
6	8	624	-
28	3	706	11,67
29	3	706	11,34
2	4	561	5,05
1	4	561	5,18
22	4	726	5,55
23	4	726	5,40
30	4	783	4,35
30b	4	783	4,33
31	4	783	4,36
32	4	783	4,35
14	4	718	5,55
15	4	718	5,57
12	4	704	5,42
18	3	558	9,28
19	3	558	9,16
13	4	794	5,44
16	5	732	5,58
17	5	732	5,32
33	6	638	4,50
24	5	740	5,53
25	5	740	5,43
4	6	616	4,01
5	6	616	3,94
34	9	652	4,68
34b	6	652	3,47

34d	6	652	3,55
35	9	652	4,61
35a	10	652	4,68
35c	6	652	3,48
36	11	760	5,48
37	11	760	5,67
38	12	649	4,84
41	12	545	4,07
42	12	545	4,09
43	12	637	4,71
44	12	637	4,82
45	13	638	1,59
46	14	673	1,57
47	6	588	2,39
48	6	676	5,11
49	6	676	4,99
50	3	638	9,45
51	10	590	4,40
52	10	692	4,87
53	10	692	4,91
54	15	666	12,22
55	10	666	4,88
56	10	650	4,41
57	16	650	4,49
58	7	636	3,19
59	17	673	4,48
60	9	599	4,19
61	18	707	4,42
62	18	707	4,21
63	15	733	10,64
64	15	733	10,52
65	9	576	4,34
66	9	576	4,38

Оптичне обертання

- Оптичне обертання вимірювали, використовуючи поляриметр. $[\alpha]_D^{20}$ означає оптичне обертання, вимірюване при довжині хвилі світла D-лінії натрію (589 нм) при температурі 20°C.
- 5 Довжина шляху в лунці становить 1 дм. Крім фактичного значення наведені концентрація й розчинник у розчині, який використовували для вимірювання оптичного обертання.

Таблиця 3

Дані оптичного обертання

Сполука №	$[\alpha]_D^{20}$	Концентрація	Розчинник
34b	+63,94°	0,5005 м/об. %	ДМФА
34d	-63,48°	0,5120 м/об. %	ДМФА
35a	+46,81°	0,4700 м/об. %	ДМФА
35c	-43,95°	0,5120 м/об. %	ДМФА

D. Фармакологічні приклади

- 10 D.1. Спосіб тестування in-vitro сполук проти M. tuberculosis

- 15 Стерильні 96-лункові пластикові планшети для мікротитрування із плоским дном заповнювали 100 мкл бульйоном живильного середовища Мідлбрук (1x). Далі вихідні розчини (10x кінцева тестова концентрація) сполук додавали в об'ємах 25 мкл до серії лунок із двома повторами в колонку 2, таким чином, щоб дати можливість провести оцінку їх впливів на бактеріальний ріст. Послідовне п'ятикратне розведення проводили безпосередньо в планшетах для мікротитрування в колонках від 2 до 11, застосовуючи виготовлену на замовлення роботизовану систему (Zymark Corp., Hopkinton, MA). Наконечники піпеток змінювали після

кожних 3 розведень, щоб звести до мінімуму помилки піпетування високо гідрофобних сполук. Неопрацьовані контрольні зразки з інокулятом (колонка 1) і без нього (колонка 12) включали до складу кожного планшета для мікротитрування. Приблизно 5000 КУО на лунку *Mycobacterium tuberculosis* (штам H37RV), в об'ємі 100 мкл бульйону живильного середовища Мідлбрука (1х),
 5 додавали в ряди від А до Н, за винятком колонки 12. Такі ж об'єми бульйону живильного середовища без інокулята додавали в колонку 12 у ряди від А до Н. Культури інкубували при 37 °С протягом 7 днів у вологому газовому середовищі (інкубатор із клапаном зовнішнього типу й безперервним вентилуванням). За один день до закінчення інкубування, через 6 днів після інокуляції, резазурин (1:5) додавали в усі лунки в об'ємі 20 мкл і планшети інкубували протягом
 10 наступних 24 годин при 37 °С. На 7 день бактеріальний ріст кількісно визначали флуорометрично.

Флуоресценцію зчитували за допомогою керованого комп'ютером флуориметра (Spectramax Gemini EM, Molecular Devices) при довжині хвилі збудження 530 нм і довжині хвилі випромінювання 590 нм. Відсоток інгібування росту, забезпечуваний сполуками, обчислювали
 15 відповідно до стандартних способів і виражали як IC₉₀ (мкг/мл), яка визначає 90 % інгібуючу концентрацію для бактеріального росту. Результати наведені в таблиці 4.

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

Стерильні 96-лункові пластикові планшети для мікротитрування із плоским дном
 20 заповнювали 180 мкл стерильної деіонізованої води, доповненої 0,25 % BSA. Далі вихідні розчини (7,8х кінцева тестова концентрація) сполук додавали в об'ємі 45 мкл у серії лунок із двома повторами в колонку 2, таким чином, щоб дати можливість провести оцінку їх впливів на бактеріальний ріст. Послідовне п'ятикратне розведення (45 мкл в 180 мкл) проводили безпосередньо в планшетах для мікротитрування в колонках від 2 до 11, застосовуючи
 25 виготовлену на замовлення роботизовану систему (Zymark Corp., Hopkinton, MA). Наконечники піпеток змінювали після кожних 3 розведень, щоб звести до мінімуму помилки піпетування високо гідрофобних сполук. Неопрацьовані контрольні зразки з інокулятом (колонка 1) і без нього (колонка 12) включали до складу кожного планшета для мікротитрування. Приблизно 250 КУО на лунку інокулята бактерій, в об'ємі 100 мкл 2,8х бульйону живильного середовища
 30 Мюлера-Хінтона, додавали до рядів від А до Н, за винятком колонки 12. Такі ж об'єми бульйону живильного середовища без інокулята додавали в колонку 12 у ряди від А до Н. Культури інкубували при 37°C протягом 48 годин у зволоженій атмосфері 5 % CO₂ (інкубатор із клапаном зовнішнього типу й безперервним вентилуванням). Наприкінці інкубування, через два дні після інокуляції, бактеріальний ріст кількісно визначали флуорометрично. Відповідно, Alamar Blue
 35 (10х) додавали в усі лунки в об'ємі 20 мкл і планшети інкубували протягом додаткових 2 годин при 50 °С.

Флуоресценцію зчитували за допомогою керованого комп'ютером флуориметра (Cytofluor, Biosearch) при довжині хвилі збудження 530 нм і довжині хвилі випромінювання 590 нм (посилення 30). Відсоток інгібування росту, забезпечуваний сполуками, обчислювали відповідно
 40 до стандартних способів і виражали в якості IC₉₀ (мкг/мл), яка визначає 90 % інгібуючу концентрацію для бактеріального росту. Результати наведені в таблиці 4.

D.3. Спосіб тестування in-vitro сполук відносно антибактеріальної активності проти різних штамів, які не відносяться до мікобактерій

Готування бактеріальних суспензій для аналізу на чутливість

Бактерії, які використовуються в даному дослідженні, вирощували протягом ночі в колбах,
 45 що містять 100 мл бульйону Мюлера-Хінтона (Becton Dickinson - № у каталозі 275730) у стерильній деіонізованій воді, перемішуючи, при 37°C. Вихідні розчини (0,5 мл/пробірка) зберігали до використання при -70°C. Титрування бактерій проводили в планшетах для мікротитрування, для визначення TCID₅₀, у яких TCID₅₀ являє собою розведення, що забезпечує
 50 збільшення росту бактерій в 50 % інокульованих культур. В основному, для аналізу на чутливість використовували рівні інокулята приблизно 100 TCID₅₀.

Аналіз на антибактеріальну чутливість: визначення IC₉₀

Аналіз у планшеті для мікротитрування

Стерильні 96-лункові пластикові планшети для мікротитрування із плоским дном
 55 заповнювали 180 мкл стерильної деіонізованої води, доповненої 0,25 % BSA. Далі вихідні розчини (7,8х кінцева тестова концентрація) сполук додавали в об'ємі 45 мкл у колонку 2. Послідовне п'ятикратне розведення (45 мкл в 180 мкл) проводили безпосередньо в планшетах для мікротитрування в колонках від 2 до 11. Неопрацьовані контрольні зразки з інокулятом (колонка 1) і без нього (колонка 12) включали до складу кожного планшета для мікротитрування.
 60 Залежно від типу бактерії приблизно від 10 до 60 КУО на лунку інокулята бактерій (100 TCID₅₀),

в об'ємі 100 мкл в 2,8× бульйону живильного середовища Мюлера-Хінтона, додавали до рядів від А до Н, за винятком колонки 12. Такі ж об'єми бульйону живильного середовища без інокулянта додавали в колонку 12 у ряди від А до Н. Культури інкубували при 37°C протягом 24 годин у нормальній атмосфері (інкубатор із клапаном зовнішнього типу й безперервним вентилуванням). Наприкінці інкубування, через один день після інокуляції, бактеріальний ріст кількісно визначали флуориметрично. Відповідно, резазурин (0,6 мг/мл) додавали в об'ємі 20 мкл до всіх лунок через 3 години після інокуляції, і планшети повторно інкубували протягом ночі. Зміна кольорів від синього до рожевого вказувала на ріст бактерій. Флуоресценцію зчитували за допомогою керованого комп'ютером флуориметра (Cytofluor, Biosearch) при довжині хвилі збудження 530 нм і довжині хвилі випромінювання 590 нм. % інгібування росту, забезпечуваний сполуками, обчислювали відповідно до стандартних способів. IC₉₀ (виражене в мкг/мл) визначали як 90 % інгібуючу концентрацію для бактеріального росту. Результати наведені в таблиці 4.

Спосіб розведень в агарі

Величини MIC₉₉ (мінімальна концентрація для одержання 99 % інгібування бактеріального росту) можна визначити, здійснюючи стандартний спосіб розведення в агарі відповідно до стандартів* NCCLS, де використовуване середовище включає агар Мюлера-Хінтона.

*Інститут клінічних і лабораторних стандартів. 2005. Способи розведення в тестах на протимікробну чутливість для бактерій, які ростуть аеробно: затверджений стандарт – шосте видання.

Аналізи за часом загибелі

Бактерицидну або бактериостатичну активність сполук можна визначати в аналізах за часом загибелі, використовуючи спосіб мікророзведень у бульйоні*. В аналізі за часом загибелі у відношенні *Staphylococcus aureus* і стійкого до метициліну *S. aureus* (MRSA), вихідний інокулят *S. aureus* й MRSA становив 10⁶ КУО/мл у бульйоні Мюлера-Хінтона. Антибактеріальні сполуки використовують у концентрації від 0,1 до 10 разів більше MIC (тобто, IC₉₀, як визначено в аналізі в планшетах для мікротитрування). Лунки, що не містять антибактеріального засобу, являють собою контроль росту культури. Планшети, що містять мікроорганізм і сполуки, що тестують, інкубують при 37°C. Через 0, 4, 24 й 48 год. інкубації зразки видаляють для визначення кількості життєздатних мікроорганізмів за допомогою серійного розведення (від 10⁻¹ до 10⁻⁶) у стерильному PBS і висівають (200 мкл) на агар Мюлера-Хінтона. Планшети, інкубують при 37°C протягом 24 годин і визначають кількість колоній. Криві загибелі можна побудувати, наносячи на графік log₁₀КУО на мл залежно від часу. Бактерицидний ефект звичайно визначають як 3-log₁₀ зниження кількості КУО на мл у порівнянні з неопрацьованим інокулятом. Можливу залишкову дію лікарських засобів усувають серійним розведенням і підрахунком колоній при найбільшому розведенні, використаному для посіву.

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

Визначення клітинних рівнів АТФ

Для того, щоб проаналізувати зміни загальної клітинної концентрації АТФ (використовуючи набір ATP bio luminescence, Roche), проводять аналізи, вирощуючи культуру вихідного розчину *S. aureus* (ATCC29213) у колбах Мюлера-Хінтона об'ємом 100 мл, та інкубують у шейкер-інкубаторі протягом 24 годин при 37°C (300 об./хв.). Вимірюють OD₄₀₅ нм й обчислюють КУО/мл. Розбавляють культури до 1×10⁶ КУО/мл (кінцева концентрація для вимірювання АТФ: 1×10⁵ КУО/100 мкл на лунку) і додають сполуку, що тестують, в 0,1-10 разів більшу MIC (тобто, IC₉₀, як визначено в аналізі в планшетах для мікротитрування). Інкубують дані пробірки протягом 0, 30 й 60 хвилин при 300 об./хв. і 37 °C. Використовують 0,6 мл бактеріальної суспензії з пробірки із ковпачком, що закривається, і додають у нові пробірки Еппендорфа об'ємом 2 мл. Додають 0,6 мл клітинного лізуючого реагенту (набір Roche), перемішують на вортексі при максимальній швидкості й інкубують протягом 5 хвилин при кімнатній температурі. Охолоджують на льоду. Дають можливість люмінометру прогрітися до 30 °C (Luminoskan Ascent Labsystems з інжектором). Заповнюють одну колонку (дорівнює 6 лунок) 100 мкл однакового зразка. Додають 100 мкл реагенту люциферази в кожен лунку, використовуючи інжекторну систему. Вимірюють люмінесценцію протягом 1 сек.

Таблиця 4

Значення IC₉₀ (мкг/мл)

Сполука №	IC ₉₀ (мкг/мл)			
	STA 1	SPN 1	MTB 1	MSM 1
	B29213	6503	H37RV	ATCC607
1	2,0	2,2	4,0	1,8
2	1,8	2,2	2,5	1,8
3	61,7	9,8	-	4,9
4	9,8	2,0	-	2,0
5	7,8	2,0	-	2,0
6	2,0	2,2	-	2,0
7	2,0	2,0	-	2,0
8	2,0	2,2	-	2,0
9	2,0	2,2	-	2,0
10	2,2	2,2	-	2,4
11	10,9	10,9	-	12,2
12	11,2	2,2	-	2,2
13	2,2	2,5	-	5,6
14	11,4	2,6	-	3,6
15	11,4	2,6	-	4,0
16	7,3	1,5	-	0,6
17	2,3	0,8	-	0,7
18	1,8	1,8	-	1,8
19	1,8	2,2	-	1,6
20	11,5	0,6	-	2,3
21	2,3	0,6	-	5,8
22	9,2	2,9	-	0,6
23	2,3	0,2	57,7	0,5
24	11,7	2,1	-	2,3
25	2,3	0,5	-	1,7
26	18,4	18,4	-	18,4
27	18,4	18,4	-	18,4
28	2,2	2,8	-	2,5
29	5,0	0,8	-	2,2
30	2,5	2,5	-	2,5
30b	62	31	-	31
31	12,4	15,6	-	4,4
32	2,5	2,5	-	5,6
33	2,0	0,5	-	0,4
34	2,1	-	-	2,1
34b	2,1	2,1	-	2,1
34d	2,1	0,4	-	2,1
35	2,1	-	-	2,1
35a	2,1	0,4	-	0,9
35c	2,1	0,4	-	1,5
36	53,9	0,9	-	2,7
37	2,7	0,5	-	2,1
38	10,3	2,6	-	2,1
39	1,8	0,4	-	1,8
40	1,6	0,5	-	0,4
41	1,7	1,7	-	1,7
42	8,6	4,3	-	2,2
43	10,1	9,0	-	4,0
44	2,0	0,9	-	2,0
45	2,3	-	-	2,0

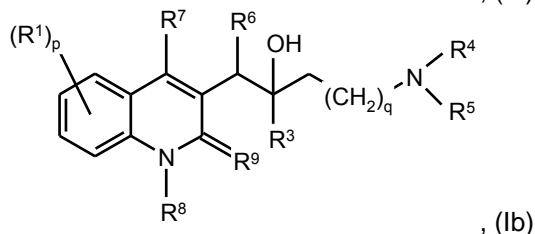
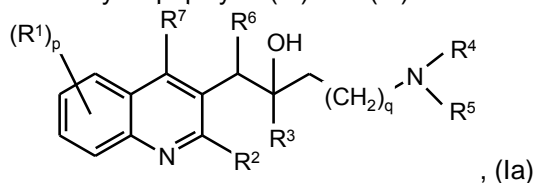
47	1,9	0,9	-	1,9
48	2,1	0,5	-	2,4
49	2,1	0,3	-	2,1
50	10,1	4,5	-	2,3
51	9,4	9,4	-	9,4
52	2,2	0,5	-	2,2
53	2,2	0,1	-	1,6
54	2,1	2,1	-	2,1
55	2,1	0,4	-	2,1
56	2,3	-	-	2,1
57	2,3	-	-	2,1
59	67,4	-	-	67,4
60	1,9	-	-	1,9
61	2,2	-	-	2,2
62	2,2	-	-	2,2
63	2,3	-	-	2,3
64	2,3	-	-	1,3
65	1,8	-	-	1,8
66	1,8	-	-	1,8

STA B29213 означає *Staphylococcus aureus* (ATCC29213); SPN 6305 означає *Streptococcus pneumoniae* (ATCC6305); MSM 607 означає *M. Smegmatis* (ATCC607); MTB H37RV означає *Mycobacterium tuberculosis* (штам H37RV); ATCC означає Американська колекція типових культур тканин.

5

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (Ia) або (Ib)



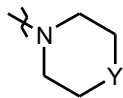
включаючи її будь-яку стереохімічну ізомерну форму, де

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

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

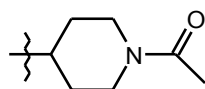
15 R^1 являє собою водень, ціаногрупу, форміл, карбоксил, галоген, алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, галогеналкіл, гідроксигрупу, алкілоксигрупу, алкілтіогрупу, алкілтіоалкіл, $-C=N-OR^{11}$, аміногрупу, моно- або ді(алкіл)аміногрупу, аміноалкіл, моно- або ді(алкіл)аміноалкіл, алкілкарбоніламіноалкіл, амінокарбоніл, моно- або ді(алкіл)амінокарбоніл, арилалкіл, арилкарбоніл, $R^{5a}R^{4a}N$ -алкіл, ді(арил)алкіл, арил, $R^{5a}R^{4a}N$ -, $R^{5a}R^{4a}N-C(=O)$ - або Het;

20 R^2 являє собою водень, алкілоксигрупу, арил, арилоксигрупу, гідроксигрупу, меркаптогрупу, алкілоксіалкілоксигрупу, алкілтіогрупу, моно- або ді(алкіл)аміногрупу, піролідиногрупу або



радикал формули , де Y являє собою CH_2 , O, S, NH або N-алкіл;

R^3 являє собою алкіл, арилалкіл, арил-О-алкіл, арилалкіл-О-алкіл, арил, ариларил, Het, Het-алкіл, Het-О-алкіл, моно- або діалкіламіноалкіл; біцикло[2.2.1]гептил; Het або арил; або



феніл;

R⁴ являє собою водень або алкіл;R⁵ являє собою -C(=NH)-NH₂; арилалкіл; Het-алкіл; моно- або діалкіламіноалкіл;

біцикло[2.2.1]гептил; Het або арил; або

5 R⁴ і R⁵ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, вибраний із групи, що складається із 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-дізабіцикло[2.2.1]гептилу; 1,1-діоксидтіоморфолінілу; причому кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4

10 замісниками, де кожен замісник незалежно вибраний з алкілу, галогеналкілу, алкілкарбонілу, галогену, арилалкілу, гідроксигрупи, алкілоксигрупи, аміногрупи, моно- або діалкіламіногрупи, моно- або діалкіламіноалкілу, алкілтіогрупи, алкілоксіалкілу, алкілтіоалкілу, арилу, піперидинілу, необов'язково заміщеного алкілом, піролідинілу, необов'язково заміщеного арилалкілом, піридилу або піримідинілу; або

15 R⁴ і R⁵ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, вибраний із групи, що складається з піперидинілу або піперазинілу, причому кожен заміщений арилом, алкілкарбонілом, піперидинілом або піролідинілом, необов'язково заміщеним арилалкілом;

20 R^{4a} і R^{5a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал вибраний із групи, що складається з піролідиногрупи, піперидиногрупи, піперазиногрупи, морфоліногрупи, 4-тіоморфоліногрупи, 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, піролідінілу, імідазолідинілу, піразолідинілу, 2-імідазолінілу, 2-піразолінілу, імідазолілу, піразолілу, триазолілу, піридинілу, піридазинілу, піримідинілу, піразинілу і триазинілу, причому кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4

25 замісниками, де кожен замісник незалежно вибраний з алкілу, галогеналкілу, галогену, арилалкілу, гідроксигрупи, алкілоксигрупи, аміногрупи, моно- або діалкіламіногрупи, алкілтіогрупи, алкілтіоалкілу, арилу, піридилу або піримідинілу;

R⁶ являє собою арил¹ або Het;R⁷ являє собою водень, галоген, алкіл, арил або Het;

30 R⁸ являє собою водень або алкіл;

R⁹ являє собою оксогрупу; абоR⁸ і R⁹ разом утворюють радикал -CH=CH-N=;R¹¹ являє собою водень або алкіл;

35 арил являє собою гомоцикл, вибраний з фенілу, нафтилу, аценафтилу або тетрагідронафтилу, причому кожен необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, де кожен замісник незалежно вибраний з гідроксигрупи, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, аміногрупи, моно- або діалкіламіногрупи, алкілу, C₂₋₆алкенілу, необов'язково заміщеного фенілом, галогеналкілу, алкілоксигрупи, галогеналкілоксигрупи, карбоксилу, алкілоксикарбонілу, амінокарбонілу, морфолінілу або моно- або діалкіламінокарбонілу;

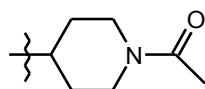
40 арил¹ являє собою гомоцикл, вибраний з фенілу, нафтилу, аценафтилу або тетрагідронафтилу, причому кожен необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, де кожен замісник незалежно вибраний з гідроксигрупи, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, аміногрупи, моно- або діалкіламіногрупи, алкілу, галогеналкілу,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

45 діалкіламінокарбонілу; Het являє собою моноциклічний гетероцикл, вибраний з N-феноксипіперидинілу, піперидинілу, піперазину, піролілу, піразолілу, імідазолілу, фуранілу, тієнілу, оксазолілу, ізоксазолілу, тiazолілу, ізотiazолілу, піридинілу, піримідинілу, піразинілу або піридазинілу; або біциклічний гетероцикл, вибраний з хінолінілу, хіноксалінілу, індолілу, бензімідазолілу, бензоксазолілу, бензізоксазолілу, бензотiazолілу, бензізотiazолілу, бензофуранілу, бензотієнілу, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксінілу або бензо[1,3]діоксолілу; причому кожен моноциклічний та біциклічний гетероцикл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, де кожен замісник незалежно вибраний з галогену, гідроксигрупи, алкілу або алкілоксигрупи; за умови, що R⁵ відрізняється від бензилу;

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

2. Сполука за п. 1, де

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



феніл;

R^4 являє собою водень або алкіл;

R^5 являє собою $-C(=NH)-NH_2$; арилалкіл; Het-алкіл; моно- або діалкіламіноалкіл; Het або арил; або

- 5 R^4 і R^5 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, вибраний із групи, що складається із 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 або 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептилу; причому кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, де кожен замісник незалежно вибраний з
- 10 алкілу, галогеналкілу, алкілкарбонілу, галогену, арилалкілу, гідроксигрупи, алкілоксигрупи, аміногрупи, моно- або діалкіламіногрупи, алкілтіогрупи, алкілоксіалкілу, алкілтіоалкілу, арилу, піридилу або піримідинілу; або R^4 і R^5 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, вибраний із групи, що складається з піперидинілу або піперазинілу, причому кожен заміщений арилом,
- 15 алкілкарбонілом, піперидинілом або піролідинілом, необов'язково заміщеним арилалкілом; арил являє собою гомоцикл, вибраний з фенілу, нафтилу, аценафтилу або тетрагідронафтилу, причому кожен необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, де кожен замісник незалежно вибраний з гідроксигрупи, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, аміногрупи, моно- або
- 20 діалкіламіногрупи, алкілу, галогеналкілу, алкілоксигрупи, галогеналкілоксигрупи, карбоксилу, алкілоксикарбонілу, амінокарбонілу, морфолінілу або моно- або діалкіламінокарбонілу.
3. Сполука за п. 1 або 2, де алкіл являє собою C_{1-6} алкіл.
4. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, де R^1 являє собою водень або галоген.
5. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, де r дорівнює 1.
6. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, де R^2 являє собою C_{1-6} алкілоксигрупу.
- 25 7. Сполука за п. 6, де R^2 являє собою метоксигрупу.
8. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, де R^3 являє собою арил C_{1-6} алкіл або арил.
9. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, де q дорівнює 3 або 4.
10. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, де R^4 являє собою водень або C_{1-6} алкіл.
11. Сполука за п. 10, де R^4 являє собою C_{1-6} алкіл.
- 30 12. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, де R^5 являє собою $-C(=NH)-NH_2$; Het- C_{1-6} алкіл; моно- або ді(C_{1-6} алкіл)аміно C_{1-6} алкіл; біцикло[2.2.1]гептил або Het.
13. Сполука за п. 12, де R^5 являє собою $-C(=NH)-NH_2$; Het- C_{1-6} алкіл; біцикло[2.2.1]гептил або Het.
14. Сполука за будь-яким із пп. 1-9, де R^4 і R^5 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані,
- 35 утворюють радикал, вибраний із групи, що складається із 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; 1,1-діоксидтіоморфолінілу; причому кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, де кожен замісник незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу,
- 40 галоген C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкілкарбонілу, галогену, арил C_{1-6} алкілу, гідроксигрупи, C_{1-6} алкілоксигрупи, аміногрупи або ді C_{1-6} алкіламіногрупи, моно- або ді C_{1-6} алкіламіно C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкілтіогрупи, C_{1-6} алкілокси C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкілтіо C_{1-6} алкілу, арилу, піперидинілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілом, піролідинілу, необов'язково заміщеного арил C_{1-6} алкілом, піридилу або піримідинілу.
- 45 15. Сполука за будь-яким із пп. 1-9, де R^4 і R^5 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, вибраний із групи, що складається з азетидинілу, гексагідро-1H-1,4-діазепінілу, 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептилу або гексагідро-1H-азепінілу; причому кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, де кожен замісник незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу або арил C_{1-6} алкілу; або R^4 і R^5 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані,
- 50 утворюють радикал, вибраний із групи, що складається з піперидинілу або піперазинілу, причому кожен з них заміщений арилом, C_{1-6} алкілкарбонілом, піперидинілом або піролідинілом, необов'язково заміщеним арил C_{1-6} алкілом.
16. Сполука за п. 15, де R^4 і R^5 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, вибраний із групи, що складається з азетидинілу, гексагідро-1H-1,4-діазепінілу, 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептилу або гексагідро-1H-азепінілу; причому кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, де кожен замісник незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу або арил C_{1-6} алкілу.
- 55

17. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, де R^6 являє собою феніл, необов'язково заміщений галогеном.

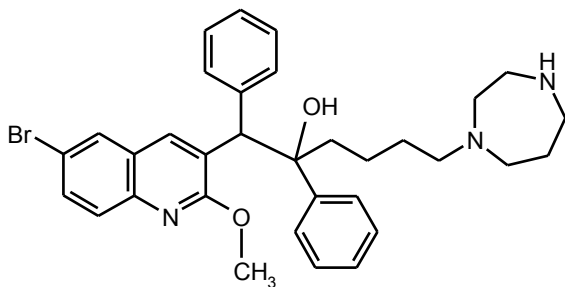
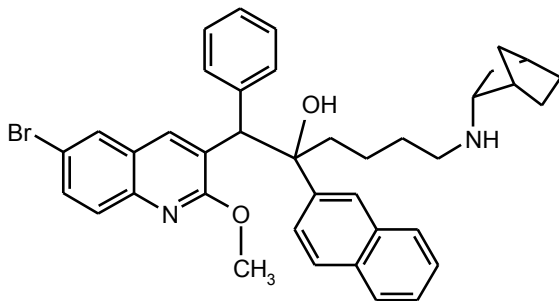
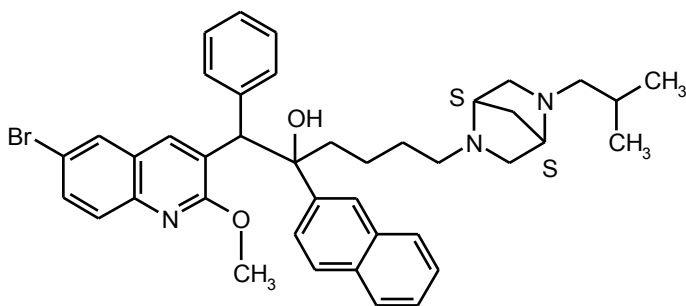
18. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, де R^7 являє собою водень.

19. Сполука за будь-яким із попередніх пунктів, де сполука являє собою сполуку формули (Ia).

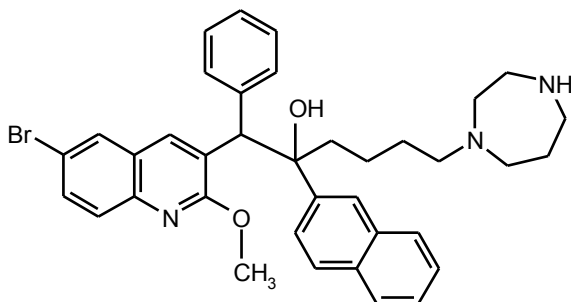
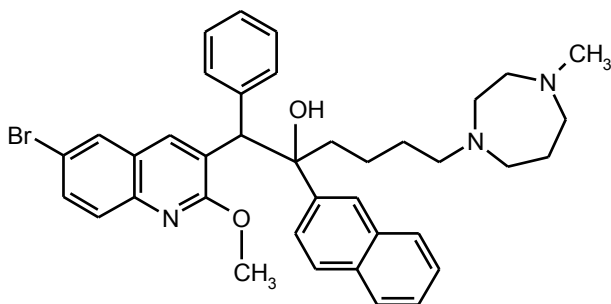
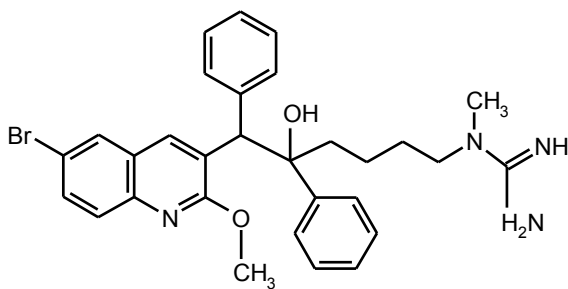
5 20. Сполука за будь-яким із пп. 1-18, де сполука являє собою сполуку формули (Ib), і де R^8 являє собою водень, і R^9 являє собою оксогрупу.

21. Сполука за п. 1, де сполука являє собою сполуку формули (Ia), і де R^1 являє собою водень або галоген; R^2 являє собою C_{1-6} алкілоксигрупу; R^3 являє собою арил C_{1-6} алкіл або арил; R^4 являє собою водень або C_{1-6} алкіл; R^5 являє собою $-C(=NH)-NH_2$; Het- C_{1-6} алкіл; моно- або ді(C_{1-6} алкіл)аміно C_{1-6} алкіл; біцикло[2.2.1]гептил або Het; або R^4 і R^5 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, вибраний із групи, що складається із азетидинілу; гексагідро-1H-азепінілу; гексагідро-1H-1,4-діазепінілу; 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептилу або 1,1-діоксидтіоморфолінілу; причому кожен радикал необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, де кожен замісник незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, арил C_{1-6} алкілу, піперидинілу, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілом; або R^4 і R^5 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють радикал, вибраний із групи, що складається з піперидинілу або піперазинілу, причому кожен з них заміщений арилом, C_{1-6} алкілкарбонілом, піперидинілом або піролідинілом, необов'язково заміщеним арил C_{1-6} алкілом; R^6 являє собою феніл, необов'язково заміщений галогеном; R^7 являє собою водень; q дорівнює 3 або 4; p дорівнює 1.

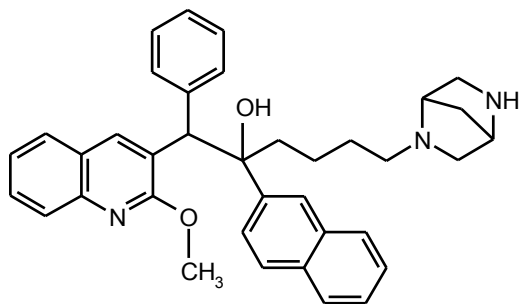
20 22. Сполука за п. 1, де сполука вибрана з:



25



5

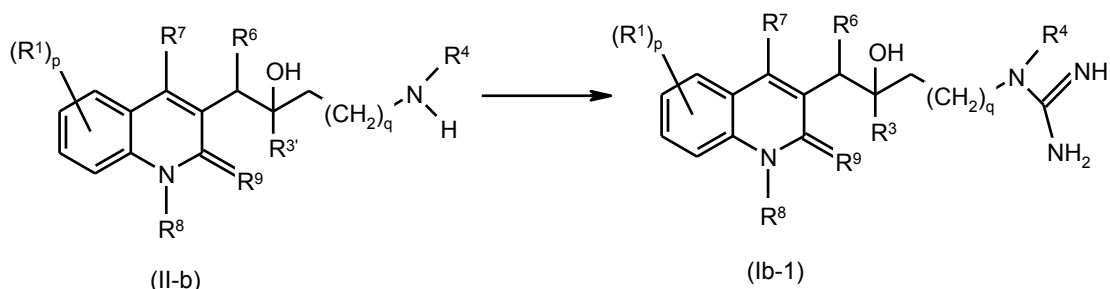
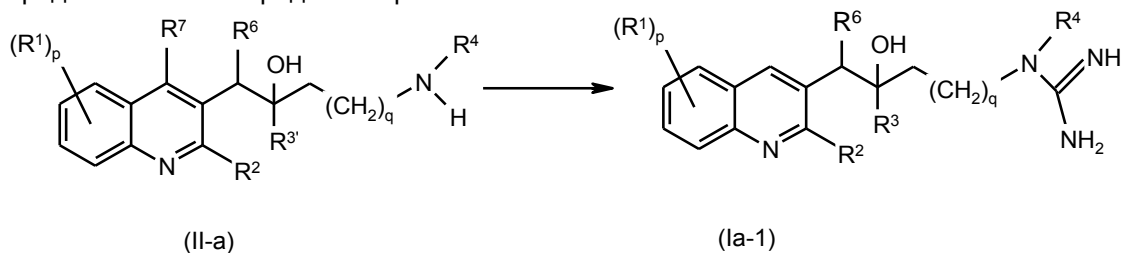


включаючи їх будь-яку стереохімічно ізомерну форму; її N-оксид, її фармацевтично прийнятну сіль або її сольват.

23. Застосування сполуки за будь-яким із попередніх пунктів як лікарського засобу.
24. Застосування за п. 23, де лікарський засіб застосовують для лікування бактеріальної інфекції.
25. Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій і як активний інгредієнт терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким із пп. 1-22.
26. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-22 для виготовлення лікарського засобу для лікування бактеріальної інфекції.
27. Застосування за п. 26, де бактеріальна інфекція являє собою інфекцію, викликану грампозитивною бактерією.
28. Застосування за п. 27, де грампозитивна бактерія являє собою *Streptococcus pneumoniae*.
29. Застосування за п. 27, де грампозитивна бактерія являє собою *Staphylococcus aureus*.
30. Застосування за п. 29, де *Staphylococcus aureus* являє собою стійку до метициліну *Staphylococcus aureus*.

31. Застосування за п. 26, де бактеріальна інфекція являє собою інфекцію, що викликана *Mycobacterium tuberculosis*.

32. Спосіб одержання сполуки за п. 1, який **відрізняється** тим, що здійснюють взаємодію проміжного продукту (II-a) або (II-b) з 1Н-піразол-1-карбоксимідамідом у присутності придатної основи і придатного розчинника

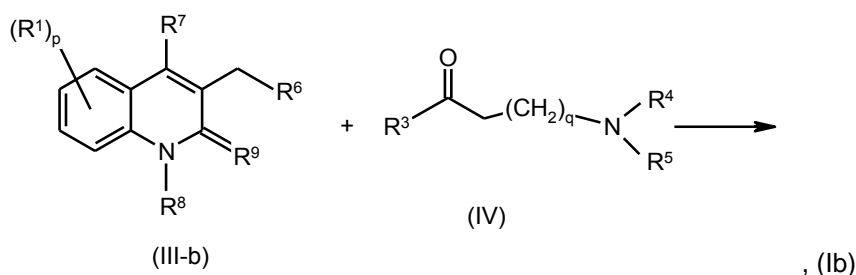
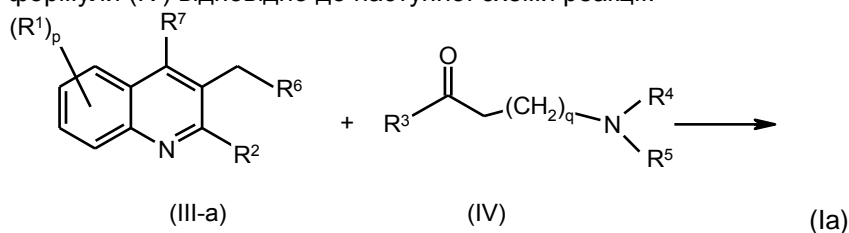


де всі змінні є такими, як визначено в п. 1;

10 або, за необхідності, перетворюють сполуки формули (Ia) або (Ib) одна в одну, відповідно до відомих у даній галузі трансформацій, і додатково, за необхідності, перетворюють сполуки формули (Ia) або (Ib) у терапевтично активну нетоксичну адитивну сіль кислоти при обробці кислотою або в терапевтично активну нетоксичну адитивну сіль основи при обробці основою, або, навпаки, перетворюють форми адитивної солі кислоти у вільну основу при обробці лугом

15 або перетворюють форми адитивної солі основи у вільну кислоту при обробці кислотою; та, за необхідності, одержують стереохімічно ізомерні форми, четвертинні аміни або їх N-оксидні форми.

33. Спосіб одержання сполуки за п. 1, який **відрізняється** тим, що здійснюють: взаємодію проміжного продукту формули (III-a) або (III-b) із проміжним продуктом формули (IV) відповідно до наступної схеми реакції:



використовуючи n-BuLi у суміші придатної основи і придатного розчинника, де всі змінні є такими, як визначено в п. 1;

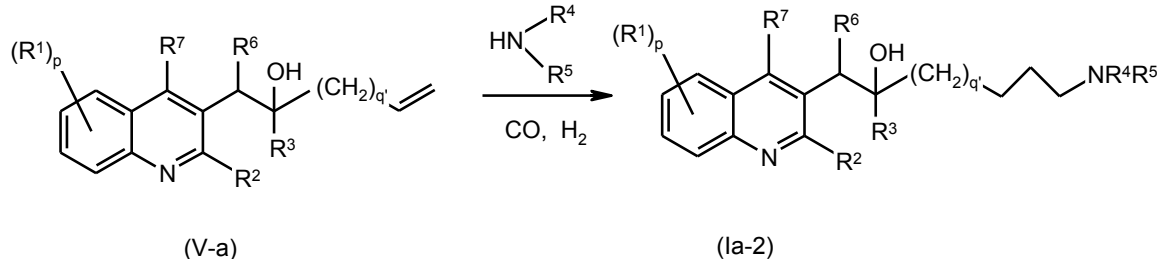
25 або, за необхідності, перетворюють сполуки формули (Ia) або (Ib) одна в одну, відповідно до відомих у даній галузі трансформацій, і додатково, за необхідності, перетворюють сполуки формули (Ia) або (Ib) у терапевтично активну нетоксичну адитивну сіль кислоти при обробці кислотою або в терапевтично активну нетоксичну адитивну сіль основи при обробці основою, або, навпаки, перетворюють форми адитивної солі кислоти у вільну основу при обробці лугом

30

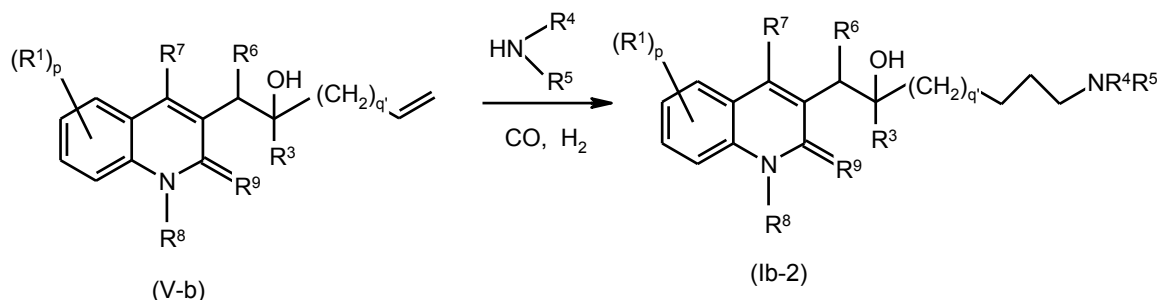
або перетворюють форми адитивної солі основи у вільну кислоту при обробці кислотою; та, за необхідності, одержують стереохімічно ізомерні форми, четвертинні аміни або їх N-оксидні форми.

34. Спосіб одержання сполуки за п. 1, який **відрізняється** тим, що здійснюють:

- 5 взаємодію проміжного продукту формули (V-a) або (V-b), де q' дорівнює 0, 1 або 2, з первинним або вторинним аміном HNR^4R^5 у присутності придатного каталізатора, необов'язково у присутності другого каталізатора (для відновлення), у присутності придатного ліганду, у придатному розчиннику, в присутності CO і H_2 (при тиску)



10



де всі змінні є такими, як визначено в п. 1;

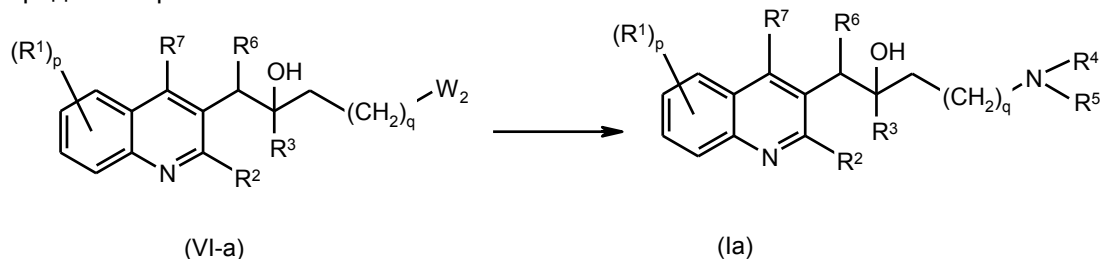
або, за необхідності, перетворюють сполуки формули (Ia) або (Ib) одна в одну, відповідно до відомих у даній галузі трансформацій, і додатково, за необхідності, перетворюють сполуки формули (Ia) або (Ib) у терапевтично активну нетоксичну адитивну сіль кислоти при обробці кислотою або в терапевтично активну нетоксичну адитивну сіль основи при обробці основою, або, навпаки, перетворюють форми адитивної солі кислоти у вільну основу при обробці лугом або перетворюють форми адитивної солі основи у вільну кислоту при обробці кислотою; та, за необхідності, одержують стереохімічно ізомерні форми, четвертинні аміни або їх N-оксидні форми.

15

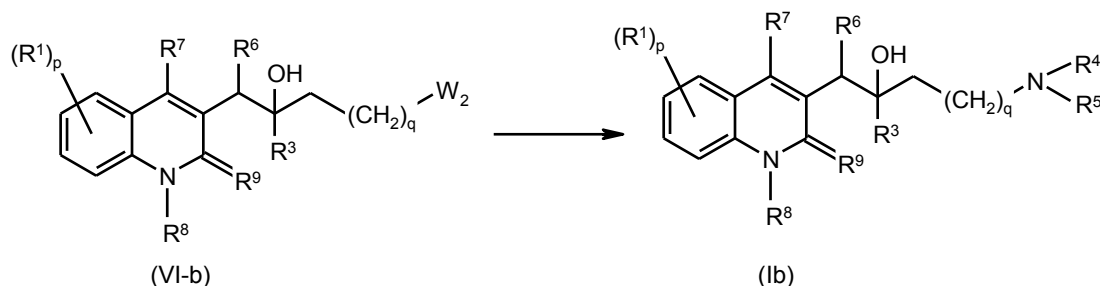
20

35. Спосіб одержання сполуки за п. 1, який **відрізняється** тим, що здійснюють

взаємодію проміжного продукту формули (VI-a) або (VI-b), де W_2 являє собою придатну відхідну групу, з придатним первинним або вторинним аміном HNR^4R^5 , необов'язково в присутності придатного розчинника



25



де всі змінні є такими, як визначено в п. 1;

- або, за необхідності, перетворюють сполуки формули (Ia) або (Ib) одна в одну, відповідно до відомих у даній галузі трансформацій, і додатково, за необхідності, перетворюють сполуки формули (Ia) або (Ib) у терапевтично активну нетоксичну адитивну сіль кислоти при обробці кислотою або в терапевтично активну нетоксичну адитивну сіль основи при обробці основою,
- 5 або, навпаки, перетворюють форми адитивної солі кислоти у вільну основу при обробці лугом або перетворюють форми адитивної солі основи у вільну кислоту при обробці кислотою; та, за необхідності, одержують стереохімічно ізомерні форми, четвертинні аміни або їх N-оксидні форми.
- 10 36. Комбінація (a) сполуки за будь-яким із пп. 1-22 і (b) одного або декількох інших антибактеріальних засобів.
37. Продукт, що містить (a) сполуку за будь-яким із пп. 1-22 і (b) один або декілька інших антибактеріальних засобів, як комбінований препарат для одночасного, роздільного або послідовного застосування для лікування бактеріальної інфекції.

Комп'ютерна верстка М. Мацело

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

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