

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 035443

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.06.17

(21) Номер заявки
201491982

(22) Дата подачи заявки
2013.04.26

(51) Int. Cl. C07D 401/06 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01)

(54) АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ХИНОЛИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

(31) 12165934.6

(32) 2012.04.27

(33) EP

(43) 2015.02.27

(86) PCT/EP2013/058703

(87) WO 2013/160435 2013.10.31

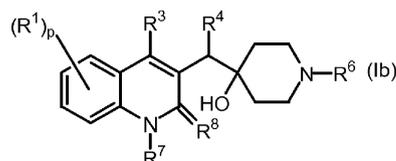
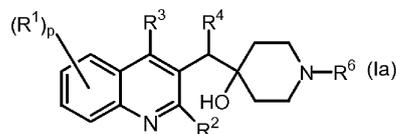
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Изобретатель:
Гийемон Жером Эмиль Жорж, Мотт
Магали Мадлен Симон, Лансуа Давид
Франсис Ален (FR), Балеманс Уэнди
Миа Альберт (BE)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2005070924
WO-A1-2008068270

(57) Настоящее изобретение относится к новым замещенным хинолиновым производным согласно общей формуле (Ia) или формуле (Ib)



где значения радикалов определены в формуле изобретения, включая их любые стереохимически изомерные формы и фармацевтически приемлемые соли, которые применимы для лечения бактериальной инфекции. Также заявлены фармацевтическая композиция, включающая фармацевтически приемлемый носитель и, в качестве активного ингредиента, терапевтически эффективное количество заявленного соединения, применение заявленных соединений или композиции для производства лекарственного препарата для лечения бактериальной инфекции и способ получения заявленных соединений.

B1

035443

035443

B1

Настоящее изобретение относится к новым замещенным хинолиновым производным, применимым для лечения бактериальных заболеваний, в том числе без ограничения заболеваний, вызванных патогенной микобактерией, такой как *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium* и *M. marinum*, или патогенной *Staphylococci* или *Streptococci*.

Предпосылки изобретения

Mycobacterium tuberculosis является возбудителем туберкулеза (ТБ), тяжелой и потенциально смертельной инфекции, распространенной во всем мире. Оценки Всемирной организации здравоохранения показывают, что каждый год ТБ заболевают более 8 млн людей и 2 млн людей ежегодно умирают от туберкулеза. В последнее десятилетие число случаев ТБ возросло на 20% во всем мире с самым высоким уровнем в наиболее бедных странах. Если эта тенденция сохранится, то распространенность ТБ возрастет на 41% в следующие двадцать лет. Через пятьдесят лет с момента внедрения эффективной химиотерапии ТБ остается ведущей инфекционной причиной смертности взрослого населения в мире после СПИДа. Эпидемия ТБ осложняется увеличением штаммов с устойчивостью к нескольким лекарственным средствам и смертоносным симбиозом с ВИЧ. Люди, являющиеся ВИЧ-позитивными и инфицированными ТБ, в 30 раз более склонны к развитию активной формы ТБ, чем люди, являющиеся ВИЧ-отрицательными, и ТБ является причиной смерти одного из каждых трех человек, страдающих ВИЧ/СПИДом, во всем мире.

Все существующие подходы к лечению туберкулеза предусматривают комбинацию нескольких средств. Например, режим, рекомендованный Службой здравоохранения США, представляет собой комбинацию изониазида, рифампицина и пиразинамида в течение двух месяцев, с последующим изониазидом и рифампицином отдельно в течение следующих четырех месяцев. Эти лекарственные средства назначаются в течение следующих семи месяцев пациентам, инфицированным ВИЧ. Для пациентов, инфицированных устойчивыми к нескольким лекарственным средствам штаммами *M. tuberculosis*, к комбинированным видам терапии добавляют средства, такие как этамбутол, стрептомицин, канамицин, амикацин, капреомицин, этионамид, циклосерин, цiproфлоксацин и офлоксацин. Не существует ни одного средства, эффективного в клиническом лечении туберкулеза, ни какой-либо комбинации средств, обладающих возможностью лечения длительностью менее шести месяцев.

В медицине существует острая потребность в новых лекарственных средствах, которые улучшают имеющееся лечение, обеспечивая режимы, облегчающие соблюдение режима лечения для пациента и врача. Для достижения этого наилучшим путем являются более короткие режимы и требующие меньшего наблюдения. Наибольшая польза от лечения наступает в первые 2 месяца интенсивной или бактерицидной фазы, когда четыре лекарственных средства принимают одновременно; бактериальная нагрузка значительно снижается, и пациенты становятся неинфекционными. Требуется 4-6 месяцев, или фаза стерилизации, для устранения сохраняющихся бактерий и сведения к минимуму риска рецидива. Сильнодействующее стерилизующее лекарственное средство, которое уменьшает продолжительность лечения до 2 месяцев или менее, было бы чрезвычайно полезно. Также необходимы лекарственные средства, которые облегчат соблюдение режима терапии за счет того, что они требуют меньшего тщательного наблюдения врача. Очевидно, что соединение, которое уменьшает как общую продолжительность лечения, так и частоту приема лекарственного средства, принесло бы наибольшую пользу.

ТБ эпидемия осложняется все возрастающим числом случаев заражения устойчивыми к нескольким лекарственным средствам штаммами или MDR-ТБ. Вплоть до четырех процентов всех случаев заражения по всему миру рассматриваются как заражение MDR-ТБ, устойчивым к самым эффективным лекарственным средствам стандарта из четырех лекарственных средств, изониазида и рифампина. MDR-ТБ является летальным при отсутствии лечения и не может лечиться надлежащим образом с помощью стандартной терапии, поэтому лечение требует приема лекарственных средств "второй линии" вплоть до 2 лет. Эти лекарственные средства часто являются токсичными, дорогими и в малой степени эффективными. В отсутствие эффективной терапии инфицированные MDR-ТБ пациенты продолжают распространять заболевание, продуцируя новые инфекционные болезни с MDR-ТБ штаммами. В медицине существует большая потребность в новом лекарственном средстве с новым механизмом действия, которое, вероятно, проявит активность в отношении устойчивых к лекарственным средствам штаммов, в частности MDR штаммов.

Термин "устойчивый к лекарственным средствам", как используется выше и ниже в настоящем изобретении, является выражением, понятным специалисту в микробиологии. Микобактерией, устойчивой к лекарственному средству, является микобактерия, которая больше не является чувствительной, по меньшей мере, к одному ранее эффективному лекарственному средству; которая развила способность переносить антибиотическое действие, по меньшей мере, одного ранее эффективного лекарственного средства. Штамм, устойчивый к лекарственному средству, может передавать эту способность переносить действие лекарственного средства своему потомству. Упомянутая устойчивость может быть результатом случайных генетических мутаций в бактериальной клетке, которые изменяют чувствительность к одному лекарственному средству или различным лекарственным средствам. MDR туберкулез является особой формой туберкулеза, устойчивого к лекарственным средствам, благодаря бактериальной устойчивости по меньшей мере к изониазиду и рифампицину (с устойчивостью к другим лекарственным средствам или

без таковой), которые являются в настоящее время двумя самыми мощными лекарственными средствами против ТБ. Таким образом, при применении выше и ниже в настоящем документе "устойчивый к лекарственным средствам" предусматривает устойчивость к нескольким лекарственным средствам.

Другим фактором в контроле ТБ эпидемии является проблема латентного ТБ. Несмотря на десятилетия проведения программ по борьбе с туберкулезом (ТБ) около 2 миллиардов людей инфицированы *M. tuberculosis*, хотя и бессимптомно. Около 10% из этих индивидуумов подвержены риску развития активного ТБ в течение их жизни. Всемирной эпидемии ТБ способствует заражение ВИЧ пациентов ТБ и появление ТБ штаммов с множественной лекарственной устойчивостью (MDR-ТБ). Реактивация латентного ТБ является фактором с высокой степенью риска развития заболевания и обуславливает 32% смертей ВИЧ-инфицированных индивидуумов. Для борьбы с эпидемией ТБ необходимо открытие новых лекарственных средств, которые могут уничтожать "дремлющие" или латентные бактерии. "Дремлющие" ТБ могут становиться реактивированными, вызывая заболевание несколькими факторами, например подавлением иммунитета хозяина при применении иммунодепрессивных лекарственных средств, подавляющих антителам против фактора некроза опухоли α или интерферона- γ . В случае пациентов, зараженных ВИЧ, единственным профилактическим лечением, пригодным для латентного ТБ, являются двух- трех-месячные режимы приема рифампицина, пиразинамида. Эффективность режима лечения еще не установлена, и, кроме того, продолжительность лечения является важным ограничивающим фактором в среде с ограниченными ресурсами. Следовательно, существует большая необходимость в разработке новых лекарственных средств, которые могут действовать в качестве химиопрофилактических средств для индивидуумов, зараженных латентными ТБ бактериями.

Туберкулезные бактерии проникают в тела здоровых людей при вдыхании; они подвергаются фагоцитозу альвеолярными макрофагами легких. Это приводит к мощному иммунному ответу и образованию гранул, которые состоят из макрофагов, инфицированных *M. tuberculosis*, окруженных Т-клетками. После 6-8-недельного периода иммунный ответ хозяина вызывает смерть инфицированных клеток путем некроза и накопление казеозного материала с определенными внеклеточными бактериями, окруженными макрофагами, эпителиоидными клетками и слоями лимфоидной ткани на периферии. В случае здоровых индивидов большая часть микобактерий уничтожается в таком окружении, но небольшая часть бактерий все же выживает, и полагают, что они существуют в реплицируемом состоянии пониженного метаболизма и являются устойчивыми к уничтожению лекарственными средствами против ТБ, подобными изониазидом. Эти бактерии могут сохраняться в измененной физиологической среде даже в течение жизни отдельного человека без проявления каких бы то ни было клинических симптомов заболевания. Однако в 10% из этих случаев эти латентные бактерии могут реактивироваться, вызывая заболевание. Одной из гипотез о развитии этих устойчивых бактерий является гипотеза о патофизиологической среде при патологических изменениях у человека, а именно при пониженном давлении кислорода, ограничении в питательных веществах и кислом рН. Допускают, что эти факторы приводят к тому, что эти бактерии становятся фенотипически выносливыми к основным антимикобактериальным лекарственным средствам.

Кроме контроля эпидемии ТБ, возникла проблема устойчивости к антибиотикам "первой линии". Некоторые важные примеры включают пенициллин-устойчивый *Streptococcus pneumoniae*, ванкомицин-устойчивые энтерококки, метициллин-устойчивый стафилококк золотистый, устойчивую к нескольким лекарственным средствам сальмонеллу.

Последствия устойчивости к антибиотикам являются серьезными. Инфекции, вызванные устойчивыми микробами, не поддаются лечению, приводя в результате к увеличению продолжительности заболевания и большому риску смерти. Неудачные результаты лечения также приводят к более длительным периодам способности к инфицированию, которая увеличивает число инфицированных людей, взаимодействующих в обществе, и, таким образом, подвергает все слои населения риску заражения устойчивыми штаммами. Больницы являются крайне важным компонентом проблемы антимикробной резистентности по всему миру. Комбинация высоковосприимчивых пациентов, интенсивного и продолжительного антимикробного лечения и перекрестной инфекции привела в результате к инфекциям с чрезвычайно устойчивыми бактериальными патогенными микроорганизмами.

Самолечение противомикробными лекарственными средствами является другим важным фактором, вносящим вклад в приобретение устойчивости. Противомикробные лекарственные средства при самолечении могут быть ненужными, часто неадекватно дозируемыми или могут не содержать достаточных количеств активных лекарственных средств.

Соблюдение пациентом рекомендованного лечения является другой важной проблемой. Пациенты забывают принять лекарственное средство, прерывают свое лечение, когда начинают чувствовать себя лучше, или могут быть не способны провести полный курс, что ведет к созданию идеальной среды для микробов, скорее для приспособления, чем для уничтожения.

Из-за возникновения устойчивости к нескольким антибиотикам лечащие врачи борются с инфекциями, для которых не существует эффективной терапии. Распространенность болезни, смертность и финансовые расходы на такие инфекции накладывают на системы медицинского обслуживания по всему миру все возрастающую нагрузку.

Следовательно, существует большая необходимость в новых соединениях для лечения бактериаль-

ных инфекций, особенно микобактериальных инфекций, включая латентные микобактериальные инфекции, устойчивые к лекарственным средствам, а также других бактериальных инфекций, особенно инфекций, вызванных устойчивыми бактериальными штаммами.

WO 2004/011436, WO 2005/070924, WO 2005/070430, WO 2005/075428 и WO 2007/014885 описывают определенные замещенные хинолиновые производные, обладающие активностью против *Mycobacteria*, в частности против *Mycobacterium tuberculosis*. WO 2005/117875 описывает замещенные хинолиновые производные, обладающие активностью против устойчивых микобактериальных штаммов. WO2006/067048 описывает замещенные хинолиновые производные, обладающие активностью против латентного туберкулеза. Одно конкретное соединение из этих замещенных хинолиновых производных описывается в Science (2005), 307, 223-227, и его способ действия описывается в WO 2006/035051.

WO 2006/131519, WO 2007/000434, WO 007/000435, WO 2007/000436, WO 2007/014934, WO 2007/014940 и WO 2007/014941 описывают определенные замещенные хинолиновые производные, обладающие активностью против бактерий, таких как *Staphylococcus* и *Streptococcus*.

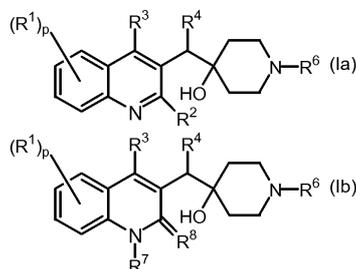
WO 2008/068266, WO 2008/068267, WO 2008/068268, WO 2008/068269, WO 2008/068270 и WO 2008/068272 описывают определенные замещенные хинолиновые производные, обладающие активностью против *Mycobacteria*, в частности против *Mycobacterium tuberculosis*, а также против бактерий, таких как *Staphylococcus* и *Streptococcus*.

Другие замещенные хинолины описываются в патенте США № 5965572 (Соединенные Штаты Америки) для лечения устойчивых к антибиотикам инфекций и в WO 00/34265 для ингибирования роста бактериальных микроорганизмов.

Цель настоящего изобретения заключается в обеспечении новыми соединениями, в частности замещенными хинолиновыми производными, обладающими способностью ингибировать бактериальный рост, особенно стрептококков, стафилококков или микобактерий, и, следовательно, пригодными для лечения бактериальных заболеваний, особенно тех заболеваний, которые вызваны патогенными бактериями, такими как *Streptococcus pneumonia*, *Staphylococcus aureus* или *Mycobacterium tuberculosis* (в том числе латентного заболевания и в том числе устойчивыми к лекарственным средствам штаммами *M. tuberculosis*), *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium* и *M. marinum*.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к новым замещенным хинолиновым производным согласно формуле (Ia) или (Ib)



включая их любые стереохимически изомерные формы, где

p представляет собой целое число, равное 1;

R^1 представляет собой водород, циано, циано- C_{1-6} алкил, формил, карбоксил, галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкиленил, C_{2-6} алкинил, полигалоген- C_{1-6} алкил, гидроксил, гидроксид- C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкилокси, C_{1-6} алкилокси- C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилтио- C_{1-6} алкил, $-C=N-OR^{11}$, amino, моно- или ди(C_{1-6} алкил)амино, amino- C_{1-6} алкил, моно- или ди(C_{1-6} алкил)амино- C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкилкарбониламино- C_{1-6} алкил, $R^{9a}R^{10a}N-C(=O)-$, арил- C_{1-6} алкил, арилкарбонил, $R^{9a}R^{10a}N-C_{1-6}$ алкил, ди(арил) C_{1-6} алкил, арил, C_{3-6} циклоалкил, $R^{9a}R^{10a}N-$, $R^{9a}R^{10a}N-C(=O)-$, C_{1-4} алкил- $S(=O)_2-$ или Нет;

R^2 представляет собой водород, C_{1-6} алкилокси, арил, арилокси, гидроксил, меркапто, C_{1-6} алкилокси- C_{1-6} алкилокси, C_{1-6} алкилтио, моно- или ди(C_{1-6} алкил)амино, amino, пирролидино или радикал с форму-



лой, где Y представляет собой CH_2 , O, S, NH или $N-C_{1-6}$ алкил;

R^3 представляет собой водород;

R^4 представляет собой арил или Нет;

R^6 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, арил- C_{1-6} алкил, Нет, Нет- C_{1-6} алкил или $-C(=NH)-NH_2$;

R^7 представляет собой водород, C_{1-6} алкил или моно- или ди(C_{1-6} алкил)амино;

R^8 представляет собой оксо;

R^{9a} и R^{10a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют радикал, выбранный из группы, состоящей из пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, 4-тиоморфолинила, 2,3-дигидроизоиндол-1-ила, тиазолидин-3-ила, 1,2,3,6-тетрагидропиридила, гексагидро-1Н-азепинила, гексагидро-1Н-1,4-дiazепинила, гексагидро-1,4-оксазепинила, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ила, пир-

ролина, пирролила, имидазолидинила, пиразолидинила, 2-имидазолинила, 2-пиразолинила, имидазолила, пиразолила, триазолила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила и триазинила, при этом каждый радикал необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый заместитель независимо выбран из C₁₋₆алкила, полигалоген-C₁₋₆алкила, галогена, арил-C₁₋₆алкила, гидроксид, C₁₋₆алкилокси, амино, моно- или ди(C₁₋₆алкил)амино, C₁₋₆алкилтио, C₁₋₆алкилтио-C₁₋₆алкила, арила, пиридила или пиримидинила;

каждый из R^{9b} и R^{10b} независимо представляет собой водород, C₁₋₆алкил, арил или Нет;

R¹¹ представляет собой водород или C₁₋₆алкил;

арил представляет собой гомоциклическое ядро, выбранное из фенила, нафтила, аценафтила или тетрагидронафтила, при этом каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый заместитель независимо выбран из гидроксид, гидроксид-C₁₋₆алкила, галогена, циано, циано-C₁₋₆алкила, нитро, амино, моно- или ди(C₁₋₆алкил)амино, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, необязательно замещенного фенилом, полигалоген-C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкилокси, C₁₋₆алкилокси-C₁₋₆алкила, полигалоген-C₁₋₆алкилокси, карбоксил, C₁₋₆алкилоксикарбонила, аминокарбонила, морфолинила или моно- или ди(C₁₋₆алкил)-аминокарбонила;

арил¹ представляет собой гомоциклическое ядро, выбранное из фенила, нафтила, аценафтила или тетрагидронафтила, при этом каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый заместитель независимо выбран из гидроксид, гидроксид-C₁₋₆алкила, галогена, циано, циано-C₁₋₆алкила, нитро, амино, моно- или ди(C₁₋₆алкил)амино, C₁₋₆алкила, полигалоген-C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкилокси, C₁₋₆алкилокси-C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкилтио, полигалоген-C₁₋₆алкилокси, карбоксил, C₁₋₆алкилоксикарбонила, аминокарбонила, Нет, моно- или ди(C₁₋₆алкил)аминокарбонила или C₁₋₄алкил-S(=O)₂-;

Нет представляет собой моноциклический гетероцикл, выбранный из N-феноксипиперидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, 4-тиоморфолинила, пирролила, пиразолила, имидазолила, фуранила, тиенила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, изотиазолила, пиридинила, пиримидинила, пиразинила или пиридазинила; или бициклический гетероцикл, выбранный из хинолинила, хиноксалинила, индолила, бензимидазолила, бензоксазолила, бензизоксазолила, бензотиазолила, бензизотиазолила, бензофуранила, бензотиенила, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила или бензо[1,3]диоксолила; при этом каждый моноциклический и бициклический гетероцикл необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый заместитель независимо выбран из галогена, гидроксид, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкилокси или арил-C₁₋₆алкила;

его фармацевтически приемлемым солям.

Всякий раз при использовании в данном документе подразумевают, что выражение "соединения формулы (Ia) или (Ib)" или "соединения по настоящему изобретению" также включает их фармацевтически приемлемые соли.

Соединения формулы (Ia) и (Ib) взаимосвязаны в том, что, например, соединение согласно формуле (Ib) с R⁸, представляющим собой оксо, и R⁷, представляющим собой водород, является таутомерным аналогом соединения согласно формуле (Ia) с R², представляющим собой гидроксид (кето-енольный таутомеризм).

В определении Нет подразумевают, что он включает все возможные изомерные формы гетероциклов, к примеру, пирролил включает 1Н-пирролил и 2Н-пирролил.

Арил, арил¹ или Нет, перечисленные в определениях заместителей соединений формулы (Ia) или (Ib) (см., например, R⁴ или R⁶), как упомянуто ранее или далее в данном документе, могут быть присоединены к остатку молекулы формулы (Ia) или (Ib) через любой атом углерода кольца или гетероатом, при необходимости, если не указано иное. Таким образом, например, если Нет представляет собой имидазолил, он может быть 1-имидазолилом, 2-имидазолилом, 4-имидазолилом и т.п.

Линии, проведенные от заместителей к кольцевым системам, указывают на то, что заместитель может быть присоединен к любому подходящему атому кольца.

Подразумевают, что фармацевтически приемлемые соли, упоминаемые ранее и далее в данном документе, включают нетоксичные терапевтически активные формы соли присоединения кислот, которые могут быть образованы соединениями формулы (I) или формулы (Ib). Упомянутые соли присоединения кислот можно получить путем обработки основной формы соединений формулы (Ia) или формулы (Ib) подходящими кислотами, например, неорганическими кислотами, как, например, галогеноводородной кислотой, в частности, хлористоводородной кислотой, бромистоводородной кислотой, серной кислотой, азотной кислотой и фосфорной кислотой; органическими кислотами, например уксусной кислотой, гидроксидуксусной кислотой, пропионовой кислотой, молочной кислотой, пировиноградной кислотой, щавелевой кислотой, малоновой кислотой, янтарной кислотой, малеиновой кислотой, фумаровой кислотой, яблочной кислотой, винной кислотой, лимонной кислотой, метансульфокислотой, этансульфокислотой, бензолсульфокислотой, п-толуолсульфокислотой, цикламиновой кислотой, салициловой кислотой, п-аминосалициловой кислотой и памовой кислотой.

Соединения формулы (Ia) или (Ib), содержащие кислотные протоны, можно превращать в их терапевтически активные формы солей присоединения нетоксичного металла или амина путем обработки соответствующими органическими и неорганическими основаниями. Подразумевают, что фармацевтиче-

ски приемлемые соли, упоминаемые ранее и далее в данном документе, также включают терапевтически активные нетоксичные формы солей присоединения металла или амина (формы солей присоединения основания, которые могут быть образованы соединениями формулы (Ia) или формулы (Ib)). Соответствующие формы солей присоединения основания включают, например, соли аммония, соли щелочных и щелочноземельных металлов, например, соли лития, натрия, калия, магния, кальция и т.п., соли с органическими основаниями, например, с первичными, вторичными и третичными алифатическими и ароматическими аминами, такими как метиламин, этиламин, пропиламин, изопропиламин, четыре изомера бутиламина, диметиламин, диэтиламин, диэтанолламин, дипропиламин, диизопропиламин, ди-н-бутиламин, пирролидин, пиперидин, морфолин, триметиламин, триэтиламин, трипропиламин, хинуклидин, пиридин, хинолин и изохинолин, бензатин, N-метил-D-глюкамин, 2-амино-2-(гидроксиэтил)-1,3-пропандиол, гидрабиновые соли и соли с аминокислотами, такими как, например, аргинин, лизин и т.п.

И наоборот, упомянутые формы солей присоединения кислоты и основания можно превратить в свободные формы путем обработки соответствующим основанием или кислотой.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" также включает четвертичные аммониевые соли (четвертичные амины), которые способны образовывать соединения формулы (Ia) или (Ib) путем реакции между основным азотом соединения формулы (Ia) или (Ib) и соответствующим кватернизирующим агентом, такими как, например, необязательно замещенный C₁₋₆алкилгалогенид, арил-C₁₋₆алкилгалогенид, C₁₋₆алкилкарбонилгалогенид, арилкарбонилгалогенид, Het-C₁₋₆алкилгалогенид или Het-карбонилгалогенид, например, метилйодид или бензилйодид. Предпочтительно, Het представляет собой моноциклический гетероцикл, выбранный из фуридила или тиенила; или бициклический гетероцикл, выбранный из бензофуридила или бензотиенила; при этом каждый моноциклический и бициклический гетероцикл может необязательно быть замещенным 1, 2 или 3 заместителями, при этом каждый заместитель независимо выбран из группы галогена, алкила и арила. Предпочтительно, кватернизирующий агент представляет собой C₁₋₆алкилгалогенид. Можно также использовать другие реагенты с легко уходящими группами, такими как C₁₋₆алкилтрифторметансульфонаты, C₁₋₆алкилметансульфонаты и C₁₋₆алкил-п-толуолсульфонаты. Четвертичный амин имеет положительно заряженный атом азота. Фармацевтически приемлемые противоионы включают хлор, бром, йод, трифторацетат, ацетат, трифлат, сульфат, сульфонат. Предпочтительно, противоионом является йод. Предпочтительный противоион можно ввести, используя ионообменные смолы.

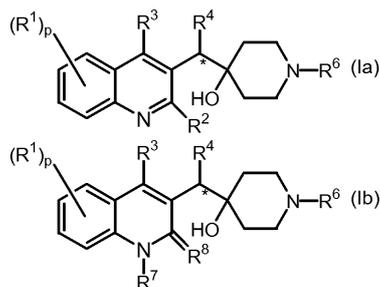
Предпочтительно, выражение фармацевтически приемлемые соли означает фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты и основания, как упомянуто в данном документе выше.

В рамках настоящей заявки предусматривают, что соединение в соответствии с настоящим изобретением в сущности содержит все комбинации своих стереохимически изомерных форм. Выражение "стереохимически изомерные формы", используемое ранее и далее в данном документе, обозначает все возможные стереоизомерные формы, которыми могут обладать соединения формулы (Ia) и (Ib) и их фармацевтически приемлемые соли. Если не упомянуто или указано иное, химические обозначения соединений означают смесь всех возможных стереохимически изомерных форм. В частности, стереогенные центры могут иметь R- или S-конфигурацию; заместители на двухвалентных циклических (частично) насыщенных радикалах могут иметь как цис-, так и транс-конфигурацию. Соединения, содержащие двойные связи, могут обладать E (entgegen-напротив) или Z (zusammen-вместе) стереохимией при упомянутых двойных связях. Термины цис, транс, R, S, E и Z хорошо известны специалистам в данной области. Разумеется, стереохимически изомерные формы соединений формулы (Ia) и (Ib) предназначены для включения в объем настоящего изобретения. Особый интерес представляют собой соединения формулы (Ia) или (Ib), которые являются стереохимически чистыми.

Следуя условным обозначениям CAS-номенклатуры, если в молекуле присутствуют два стереогенных центра известной абсолютной конфигурации, тогда присваивают обозначение R или S (на основании правила последовательности Канна-Ингольда-Прелога) хиральному центру с наименьшим номером, представляющему собой базовый центр.

Если указана определенная стереоизомерная форма, это означает, что указанная форма является практически свободной, т.е. связана с менее 50%, предпочтительно менее 20%, более предпочтительно менее 10%, еще более предпочтительно менее 5%, более того, предпочтительно менее 2% и наиболее предпочтительно менее 1% другого изомера(ов). Таким образом, если соединение формулы (Ia) или (Ib) указано, например, как определенный энантиомер, это означает, что соединение практически не содержит других энантиомеров.

Соединения либо формулы (Ia) и (Ib), либо некоторых других промежуточных соединений имеют стереогенный центр в своей структуре, что может приводить к образованию по меньшей мере двух стереохимически отличающихся структур. В структурах, приведенных ниже, стереогенный центр обозначен *.



Соединения либо формулы (Ia), либо формулы (Ib) можно синтезировать в форме смесей, в частности рацемических смесей энантиомеров, которые можно отделить друг от друга, следуя известным из уровня техники процедурам разделения. Способ отделения энантиомерных форм соединений либо формулы (Ia), либо формулы (Ib) включает жидкостную хроматографию с использованием хиральной неподвижной фазы. Указанные чистые стереохимические изомерные формы также можно получить из соответствующих чистых стереохимических изомерных форм подходящих исходных материалов при условии, что реакция протекает стереоспецифично. Если необходим определенный стереоизомер, предпочтительно, чтобы указанное соединение было синтезировано стереоспецифическими способами получения. В этих способах преимущественно используют энантиомерно чистые исходные материалы.

Подразумевают, что таутомерные формы соединений формулы (Ia) или (Ib) включают такие соединения формулы (Ia) или (Ib), где, например, енольная группа является превращенной в кето-енольную группу (кето-енольный таутомеризм). Таутомерные формы соединений формулы (Ia) и (Ib) или промежуточных соединений настоящего изобретения предназначены для включения в объем настоящего изобретения.

В рамках данной заявки предусматривают, что соединение в соответствии с настоящим изобретением в сущности содержит все комбинации изотопов его химических элементов. В рамках данной заявки элемент, в частности при упоминании в отношении соединения согласно формуле (Ia) или (Ib), включает все изотопы и смеси изотопов этого элемента, либо встречающиеся в природе, либо полученные искусственно, либо с природным изотопным составом, либо в изотопно-обогащенной форме. В частности, при упоминании водорода также подразумевают ¹H, ²H, ³H и их смеси; при упоминании углерода также подразумеваются ¹¹C, ¹²C, ¹³C, ¹⁴C и их смеси; при упоминании азота также подразумевают ¹³N, ¹⁴N, ¹⁵N и их смеси; при упоминании кислорода также подразумевают ¹⁴O, ¹⁵O, ¹⁶O, ¹⁷O, ¹⁸O и их смеси; и при упоминании фтора также подразумеваются ¹⁸F, ¹⁹F и их смеси.

Соединение в соответствии с настоящим изобретением, следовательно, в сущности включает соединение с одним или несколькими изотопами одного или нескольких элементов и их смеси, включая радиоактивное соединение, также называемое меченым радиоактивным изотопом соединением, где один или несколько нерадиоактивных атомов были замещены одним из его радиоактивных изотопов. Под термином "меченное радиоактивным изотопом соединение" понимают любое соединение по формуле (Ia) или (Ib), его фармацевтически приемлемую соль или его N-оксидную форму, или его сольват, которое содержит по меньшей мере один радиоактивный атом. Например, соединение может быть мечено позитрон- или гамма-активными радиоактивными изотопами. Для методик радиолигандного анализа (анализ связывания с рецепторами мембраны) ³H-атом или ¹²⁵I-атом является предпочтительным атомом для замены. Для получения изображения наиболее широко используемыми позитрон-активными (PET) радиоактивными изотопами являются ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O и ¹³N, все из которых получают при помощи ускорителя частиц и имеют периоды полураспада 20, 100, 2 и 10 мин соответственно. Поскольку периоды полураспада этих радиоактивных изотопов настолько коротки, возможно лишь их использование в учреждениях, в которых есть ускоритель частиц в месте их получения, таким образом ограничивая их применение. Наиболее широко используемыми среди них являются ¹⁸F, ^{99m}Tc, ²⁰¹Tl и ¹²³I. Манипуляция с этими радиоактивными изотопами, их получение, выделение и встраивание в молекулу известны специалистам в данной области.

В частности, радиоактивный атом выбран из группы водорода, углерода, азота, серы, кислорода и галогена. Предпочтительно, радиоактивный атом выбран из группы водорода, углерода и галогена.

В частности, радиоактивный изотоп выбран из группы ³H, ¹¹C, ¹⁸F, ¹²²I, ¹²³I, ¹²⁵I, ¹³¹I, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br и ⁸²Br. Предпочтительно, радиоактивный изотоп выбран из группы ³H, ¹¹C и ¹⁸F.

В рамках данной заявки C₁₋₆алкил представляет прямой или разветвленный предельный углеводородный радикал с 1-6 атомами углерода, такими как, например, метил, этил, пропил, 2-метил-этил, пентил, гексил и т.п. Предпочтительной подгруппой C₁₋₆алкила является C₁₋₄алкил, который представляет собой прямой или разветвленный предельный углеводородный радикал с 1-4 атомами углерода, такими как, например, метил, этил, пропил, 2-метил-этил и т.п.

В рамках данного изобретения C₂₋₆алкенил представляет собой прямой или разветвленный углеводородный радикал с 2-6 атомами углерода, содержащий двойную связь, такой как этенил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил и т.п.; C₂₋₆алкинил прямой или разветвленный углеводородный радикал с 2-6

атомами углерода, содержащий тройную связь, такой как этинил, пропинил, бутинил, пентинил, гексинил и т.п.; C_{3-6} -циклоалкил представляет собой циклический предельный углеводород с 3-6 атомами углерода и являющийся типичным в отношении циклопропила, циклобутила, циклопентила и циклогексила.

В рамках данной заявки галоген представляет собой заместитель, выбранный из группы фтора, хлора, брома и йода. Предпочтительно, галоген представляет собой бром, фтор или хлор; в частности, хлор или бром.

В рамках данной заявки полигалоген- C_{1-6} алкил определен как моно- или полигалогензамещенный C_{1-6} алкил, например, метил с одним или несколькими атомами фтора, например, дифторметил или трифторметил, 1,1-дифторэтил и т.п. В случае более одного атома галогена, присоединенного к C_{1-6} алкильной группе в определении полигалоген- C_{1-6} алкила, они могут быть одинаковыми или различными.

Первый представляющий интерес вариант осуществления относится к соединению формулы (Ia) или (Ib), где R^1 представляет собой водород, циано, циано- C_{1-6} алкил, формил, карбоксил, галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, полигалоген- C_{1-6} алкил, гидроксид, гидрокси- C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкилокси, C_{1-6} алкилокси- C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилтио- C_{1-6} алкил, $-C=N-OR^{11}$, amino, моно- или ди(C_{1-6} алкил)амино, amino- C_{1-6} алкил, моно- или ди(C_{1-6} алкил)амино- C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкилкарбониламино- C_{1-6} алкил, $R^{9b}R^{10b}N-C(=O)-$, арил- C_{1-6} алкил, арилкарбонил, $R^{9a}R^{10a}N-C_{1-6}$ алкил, ди(арил) C_{1-6} алкил, арил, C_{3-6} циклоалкил, $R^{9a}R^{10a}N-$, $R^{9a}R^{10a}N-C(=O)-$, C_{1-4} алкил- $S(=O)_2-$ или Het; в частности R^1 представляет собой водород, циано, карбоксил, галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, полигалоген- C_{1-6} алкил, гидрокси- C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкилокси, C_{1-6} алкилтио, amino- C_{1-6} алкил, $R^{9b}R^{10b}N-C(=O)-$, арил, C_{1-4} алкил- $S(=O)_2-$, или Het; более конкретно R^1 представляет собой галоген, в частности бром, C_{1-4} алкил- $S(=O)_2-$, в частности $CH_3-(S=O)_2-$, или Het, в частности пиридинил.

Второй представляющий интерес вариант осуществления относится к соединению формулы (Ia) или любой другой его подгруппе, как упоминается в данном документе выше в качестве первого представляющего интерес варианта осуществления, где R^2 представляет собой C_{1-6} алкилокси или радикал с



формулой , где Y представляет собой O.

Третий представляющий интерес вариант осуществления относится к соединению формулы (Ia) или (Ib), или любой его подгруппе, как упоминается в данном документе выше в качестве первого представляющего интерес варианта осуществления, где R^4 представляет собой фенил, необязательно замещенный I заместителем, при этом указанный заместитель выбран из галогена, циано или C_{1-4} алкил- $S(=O)_2-$ или где R^4 представляет собой нафтил.

Четвертый представляющий интерес вариант осуществления относится к соединению формулы (Ia) или (Ib), или любой его подгруппе, как упоминается в данном документе выше в качестве первого представляющего интерес варианта осуществления, где R^6 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, фенил- C_{1-6} алкил или $-C(=NH)-NH_2$; более конкретно R^6 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, бензил или фенилэтил.

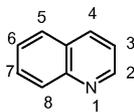
Пятый представляющий интерес вариант осуществления относится к соединению формулы (Ia) или (Ib) или любой его подгруппе, как упоминается в данном документе выше в качестве первого представляющего интерес варианта осуществления, где R^7 представляет собой водород и R^8 представляет собой оксо.

Шестой представляющий интерес вариант осуществления относится к соединению формулы (Ia) или (Ib), или любой его подгруппе, как упоминается в данном документе выше в качестве первого представляющего интерес варианта осуществления, где соединение представляет собой соединение формулы (Ia).

Седьмой представляющий интерес вариант осуществления относится к соединению формулы (Ia) или (Ib), или любой его подгруппе, как упоминается в данном документе выше в качестве первого представляющего интерес варианта осуществления, где соединение представляет собой соединение формулы (Ib).

Восьмой представляющий интерес вариант осуществления относится к соединению формулы (Ia) или (Ib), или любой его подгруппе, как упоминается в данном документе выше в качестве первого представляющего интерес варианта осуществления, где R^1 помещен в положении 6 хинолинового кольца.

В рамках данного изобретения хинолиновое кольцо соединений формулы (Ia) или (Ib) пронумеровано следующим образом:



Девятый представляющий интерес вариант осуществления относится к соединению формулы (Ia) или (Ib), или любой его подгруппе, как упоминается в данном документе выше в качестве первого представляющего интерес варианта осуществления, где арил представляет собой фенил, необязательно заме-

щенный одним или двумя заместителями, при этом каждый независимо выбран из галогена-, циано-, C₁₋₆-алкила или C₁₋₆-алкилокси.

Десятый представляющий интерес вариант осуществления относится к соединению формулы (Ia) или (Ib), или любой его подгруппе, как упоминается в данном документе выше в качестве

первого представляющего интерес варианта осуществления, где Het представляет собой пиперидинил, фуранил, пиридинил, бензофуранил или бензо[1,3]диоксолил.

Одиннадцатый представляющий интерес вариант осуществления относится к соединению формулы (Ia) или (Ib), или любой его подгруппе, как упоминается в данном документе выше в качестве первого представляющего интерес варианта осуществления, к которому применимы одно или несколько, предпочтительно все, из следующих определений:

p равен 1;

R¹ представляет собой галоген-, C₁₋₆-алкилтио-, C₁₋₄-алкил-S(=O)₂ или Het;

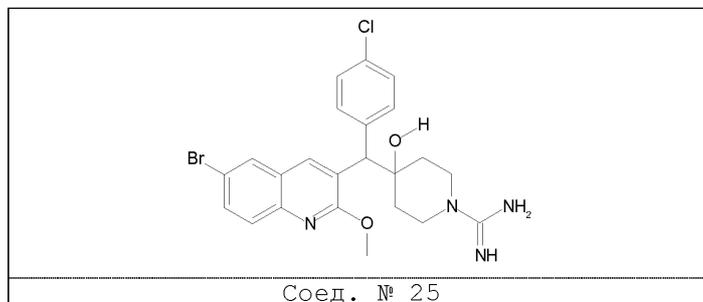
R² представляет собой C₁₋₆-алкилокси или радикал формулы  , где Y представляет собой O;

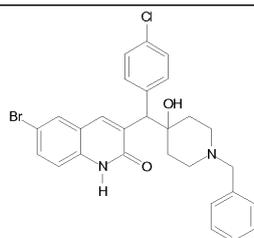
R³ представляет собой водород;

R⁴ представляет собой фенил, необязательно замещенный галогеном, циано или C₁₋₄-алкил-S(=O)₂-либо в 3-, либо в 4-положении; и

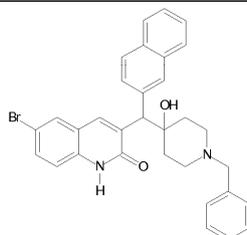
R⁶ представляет собой водород, C₁₋₆-алкил, фенил-C₁₋₆-алкил или -C(=NH)-NH₂.

Предпочтительные соединения в соответствии с настоящим изобретением выбраны из следующих соединений:

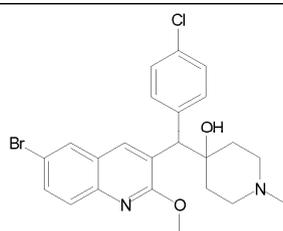




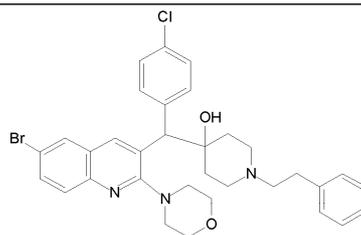
Соед. № 10



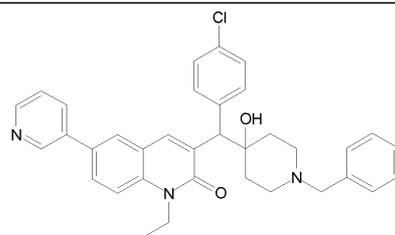
Соед. № 80



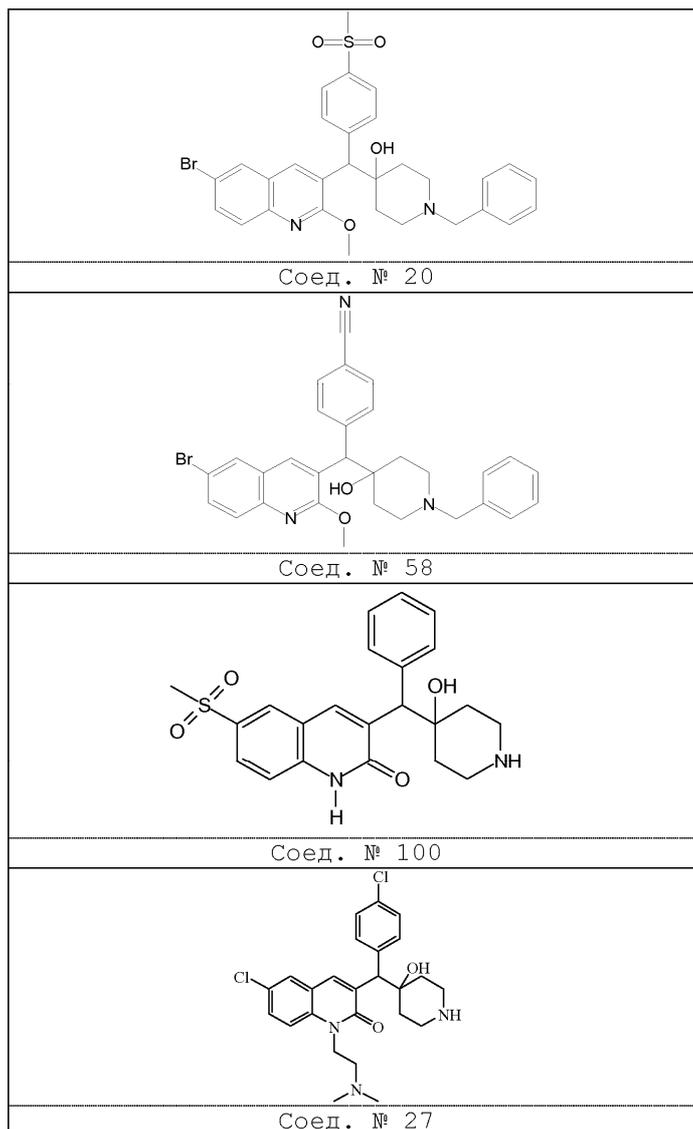
Соед. № 16



Соед. № 1



Соед. № 3



включая их любую стереохимически изомерную форму или их фармацевтически приемлемую соль.

Фармакология

Неожиданно было показано, что соединения согласно настоящему изобретению можно применять для лечения бактериальной инфекции, включая микобактериальную инфекцию, особенно заболеваний, вызванных патогенными микобактериями, такими как *Mycobacterium tuberculosis* (включая его латентную и резистентную к лекарственным средствам форму), *M. bovis*, *M. avium*, *M. Leprae* и *M. marinum*. Таким образом, настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (Ia) или (Ib), как определено в данном документе выше, и их стереохимически изомерным формам, их фармацевтически приемлемым солям или их N-оксидным формам, или их сольватам для использования в качестве лекарственного препарата, в частности, для использования в качестве лекарственного препарата для лечения бактериальной инфекции, включая микобактериальную инфекцию.

Кроме того, настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (Ia) или (Ib) и его стереохимически изомерных форм, его фармацевтически приемлемых солей или его N-оксидных форм, или его сольватов, а также к их применению в качестве любой из фармацевтических композиций, как описано выше в данном документе, для производства лекарственного препарата для лечения бактериальной инфекции, включая микобактериальную инфекцию.

Соответственно, в другом аспекте настоящее изобретение предлагает способ лечения пациента, страдающего от или с риском бактериальной инфекции, включая микобактериальную инфекцию, который предусматривает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением.

Помимо их активности в отношении микобактерий, данные соединения в соответствии с настоящим изобретением также активны в отношении других бактерий. В общем, бактериальные патогены можно классифицировать либо как грамположительные, либо как грамотрицательные патогены. Соединения-антибиотики с активностью в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных патогенов обычно рассматривают как обладающие широким спектром действия. Соединения по настоящему

изобретению рассматривают как активные в отношении грамположительных и/или грамотрицательных бактериальных патогенов, в частности в отношении грамположительных бактериальных патогенов. В частности, соединения по настоящему изобретению являются активными в отношении по меньшей мере одной грамположительной бактерии, предпочтительно в отношении нескольких грамотрицательных бактерий, более предпочтительно в отношении одной или нескольких грамположительных бактерий и/или одной или нескольких грамотрицательных бактерий.

Соединения по настоящему изобретению обладают бактерицидной или бактериостатической активностью.

Примеры грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий включают Staphylococci, например *S. aureus*; Enterococci, например *E. faecalis*; Streptococci, например, *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *S. pyogenes*; Bacilli, например *Bacillus subtilis*; Listeria, например *Listeria monocytogenes*; Haemophilus, например *H. influenzae*; Moraxella, например *M. catarrhalis*; Pseudomonas, например *Pseudomonas aeruginosa*; и Escherichia, например *E. coli*.

Грамположительные патогены, например, Staphylococci, Enterococci и Streptococci особенно важны из-за развития резистентности штаммов, которые трудно как лечить, так и искоренять в, например, больной среде при их возникновении. Примерами таких штаммов являются метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA), метициллин-резистентные коагулаза-отрицательные staphylococci (MRCNS), пенициллин-резистентный *Streptococcus pneumoniae* и мультирезистентный *Enterococcus faecium*.

Соединения по настоящему изобретению также демонстрируют активность в отношении резистентных бактериальных штаммов.

Соединения по настоящему изобретению особенно активны в отношении *Staphylococcus aureus*, включая резистентный *Staphylococcus aureus*, такой как, например, метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Следовательно, настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (Ia) или (Ib) и его стереохимически изомерных форм или его фармацевтически приемлемых солей, а также к их применению в качестве любой из фармацевтических композиций, как описано выше в данном документе, для производства лекарственного препарата для лечения бактериальной инфекции, включая инфекцию, вызванную Staphylococci.

Соответственно, в другом аспекте настоящее изобретение предлагает способ лечения пациента, страдающего от или с риском бактериальной инфекции, включая инфекцию, вызванную Staphylococci, который предусматривает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением.

Без привязки к какой-либо теории можно предположить, что активность соединений по настоящему изобретению основана на ингибировании F1F0-АТФ-синтазы, в частности, ингибировании F0 в F1F0-АТФ-синтазе, более конкретно, ингибировании субъединицы с комплекса F0 в F1F0-АТФ-синтазе, приводя к уничтожению бактерий путем истощения уровней клеточной АТФ бактерий. Поэтому, в частности, соединения по настоящему изобретению активны в отношении тех бактерий, жизнеспособность которых зависит от нормального функционирования F1F0-АТФ-синтазы.

Бактериальные инфекции, которые можно лечить соединениями по настоящему изобретению, включают, например, инфекции центральной нервной системы, инфекции наружного уха, инфекции среднего уха, такие как острый отит среднего уха, инфекции черепных пазух, глазные инфекции, инфекции ротовой полости, такие как инфекции зубов, десен и слизистой оболочки, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции нижних дыхательных путей, мочеполовые инфекции, желудочно-кишечные инфекции, гинекологические инфекции, септицемию, инфекции костей и суставов, инфекции кожи и подкожной клетчатки, бактериальный эндокардит, ожоги, антибактериальную профилактику хирургической операции и антибактериальную профилактику у пациентов с ослабленным иммунитетом, таких как пациенты, получающие противораковую химиотерапию, или пациенты с трансплантированными органами.

Всякий раз при использовании в данном документе выше или ниже, что соединения могут лечить бактериальную инфекцию, это означает, что соединения могут лечить инфекцию, вызванную одним или несколькими бактериальными штаммами.

Настоящее изобретение также относится к композиции, включающей фармацевтически приемлемый носитель и, в качестве активного ингредиента, терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с настоящим изобретением. Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть сформулированы в различных фармацевтических формах в целях администрирования. В качестве подходящих композиций могут быть упомянуты все композиции, обычно используемые для системного введения лекарственных средств. Для получения фармацевтических композиций по настоящему изобретению эффективное количество конкретного соединения, необязательно в форме соли присоединения, в качестве активного ингредиента объединяется в однородную смесь с фармацевтически приемлемым носителем, при этом носитель может принимать широкое разнообразие форм в зависимости от формы препарата, требуемого для введения. Эти фармацевтические композиции желательны в форме единичных

доз, пригодных, в частности, для введения перорально или путем парентерального введения. Например, при получении композиций в пероральной лекарственной форме, может быть использована любая из обычных фармацевтических сред, например, вода, гликоли, масла, спирты и тому подобные, в случае пероральных жидких препаратов, таких как суспензии, сиропы, эликсиры, эмульсии и растворы; или твердые носители, такие как воски, сахара, каолин, разбавители, смазывающие вещества, связующие, разрыхлители и тому подобные, в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. Из-за простоты их введения, таблетки и капсулы представляют наиболее удобные пероральные единицы дозирования, в таком случае, очевидно, используют твердые фармацевтические носители. Для парентеральных композиций носитель будет, как правило, по меньшей мере в значительной степени содержать стерильную воду, хотя может содержать и другие ингредиенты, например, для улучшения растворимости. Например, могут быть получены растворы для инъекций, в которых носитель включает физиологический раствор, раствор глюкозы или смесь физиологического раствора и раствора глюкозы. Также могут быть получены суспензии для инъекций, в случае которых могут использоваться подходящие жидкие носители, суспендирующие средства и т.п. Также включены препараты в твердой форме, которые предназначены для преобразования, непосредственно перед применением, в препараты в жидкой форме.

В зависимости от режима введения фармацевтическая композиция будет предпочтительно содержать от 0,05 до 99 вес.%, более предпочтительно от 0,1 до 70 вес.%, еще более предпочтительно от 0,1 до 50 вес.% соединения формулы (I), и от 1 до 99,95 вес.%, более предпочтительно от 30 до 99,9 вес.%, еще более предпочтительно от 50 до 99,9 вес.% фармацевтически приемлемого носителя, все процентные соотношения берутся, исходя из общего веса композиции.

Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать разнообразные другие ингредиенты, известные в данной области техники, например, смазка, стабилизирующий агент, буферный агент, эмульгатор, агент, регулирующий вязкость, сурфактант, консервант, ароматизатор или краситель.

Особенно предпочтительно составление вышеуказанных фармацевтических композиций в единичной лекарственной форме для простоты введения и равномерности дозирования. Единичная лекарственная форма, применяемая в настоящем документе, относится к физически отдельным единицам, подходящим в качестве единичных доз, при этом каждая единица содержит предварительно установленное количество активного ингредиента, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем. Примерами таких единичных лекарственных форм являются таблетки (включая делимые таблетки или таблетки, покрытые оболочкой), капсулы, пилюли, пакеты с порошкообразным продуктом, пластинки, суппозитории, инъекционные растворы или суспензии и т.п., и их отдельное кратное количество. Суточная доза соединения в соответствии с настоящим изобретением будет, конечно, варьироваться в зависимости от используемого соединения, режима введения, желаемого лечения и от указанного микобактериального заболевания. Однако, в целом, удовлетворительные результаты будут получены, если соединение в соответствии с настоящим изобретением вводится в дневной дозе, не превышающей 1 г, например, в диапазоне от 10 до 50 мг/кг массы тела.

Учитывая тот факт, что соединения формулы (Ia) или формулы (Ib) активны в отношении бактериальных инфекций, соединения по настоящему изобретению можно комбинировать с другими антибактериальными средствами в целях эффективной борьбы с бактериальными инфекциями.

Следовательно, настоящее изобретение также относится к комбинации (a) соединения в соответствии с настоящим изобретением, и (b) одного или нескольких других антибактериальных средств.

Настоящее изобретение также относится к комбинации (a) соединения в соответствии с настоящим изобретением, и (b) одного или нескольких других антибактериальных средств для использования в качестве лекарственного препарата.

Настоящее изобретение также относится к применению комбинации или фармацевтической композиции, как указано непосредственно выше, для лечения бактериальной инфекции.

Фармацевтическая композиция, включающая фармацевтически приемлемый носитель и, в качестве активного ингредиента, терапевтически эффективное количество (a) соединения в соответствии с настоящим изобретением и (b) один или несколько других антибактериальных средств, также включена в настоящее изобретение.

Весовое соотношение (a) соединения в соответствии с настоящим изобретением и (b) другого антибактериального средства (средств), если дано в виде комбинации, может быть определено специалистом в данной области техники. Указанное соотношение и точная дозировка и частота введения зависят от конкретного применяемого соединения в соответствии с настоящим изобретением и другого антибактериального средства (средств), конкретного состояния, лечение которого осуществляют, тяжести состояния, лечение которого осуществляют, возраста, веса, пола, диеты, времени введения и общего физического состояния конкретного пациента, режима введения, также как другие лекарственные средства, которые индивидуум может применять, как хорошо известные специалисту в данной области техники. Более того, является очевидным, что эффективное суточное количество может быть снижено или увеличено в зависимости от реакции подвергаемого лечению субъекта и/или в зависимости от оценки врача, назначающего соединение настоящего изобретения. Конкретное весовое соотношение для данного соеди-

нения формулы (Ia) или (Ib) и другого антибактериального средства может варьироваться от 1/10 до 10/1, более предпочтительно от 1/5 до 5/1, даже более предпочтительно от 1/3 до 3/1.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением и одно или несколько других антибактериальных средств можно сочетать в единой лекарственной форме или их можно составлять в отдельных лекарственных формах таким образом, чтобы вводить одновременно, отдельно или последовательно. Таким образом, настоящее изобретение также относится к продукту, содержащему (a) соединение в соответствии с настоящим изобретением и (b) одно или несколько других антибактериальных средств, в качестве комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения в лечении бактериальной инфекции.

Другие антибактериальные средства, которые можно комбинировать с соединениями формулы (Ia) или (Ib), являются, например, антибактериальными средствами, известными в данной области. Другие антибактериальные средства включают антибиотики группы β -лактамов, такие как пенициллины природного происхождения, полусинтетические пенициллины, цефалоспорины природного происхождения, полусинтетические цефалоспорины, цефамицины, 1-оксацефемы, клавулановые кислоты, пенемы, карбапенемы, нокардицины, монобактамы; тетрациклины, ангидротетрациклины, антрациклины; аминогликозиды; нуклеозиды, такие как N-нуклеозиды, C-нуклеозиды, карбоциклические нуклеозиды, бластицидин S; макролиды, такие как макролиды с 12-членным кольцом, макролиды с 14-членным кольцом, макролиды с 16-членным кольцом; ансамицины; пептиды, такие как блеомицины, грамицидины, полимиксины, бацитрацины, пептидные антибиотики с большим кольцом, содержащие лактоновые связи, актиномицины, амфамицин, капреомицин, дистамицин, эндурацидины, микамицин, неокарцинонстатин, стендомицин, биомицин, виргиниамицин; циклогексимид; циклосерин; вариотин; саркомицин А; новобиоцин; гризофульвин; хлорамфеникол; митомицины; фумагиллин; моненсины; пирролнитрин; фосфомицин; фузидовая кислота; D-(п-гидроксифенил)глицин; D-фенилглицин; энединины.

Конкретными антибиотиками, которые можно комбинировать с настоящими соединениями формулы (Ia) или (Ib), являются, например, бензилпенициллин (калия, прокаина, бензатина), феноксиметилпенициллин (калия), фенетициллин калия, пропициллин, карбенициллин (динатрия, фенилнатрия, инданилнатрия), сулбенициллин, тикарциллин динатрия, метициллин натрия, оксациллин натрия, клоксациллин натрия, диклоксациллин, флюклоксациллин, ампициллин, мезлоциллин, пиперациллин натрия, амоксициллин, циклациллин, гектациллин, сульбактам натрия, талампициллин гидрохлорид, бакампициллина гидрохлорид, пивмециллинам, цефалексин, цефаклор, цефалоглицин, цефадроксил, цефрадин, цефроксадин, цефапирин натрия, цефалотин натрия, цефацетрил натрия, цефсулодин натрия, цефалоридин, цефатризин, цефоперазон натрия, цефамандол, цефотиама гидрохлорид, цефазолин натрия, цефтизоксим натрия, цефотаксим натрия, цефменоксима гидрохлорид, цефуроксим, цефтриаксон натрия, цефтазидим, цефокситин, цефметазол, цефотетан, латамоксеф, клавулановая кислота, имипенем, азтреонам, тетрациклин, хлортетрациклина гидрохлорид, деметилхлортетрациклин, окситетрациклин, метациклин, доксициклин, ролитетрациклин, миноциклин, даунорубицина гидрохлорид, доксорубицин, акларубицин, канамицина сульфат, беканамицин, тобрамицин, гентамицина сульфат, дибекацин, амикацин, микрономицин, рибостамицин, неомицина сульфат, паромомицина сульфат, стрептомицина сульфат, дигидрострептомицин, дестомоцин А, гигромицин В, апрамицин, сизомицин, нетилмицина сульфат, спектиномицина гидрохлорид, астромицина сульфат, валидамицин, касугамицин, полиоксин, бластицидин S, эритромицин, эритромицина эстолат, олеандомицина фосфат, трацетилолеандомицин, китасамицин, йозамицин, спирамицин, тилозин, ивермектин, мидекамицин, блеомицина сульфат, пепломицина сульфат, грамицидин S, полимиксин В, бацитрацин, колистина сульфат, колистинметансульфонат натрия, энрамицин, микамицин, виргиниамицин, капреомицина сульфат, биомицин, энвиомицин, ванкомицин, актиномицин D, неокарцинонстатин, бестатин, пепстатин, монензин, лазалоцид, салиномицин, амфотерицин В, нистатин, натамицин, трикомицин, митрамицин, линкомицин, клиндамицин, клиндамицина пальмитата гидрохлорид, флавофосфолипид, циклосерин, пецилоцин, гризофульвин, хлорамфеникол, хлорамфеникола пальмитат, митомицин С, пирролнитрин, фосфомицин, фузидовая кислота, бикозамицин, тиамулин, сикканин.

Другими антимикробными средствами, которые можно комбинировать с соединениями формулы (Ia) или (Ib), являются, например, рифампицин (=рифампин); изониазид; пиразинамид; амикацин; этионамид; этамбутол; стрептомицин; пара-аминосалициловая кислота; циклосерин; капреомицин; канамицин; тиацетазон; РА-824; хинолоны/фторхинолоны, такие как, например, моксифлоксацин, гатифлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин, спарфлоксацин; макролиды, такие как, например, клэритромицин, клофазимин, амоксициллин с клавулановой кислотой; рифамицины; рифабутин; рифапентин; соединения, раскрытые в WO 2004/011436.

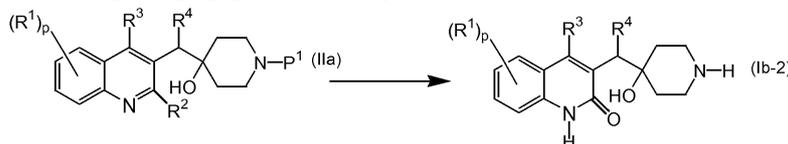
Общее получение

Соединения согласно настоящему изобретению в большинстве случаев можно получать при помощи последовательности этапов, каждый из которых известен квалифицированному специалисту.

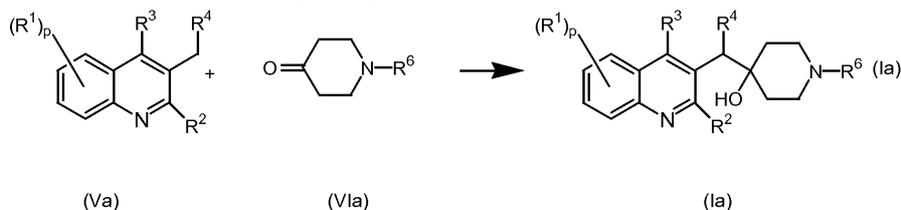
Соединения формулы (Ia), где R⁶ представляет собой водород, при этом указанные соединения, представленные формулой (Ia-1), можно получить путем удаления защитной группы промежуточного соединения формулы (II-a), где P¹ представляет собой подходящую защитную группу, такую как C₁₋₆алкилоксикарбонильную группу, а именно трет-бутоксикарбонильную группу, с помощью, например, подходящей кислоты, такой как трифторуксусная кислота или хлористоводородная кислота, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан или изопропанол; альтернативно, P¹ может представлять собой арил-C₁₋₆алкилоксикарбонильную группу, такую как бензилоксикарбонил, и снятие защитной группы можно провести путем обработки трибромидом бора в подходящем растворителе, таком как дихлорметан.



Соединения формулы (Ib), где R⁶ представляет собой водород, R⁷ представляет собой водород и R⁸ представляет собой оксо, при этом указанные соединения, представленные формулой (Ib-2), можно получить путем удаления защитных групп промежуточного соединения формулы (II-a) с помощью подходящей кислоты, например, хлористоводородной кислоты или трифторуксусной кислоты, в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран или изопропанол.



Соединения формулы (Ia) можно получить путем реакции промежуточного соединения формулы (Va) с соединением формулы (VIa), например в присутствии *n*-бутил-лития в гексане в системе растворителей, содержащих, например, диизопропиламин в тетрагидрофуране. Альтернативно, реакцию можно провести в присутствии, например, *n*-бутил-лития в растворе *N*-(1-метилэтил)-2-пропанамина в тетрагидрофуране. Обе реакции предпочтительно проводят при низкой температуре, например, приблизительно от -70 до -78°C. Дополнительный альтернативный вариант предусматривает проведение реакции в присутствии лития диизопропиламида в системе растворителей, содержащей тетрагидрофуран, гептан и этилбензол. Также реакцию можно проводить, используя натрия цианоборгидрид в кислой среде, такой как уксусная кислота, и в подходящем растворителе, таком как метанол.



Считается, что специалист в пределах знаний способен подобрать соответствующие температуры, разбавители и время реакции для того, чтобы оптимизировать вышеупомянутые реакции для получения требуемого соединения.

Соединения формулы (Ia) или (Ib) можно дополнительно получить путем превращения соединений формулы (Ia) или (Ib) друг в друга согласно известным в данной области реакциям превращения.

Соединения формулы (Ia) или (Ib), где R¹ представляет собой галоген, например бром, могут быть превращены в соединения формулы (Ia) или (Ib), где R¹ представляет собой арил или Нет, путем реакции с арил-B(OH)₂ или Нет-B(OH)₂, или его производным в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, Pd(OAc)₂ или Pd(PPh₃)₄, в присутствии подходящего основания, такого как, например, K₃PO₄, K₂CO₃ или Na₂CO₃, а также подходящего растворителя, такого как, например, толуол или 1,2-диметоксиэтан (DME).

Аналогично, соединения формулы (Ia) или (Ib), в которых R¹ представляет собой галоген, например бром, могут быть превращены в соединения формулы (Ia) или (Ib), в которых R¹ представляет собой алкил, например метил, путем обработки соответствующим алкилирующим средством, таким как CH₃B(OH)₂ или (CH₃)₄Sn, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, Pd(PPh₃)₄, в подходящем растворителе, таком как, например, толуол или 1,2-диметоксиэтан (DME).

Соединения формулы (Ia) или (Ib), где R¹ представляет собой галоген, в частности бром или арил-C₁₋₆алкил, могут быть превращены в соединения (Ia) или (Ib), где R¹ представляет собой водород, путем

реакции с HCOONH_4 в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, палладий на угле, и в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, спирт, например метанол. Альтернативно, такое превращение можно выполнить с использованием, например, *n*-бутил-лития в подходящем растворителе, таком как диэтиловый эфир.

Соединения формулы (Ia) или (Ib), где R^1 представляет собой галоген, в частности бром или хлор, а R^6 представляет собой отличное от водорода, например арил- C_{1-6} алкильную группу, такую как 1-этилфенил, могут быть превращены в соединение формулы (Ia) или (Ib), где R^1 представляет собой водород и R^6 представляет собой водород, путем гидрогенизации с палладием на угле в присутствии уксусной кислоты в подходящем растворителе, таком как метанол.

Соединения формулы (Ia) или (Ib), где R^1 представляет собой галоген, в частности бром, могут быть так же превращены в соединение, где R^1 представляет собой формил, путем реакции с *N,N*-диметилформамидом в присутствии *n*-бутил-лития и подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран. Данные соединения можно затем дополнительно превращать в соединения формулы (Ia) или (Ib), где R^1 представляет собой $-\text{CH}_2-\text{OH}$, путем реакции с подходящим восстановителем, таким как, например, NaNH_4 , и в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, спирт, например метанол, и тетрагидрофурана.

Соединения формулы (Ia) или (Ib), где R^1 представляет собой галоген, в частности бром, могут быть так же превращены в соединение, где R^1 представляет собой карбоксил, путем обработки, например, диоксидом углерода, в присутствии *n*-бутил-лития в гексане.

Соединения формулы (Ia) или (Ib), где R^1 представляет собой карбоксил, могут быть превращены в соединения формулы (Ia) или (Ib), где R^1 представляет собой Het-NH-CO- , путем обработки соответствующим соединением Het-NH_2 в присутствии, например 1-гидроксибензотриазола и N' -(этилкарбонимидоил)-*N,N*-диметил-1,3-пропандиамина в подходящем растворителе, таком как дихлорметан.

Соединения формулы (Ia) или (Ib), где R^1 представляет C_{2-6} алкенил, можно получить путем реакции соединения с формулой (Ia) или (Ib), где R^1 представляет собой галоген, например, бром и т.п., с трибутил(C_{2-6} алкенил)оловом, таким как, например, трибутил(винил)олово, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, *N,N*-диметилформамид. Предпочтительно данную реакцию проводят при повышенной температуре.

Соединения формулы (Ia) или (Ib), где R^1 представляет собой $R^{9a}R^{10a}N-$, могут быть получены из соединения формулы (Ia) или (Ib), где R^1 представляет собой галоген, например бром и т.п., путем реакции с $R^{9a}R^{10a}NH$ или его функциональным производным в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, трис-(добензилиденацетон)палладий, подходящего лиганда, такого как, например, 2-(ди-*t*-бутилфосфино)бифенил, подходящего основания, такого как, например, натрия *t*-бутоксид, и подходящего растворителя, такого как, например, толуол. Например, если R^1 представляет собой пиридинил, то исходное указанное соединение формулы (Ia) или (Ib) может вступать в реакцию с соединением на основе пиридина, таким как сложный 1,3-пропандиол циклический эфир бороновой кислоты, в присутствии подходящего катализатора, такого как тетраакис-(трифенилфосфин)палладий, и подходящего основания, такого как калия карбонат, и в подходящем растворителе, таком как 1,2-диметоксиэтан.

Соединения формулы (Ia) или (Ib), где R^1 представляет собой $-\text{C}=\text{N-OR}^{11}$, можно получить из соединения формулы (Ia) или (Ib), где R^1 представляет собой формил, путем реакции с гидросиламина гидрохлоридом или C_{1-6} алкоксилamina гидрохлоридом в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, пиридин.

Соединения формулы (Ia) или (Ib), где R^1 представляет собой $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$, могут быть получены из соединения формулы (Ia) или (Ib), где R^1 представляет собой формил, путем восстановления в присутствии H_2 , подходящего катализатора, такого как, например, палладий на угле, и подходящего растворителя, такого как, например, NH_3 /спирт, например NH_3 /метанол. Соединения формулы (Ia) или (Ib), где R^1 представляет собой $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$, могут быть превращены в соединение формулы (Ia) или (Ib), где R^1 представляет собой $-\text{CH}_2-\text{N}(C_{1-6}\text{алкил})_2$, путем реакции с подходящим альдегидным или кетонным реагентом, таким как, например, параформальдегид или формальдегид, в присутствии натрия цианоборгидрида, уксусной кислоты и подходящего растворителя, такого как, например, ацетонитрил.

Соединения формулы (Ia) или (Ib), где R^1 представляет собой $R^{9a}R^{10a}N-\text{CH}_2-$, могут быть получены путем реакции соединения формулы (Ia) или (Ib), где R^1 представляет собой формил, с подходящим реагентом формулы $R^{9a}R^{10a}N-\text{H}$ в присутствии подходящего восстановителя, такого как, например, BH_3CN , подходящего растворителя, такого как, например, ацетонитрил и тетрагидрофуран, и подходящей кислоты, такой как, например, уксусная кислота.

Соединения формулы (Ia) или (Ib), где R^1 представляет собой amino, могут быть получены путем реакции соединения формулы (Ia) или (Ib), где R^1 представляет собой карбоксил, с подходящим азидом, таким как, например, дифенилфосфорилазид, и подходящим основанием, таким как, например, триэтиламин, в подходящем растворителе, таком как, например, толуол. Полученный продукт подвергают реакции Курциуса, и путем добавления триметилсилилэтанола образуется карбаматное промежуточное соединение. В следующем этапе данное промежуточное соединение вступает в реакцию с тетрабутилам-

мония бромидом (ТВАВ) в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, для получения аминопроизводного.

Соединения формулы (Ia) или (Ib), где R^1 представляет собой арилкарбонил, могут быть получены путем реакции в первом этапе (a) соединения формулы (Ia) или (Ib), где R^1 представляет собой галоген, например бром и т.п., путем реакции с подходящим ариллальдегидом в присутствии *n*-бутил-лития и подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран. Данную реакцию предпочтительно проводят при низкой температуре, такой как, например, -70°C . В следующем этапе (b) продукт, полученный в этапе (a), подвергают окислению подходящим окислителем, таким как, например, оксид марганца, в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, метиленхлорид.

Соединения формулы (Ia) или (Ib), где R^4 представляет собой фенил, замещенный галогеном, могут быть превращены в соединение формулы (Ia) или (Ib), где R^4 представляет собой фенил, замещенный *Net*, путем реакции с *Net*- $\text{B}(\text{OH})_2$ в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, в присутствии подходящего основания, такого как, например, Na_2CO_3 , а также подходящего растворителя, такого как, например, толуол или 1,2-диметоксиэтан (DME), и спирта, например метанола.

Соединения формулы (Ia) или (Ib), где R^1 представляет собой галоген, в частности бром, могут быть превращены в соединение формулы (Ia) или (Ib), где R^1 представляет собой циано, путем реакции с цианопроизводным, например цианидом цинка, в присутствии трис- $[\mu\text{-}[(1,2\text{-}\eta\text{:}4,5\text{-}\eta)\text{-}(1\text{E},4\text{E})\text{-}1,5\text{-дифенил-}1,4\text{-пентадиен-}3\text{-он}]]\text{дипалладия} (\text{Pd}_2(\text{dba})_3)$ и дихлор[1,1'-бис-(дифенилфосфино-*kP*)ферроцен]палладия (*dppf*) в подходящем растворителе, таком как, например, диметилформамид.

Соединения формулы (Ia), где R^2 представляет собой метокси, могут быть превращены в соответствующее соединение формулы (Ib), где R^8 представляет собой водород и R^9 представляет собой оксо, путем гидролиза в присутствии соответствующей кислоты, такой как, например, хлористоводородная кислота, и подходящего растворителя, такого как, например, диоксан или тетрагидрофуран.

Соединения формулы (Ia) или (Ib), где R^6 представляет собой водород, могут быть превращены в соответствующие соединения формулы (Ia) или (Ib), где R^6 представляет собой отличное от водорода, с использованием стандартных методик. Например, соединение формулы (Ia) или (Ib), где R^6 представляет собой C_{1-6} -алкил, может быть получено путем алкилирования соединения формулы (Ia) или (Ib), где R^6 представляет собой водород, например, в случае, если R^6 представляет собой метил, путем обработки водным раствором формальдегида в присутствии натрия триацетоксиборгидрида в подходящем растворителе, таком как дихлорметан. Соединение формулы (Ia) или (Ib), где R^6 представляет собой C_{1-6} -алкил, может быть получено путем арилалкилирования соединения формулы (Ia) или (Ib), где R^6 представляет собой водород, например, путем обработки соответствующим арил- C_{1-6} -алкилгалогенидом в присутствии основания, такого как карбонат калия, в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил. Соединение формулы (Ia) или (Ib), где R^6 представляет собой арил- C_{1-6} -алкил, могут быть получены путем обработки соединения формулы (Ia) или (Ib), где R^6 представляет собой водород, например, путем обработки соответствующим альдегидом, таким как бензальдегид с натрия триацетоксиборгидридом, подходящим растворителем, таким как дихлорметан.

Соединения формулы (Ia) или (Ib), где R^6 представляет собой водород, могут быть превращены в соответствующее соединение формулы (Ia) или (Ib), где R^6 представляет собой $-\text{C}(=\text{NH})\text{-NH}_2$, например, путем обработки 1*H*-пирозол-1-карбоксамидином и основанием, таким как триэтиламин, в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил.

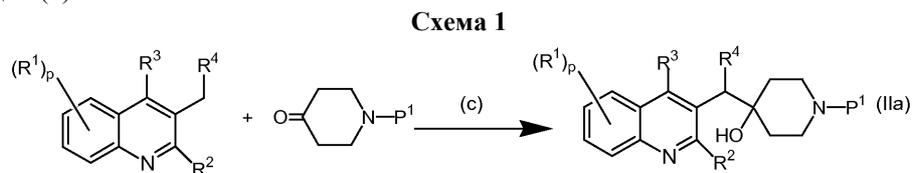
Соединения формулы (Ia) или (Ib), где R^6 представляет отличное от водорода, могут быть превращены в соответствующее соединение формулы (Ia) или (Ib), где R^6 представляет собой водород, с использованием стандартных методик. Например, соединение формулы (Ia) или (Ib), где R^6 представляет собой арил- C_{1-6} -алкильную группу, например этил-1-фенильную группу, может быть превращен в соответствующее соединение формулы (Ia) или (Ib), где R^6 представляет собой водород, путем гидрогенизации в присутствии палладия на угле в подходящем растворителе, таком как метанол.

Очевидно, что в предыдущих и в последующих реакциях продукты реакции могут быть выделены из реакционной среды и, при необходимости, в дальнейшем очищены в соответствии с методиками, которые в общем известны в данной области техники, такими как экстракция, кристаллизация и хроматография. В дальнейшем очевидно, что продукты реакции, которые существуют в более, чем одной энантиомерной форме, могут быть выделены из их смеси путем известных методик, в частности препаративной хроматографией, такой как препаративная HPLC, хиральная хроматография. Отдельные диастереоизомеры или отдельные энантиомеры могут также быть получены путем сверхкритической жидкостной хроматографии (SCF).

Исходные вещества и промежуточные соединения являются соединениями, которые либо являются коммерчески доступными, или могут быть получены в соответствии со стандартными реакционными процедурами, общеизвестными в данной области техники. Соединения пиперидона, используемые в качестве исходных материалов в вышеупомянутых способах, можно получить, например, в соответствии с процедурами, описанными в Xiaosong M. et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20 (2010) 2195-2199, Michel Guillaume et al., *Organic Process Research and Development* 2007, 11, 1079-1086 и WO 2005/123081. Различные процедуры получения соединений, используемых в качестве исходных материа-

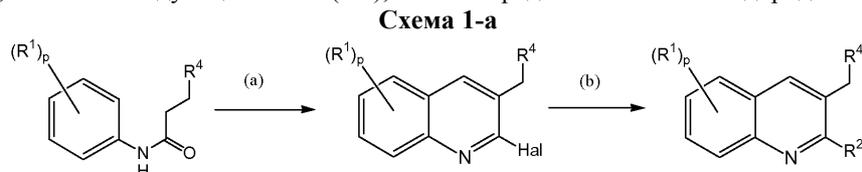
лов на основе хинолина, описаны в WO описаниях, на которые ссылаются выше.

В частности, промежуточные соединения (II-a) могут быть получены в соответствии со следующей схемой реакции (1):



В реакционной схеме (1) соединение хинолина вступает в реакцию с производным пиперидин-4-она, например, с *n*-бутил-литием в гексане в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран.

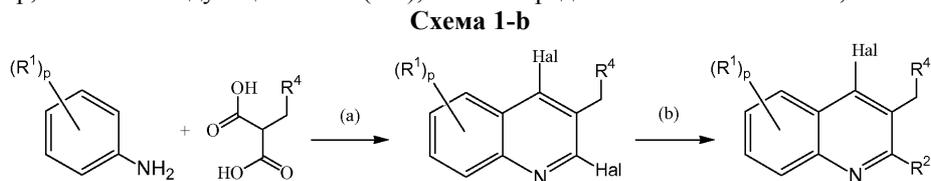
Исходный материал хинолина, используемый в схеме (1), может быть получен стандартным способом, например, согласно следующей схеме (1-a), если R^3 представляет собой водород:



В схеме (1-a) этап (a) предусматривает циклизацию соединения бензолпропанамида с превращением оксогруппы в галогеновую (Hal) группу, предпочтительно хлор, например, путем обработки оксихлорида фосфора в подходящем растворителе, таком как диметилформамид.

На этапе (b) полученную галогеновую (Hal) группу можно превратить в соответствующую R^2 -группу при помощи стандартного способа, например, обработкой соединением алкоксида, таким как метилат натрия, с образованием C_{1-6} алкилокси-группы, в частности, метилокси-группы, в подходящем растворителе, таком как метанол.

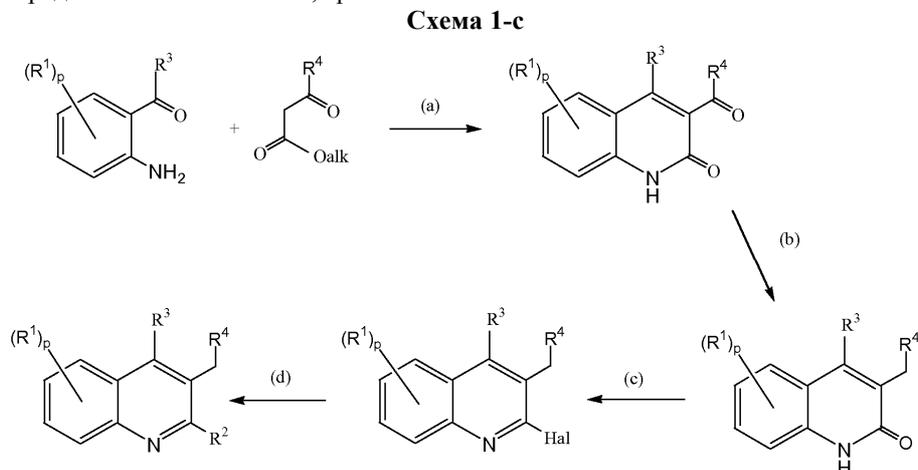
Исходный материал хинолина, используемый в схеме (1), может быть получен стандартным способом, например, согласно следующей схеме (1-b), если R^3 представляет собой галоген, в частности хлор.



В схеме (1-b) этап (a) предусматривает реакцию производного аминобензола с производным бензолпропановой кислоты в присутствии галогенирующего средства, в частности хлорирующего средства, такого как трихлорид фосфора, при повышенной температуре в течение, например, приблизительно 80°C.

На этапе (b) 2-Hal группа может быть превращена в требуемую R^2 -группу при помощи стандартного способа, например, с помощью соответствующего алкоксилирующего средства, такого как алкоголь натрия, например метилата натрия, для введения алкилокси группы, предпочтительно в подходящем растворителе, таком как метанол.

Исходный материал хинолина, используемый в схеме (1), может быть согласно следующей схеме (1-c), если R^3 представляет собой алкил, арил или Нет.



в схеме (1-c) этап (a) предусматривает реакцию аминифенилалканона с соответствующим сложным алкиловым (alk) эфиром β -оксобензол (или гетероцикл)пропановой кислоты, предпочтительно слож-

ным эфиром бензолпропановой кислоты, например сложным этиловым эфиром, при повышенной температуре, например приблизительно 180°C.

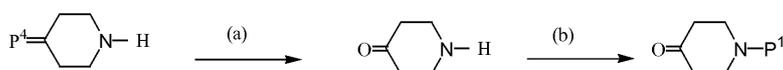
На этапе (b) полученное производное хинолина восстанавливают с превращением оксо-группы, соединенной в 3-положении хинолинового ядра с метиленовой (-CH₂-) группой, например, путем реакции с гидразином в подходящем растворителе, таком как 1,2-этанediол, предпочтительно при повышенной температуре, такой как приблизительно 100°C, с последующим присоединением основания, такого как гидроксид калия.

На этапе (c) 2-оксо-группа может быть превращена в галогеновую (Hal) группу, например хлор-группу, при помощи стандартного способа путем обработки соответствующим галогенирующим средством, таким как оксихлорид фосфора, в присутствии бензилтриметиламмония хлорида в соответствующем растворителе, таком как ацетон, предпочтительно при повышенной температуре, такой как 80°C.

На этапе (d) 2-галогеновая группа может быть превращена в требуемую R²-группу с помощью соответствующего алкоксилирующего средства, такого как алкоголь натрия, например метилата натрия, для введения алкилоксигруппы, предпочтительно в подходящем растворителе, таком как метанол.

Производные пиперидин-4-она, используемые в схеме (1), в общем известны и могут быть получены с помощью способов, известных в литературе или аналогичных известным. Например, такие производные могут быть получены в соответствии со следующей схемой реакции (2).

Схема 2



На этапе (a) производное пиперидина, в котором P⁴ представляет собой группу-предшественник для оксо-группы, такой как C₁₋₄ алкилендиоксиокси-группа, в частности 1,2-этилендиокси-группа, обрабатывают для превращения группы-предшественника в требуемую оксо-группу, например, путем обработки кислотой, такой как хлористоводородная кислота, для осуществления превращения C₁₋₄алкилендиокси-группы в оксо-группу. На этапе (b) защитная группа P¹ может быть введена стандартным способом. Таким образом, например, если группа P¹ представляет собой C₁₋₆алкилоксикарбонильную группу, то соединение пиперидин-4-она может вступать в реакцию с соответствующим ди-C₁₋₆алкилдикарбонатом, таким как ди-трет-бутилдикарбонат, в присутствии основания, такого как триэтиламин, и в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран.

Альтернативно, вышеуказанное производное пиперидин-4-она может быть получено путем восстановления соответствующего соединения 3,4-дигидропиперидина в соответствии со схемой реакции (3):

Схема 3



В данной реакции соединение 3,4-дигидропиперидина восстанавливают, например, с помощью восстановителя, такого как гидротрис-(1-метилпропил) (1-)борат лития, в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран, предпочтительно при температуре приблизительно -78°C.

Экспериментальная часть

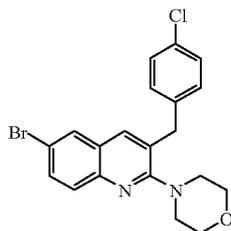
Абсолютную стереохимическую конфигурацию стереогенного атома (атомов) углерода или конфигурацию при двойной связи некоторых соединений или промежуточных соединений экспериментально не определяли. Тем не менее, такие изомерные формы могут быть однозначно охарактеризованы специалистом в данной области с использованием способов, известных в данной области, таких как, например, ЯМР. Полагают, что наиболее подходящий способ определения действительной стереохимической конфигурации находится в пределах знаний специалиста в данной области.

Далее в данном документе "BTEAC" означает бензилтриметиламмония хлорид, "n-BuLi" означает n-бутиллитий, "DCM" означает дихлорметан (CH₂Cl₂), "DIPE" означает простой диизопропиловый эфир, "DME" означает 1,2-диметоксиэтан, "DMF" означает N,N-диметилформамид, "dppf" означает [1,1'-бис-(дифенилфосфино-κP)ферроцен]дихлорпалладий, "EtOAc" означает этилацетат, "EtOH" означает этанол, "MeOH" означает метанол (CH₃OH), "Pd₂(dba)₃" означает трис[μ-[(1, 2-η: 4,5-η-(1E,4E)-1,5-дифенил-1,4-пентадиен-3-он]]дипалладий (также трис-(дибензилиденацетон)дипалладий), "RT" означает комнатную температуру, "RM" означает реакционную смесь, "THF" означает тетрагидрофуран, и "SFC" означает сверхкритическую жидкостную хроматографию.

А. Получение промежуточных соединений.

Пример А1.

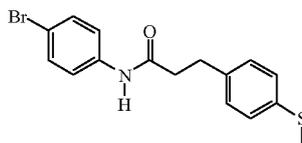
Получение промежуточного соединения 1



Смесь 6-бром-2-хлор-3-[(4-хлорфенил)метил]хинолина (1 г, 0,0027 моль) в морфолине (4,5 мл), влившую в ледяную воду, перемешивали при 90°C в течение ночи. Осадок фильтровали, промывали H₂O и высушивали при 60°C in vacuo, получая при этом 1,01 г (90%) промежуточного соединения 1.

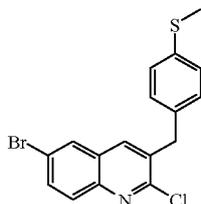
Пример А2.

а) Получение промежуточного соединения 2



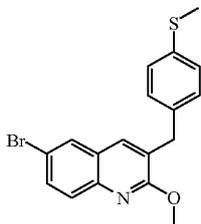
Раствор 4-(метилтио)бензолпропаноил хлорида (9 г, 0,042 моль) в CH₂Cl₂ (80 мл) добавляли по каплям при 0°C к раствору 4-бромбензоламина (7,19 г, 0,042 моль) и N,N-диэтилэтанамина (6,4 мл, 0,046 моль) в CH₂Cl₂ (70 мл). Данную смесь перемешивали при RT в течение ночи и выливали в воду. Органический слой экстрагировали, используя CH₂Cl₂, промывали водой, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали до сухого состояния. Остаток выкристаллизовывали из DIPE/CH₂Cl₂. Осадок отфильтровывали и сушили, получая 5,5 г (38%) промежуточного соединения 2.

б) Получение промежуточного соединения 3



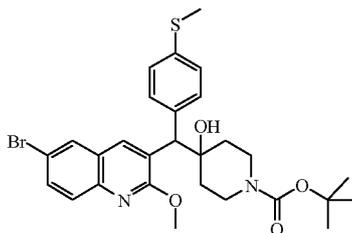
DMF (1,81 мл, 0,0236 моль), затем промежуточное соединение 2 (5,5 г, 0,0157 моль) добавляли порциями при 5°C к POCl₃ (10,2 мл, 0,011 моль). Данную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи, затем охлаждали и выливали в ледяную воду. Органический слой экстрагировали, используя CH₂Cl₂, промывали 10% водным раствором K₂CO₃, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: циклогексан/CH₂Cl₂ 50/50; 15-40 мкм). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали до сухого состояния, получая 2,15 г промежуточного соединения 3.

в) Получение промежуточного соединения 4



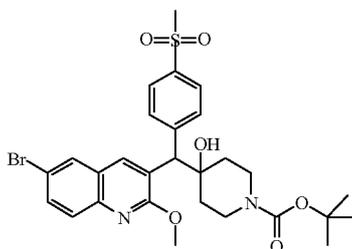
Раствор промежуточного соединения 3 (2,15 г, 0,0057 моль) в CH₃ONa 33% в CH₃OH (5,6 мл) и CH₃OH (50 мл) перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение ночи, а затем охлаждали до 0°C. Осадок фильтровали, промывали CH₃OH и сушили при 60°C in vacuo, получая 1,75 г (82%) промежуточного соединения 4.

d) Получение промежуточного соединения 5



n-BuLi 1,6 М в гексане (8,015 мл, 12,824 ммоль) добавляли по каплям при -20°C к раствору диизопропиламина (1,797 мл, 12,824 ммоль) в THF (18 мл) в потоке N_2 . Данную смесь перемешивали при -20°C в течение 20 мин, а затем охлаждали до -70°C . Добавляли раствор промежуточного соединения 4 (4 г, 10,687 ммоль) в THF (40 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при -70°C . Добавляли раствор сложного 1,1-диметилэтилового эфира 4-оксо-1-пиперидинкарбоновой кислоты (3,194 г, 16,03 ммоль) в THF (16 мл) при -70°C , а затем перемешивали при -70°C в течение 1 ч. Добавляли воду и EtOAc при -30°C . Органический слой отделяли, промывали водой, а затем соевым раствором, сушили (MgSO_4), фильтровали и выпаривали растворитель до сухого состояния. Остаток (7,5 г) очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (Merck, 200 г, SiO_2 15-40 мкм; элюент: циклогексан/EtOAc: 80/20). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали до сухого состояния, получая 1,95 г (32%) промежуточного соединения 5.

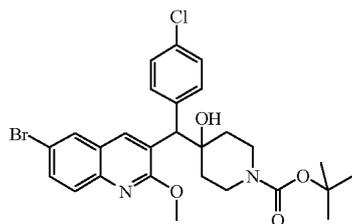
e) Получение промежуточного соединения 6



Смесь промежуточного соединения 5 (1,95 г, 3,4 ммоль) и 3-хлорпероксибензойной кислоты (2,514 г, 10,2 ммоль) в DCM (40 мл) перемешивали в течение ночи. Данную смесь выливали в 10% водный раствор карбоната калия и экстрагировали, используя DCM. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили над MgSO_4 и выпаривали до сухого состояния, получая 2,6 г (106,859%) промежуточного соединения 6.

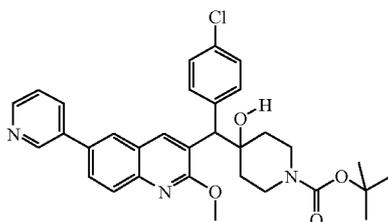
Пример А3.

a) Получение промежуточного соединения 7



Промежуточное соединение 7 получали аналогично способу получения промежуточного соединения 5, начиная с 6-бром-3-[(4-хлорфенил)метил]-2-метоксихинолина (5 г, 13,787 ммоль) и сложного 1,1-диметилэтилового эфира 4-оксо-1-пиперидинкарбоксильной кислоты (3,297 г, 16,545 ммоль). Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (B6745; SiO_2 10-40 мкм; 450 г; циклогексан/EtOAc 90/10). Требуемую фракцию собирали и элюент выпаривали с получением 3,2 г (41,31%) промежуточного соединения 7.

b) Получение промежуточного соединения 8

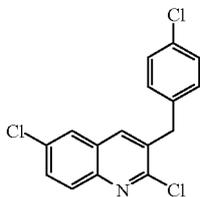


Раствор промежуточного соединения 7 (3,92 г, 0,0070 моль), 3-(1,3, 2-диоксаборинан-2-ил)пиридина (2,27 г, 0,0140 моль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ в DME (99 мл), MeOH (52 мл) и 2 М раствор K_2CO_3 (14,4 мл) перемешивали

вали в течение 2 ч при 90°C, а затем охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду и экстрагировали, используя DCM. Органический слой отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH от 99/1/0,1 до 94/6/0,6). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали до сухого состояния, получая 3,14 г (80%) промежуточного соединения 8.

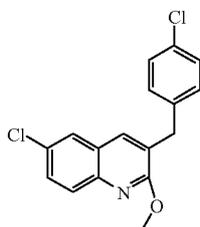
Пример А4.

а) Получение промежуточного соединения 9



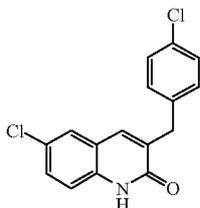
DMF (9,71 мл, 0,126 моль) добавляли по каплям к POCl₃ (54,89 мл, 0,589 моль) при 5°C, затем частями добавляли 4-хлор-N-(4-хлорфенил)бензолпропанамид (24,75 г, 84,132 ммоль) при 5°C. Полученную смесь нагревали при 80°C в течение ночи, а затем охлаждали до RT и выливали в воду со льдом. Осадок отфильтровывали, промывали водой абсорбировали, используя DIPE. Осадок отфильтровывали и сушили, (вакуум, 60°C), получая 26,67 г (98%) промежуточного соединения 9.

б) Получение промежуточного соединения 10



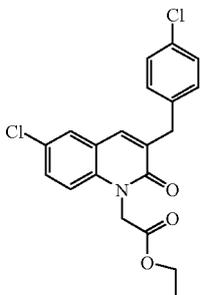
CH₃ONa 30% в CH₃OH (110,272 мл, 0,579 моль) добавляли к раствору промежуточного соединения 9 (26,67 г, 82,667 ммоль) в метаноле (518 мл). Данную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи, затем охлаждали до RT и выпаривали растворитель при пониженном давлении. Данную смесь выливали в воду со льдом и осадок отфильтровывали, а затем промывали водой. Порошок высушивали при пониженном давлении при 60°C с получением 21,4 г (81%) промежуточного соединения 10.

с) Получение промежуточного соединения 11



HCl 3N (50 мл) добавляли к раствору промежуточного соединения 10 (9,7 г, 30,484 ммоль) в THF. RM нагревали при 70°C в течение ночи. Данную смесь охлаждали до RT и выливали в ледяную воду. Раствор перемешивали в течение 45 мин и осадок фильтровали, промывали водой и сушили при пониженном давлении при 60°C в течение ночи с получением 7,66 г (82%) промежуточного соединения 11.

д) Получение промежуточного соединения 12



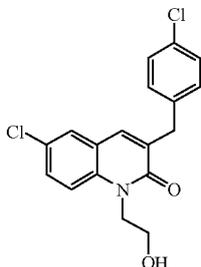
NaH (173,568 мг, 7,233 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 11 (2 г, 6,575 ммоль) в DMF (25 мл) при 5°C в атмосфере азота. RM перемешивали в течение 30 мин при RT. Затем добавляли этил-2-бромацетат (0,802 мл, 7,233 ммоль) к RM при 5°C. Данную RM перемешивали в течение ночи при RT. Добавляли воду и EtOAc при RT.

Осадок отфильтровывали и очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм,

1,95 г, циклогексан/EtOAc 80/20). Фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 0,89 г (34%) промежуточного соединения 12.

Фильтрат отделяли, промывали водой, затем солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и фильтровали. Растворитель выпаривали до сухого состояния с получением 1,78 г (69%) промежуточного соединения 12.

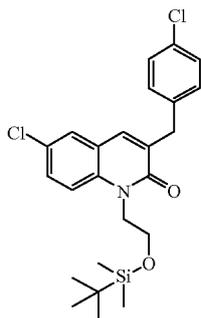
е) Получение промежуточного соединения 13



H_4AlLi (48,626 мг, 1,281 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 12 (1 г, 2,562 ммоль) в THF (10 мл) при $0^\circ C$ в атмосфере азота. Данную RM перемешивали в течение 30 мин при $0^\circ C$. Добавляли H_4AlLi (0,5 экв.) и RM перемешивали в течение 30 мин при $0^\circ C$. Затем к RM добавляли EtOAc и воду. Органический слой отделяли и промывали водой, высушивали над $MgSO_4$ и фильтровали. Растворитель выпаривали до сухого состояния.

Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 4,29 г, CH_2Cl_2 в течение 20 мин, затем $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ 98/2/0,1 в течение 40 мин). Очищенную фракцию собирали и элюент выпаривали с получением промежуточного соединения 13, использованного в следующем этапе процедуры. Можно получить большее количество продукта из неочищенной фракции посредством дополнительных очисток.

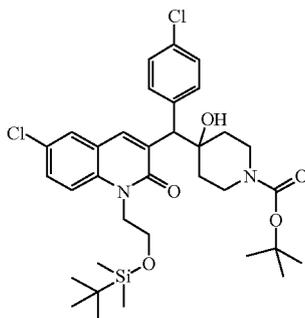
ф) Получение промежуточного соединения 14



Раствор промежуточного соединения 13 (805 г, 2,312 ммоль), сложного (1,1-диметилэтил)диметилсилилового эфира 1,1,1-трифторметансульфоновой кислоты (916,617 мг, 3,468 ммоль) и пиридина (0,28 мл, 3,468 ммоль) в DCM (2 мл) перемешивали при RT в течение 7 ч. MeOH (800 мкл) добавляли к RM и ее выливали в 10% водный раствор K_2CO_3 . Данную смесь экстрагировали, используя CH_2Cl_2 . Органическую фракцию отделяли, промывали водой, сушили над $MgSO_4$ и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 0,915 г, циклогексан/EtOAc 70/30).

Очищенные фракции собирали и элюент выпаривали до сухого состояния с получением промежуточного соединения 14, использованного в следующем этапе процедуры.

г) Получение промежуточного соединения 15

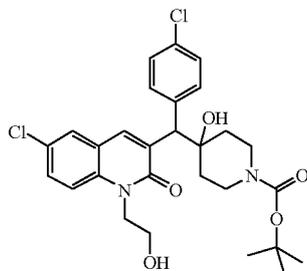


$n-BuLi$ 1,6 M в гексане (0,973 мл, 1,557 ммоль) добавляли по каплям к раствору диизопропиламина (0,219 мл, 1,557 ммоль, 0,72 г/мл) в THF (2 мл) при $-20^\circ C$. Данную смесь перемешивали в течение 20 мин при данной температуре, а затем охлаждали до $-78^\circ C$. Добавляли раствор промежуточного соедине-

ния 14 (600 мг, 1,297 ммоль) в THF (6 мл), а затем перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Раствор сложного 1,1-диметилэтилового эфира 4-оксо-1-пиперидинкарбоновой кислоты (310,19 мг, 1,557 ммоль) в THF (3 мл) добавляли при -78°C , а затем перемешивали в течение 1 ч при -78°C . Добавляли воду и EtOAc, органический слой отделяли, промывали водой, а затем соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния.

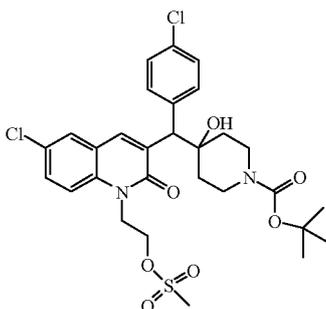
Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 800 мг, циклогесан/EtOAc от 90/10 до 80/20). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 614 мг (71,5%) промежуточного соединения 15.

h) Получение промежуточного соединения 16



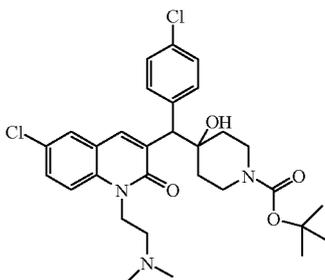
Раствор промежуточного соединения 15 (520 мг, 0,786 ммоль) и тетрабутиламмония фторида (0,943 мл, 0,943 ммоль) в THF (5 мл) перемешивали в течение 2 ч при 0°C . Добавляли воду и EtOAc, отделяли органический слой, промывали водой и соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали растворитель до сухого состояния с получением 535 мг промежуточного соединения 16.

i) Получение промежуточного соединения 17



Метансульфонилхлорид (0,0537 мл, 0,694 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 16 (380 мг, 0,694 ммоль) и *N,N*-диэтилэтанамина (0,0965 мл, 0,694 ммоль) в DCM (4 мл) при 0°C . Данную RM перемешивали в течение 2 ч при 0°C . Растворитель выпаривали до сухого состояния с получением 600 мг промежуточного соединения 17.

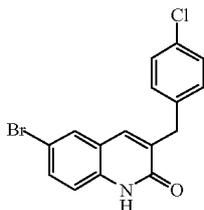
j) Получение промежуточного соединения 18



Раствор промежуточного соединения 17 (600 мг, 0,959 ммоль), *N*-метилметанамина (216,208 мг, 4,796 ммоль) и K_2CO_3 (662,784 мг, 4,796 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) перемешивали с обратным холодильником (81°C) в течение ночи. К RM добавляли EtOAc и воду, органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили, фильтровали и выпаривали растворитель. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, мг, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,1). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 171 мг (31%) промежуточного соединения 18.

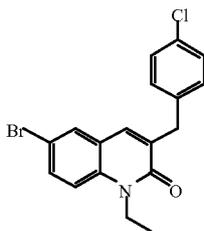
Пример А5.

а) Получение промежуточного соединения 19



Раствор 6-бром-3-[(4-хлорфенил)метил]-2-метоксихинолина (10 г, 27,6 ммоль), 3N HCl (100 мл) и THF (100 мл) нагревали при 70°C в течение ночи. Данную смесь охлаждали до RT и выливали в ледяную воду. Раствор перемешивали в течение 30 мин и осадок фильтровали, промывали водой и сушили in vacuo при 60°C с получением 9,56 г (99,4%) промежуточного соединения 19; T_{пл} 220°C.

б) Получение промежуточного соединения 20

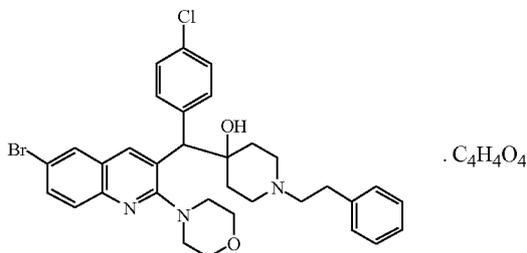


Йодистый этил (3,29 мл, 41,13 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 19 (4,78 мг, 13,71 ммоль), ВТЕАС (1,56 г, 6,85 ммоль) и 10N NaOH (67 мл) в THF (50 мл). Смесь выливали в воду и экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: DCM 100%, 15-40 мкм). Очищенные фракции собирали и выпаривали, получая 3 г (58%) промежуточного соединения 20; T_{пл} 118°C.

В. Получение соединений.

Пример В1.

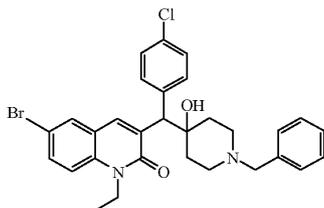
Получение соединения 1



n-BuLi 1,6 M в гексане (0,84 мл, 0,0013 моль) добавляли по каплям при -20°C к раствору N-(1-метилэтил)-2-пропанамина (0,19 мл, 0,0013 моль) в THF (2,7 мл) в потоке N₂. Данную смесь перемешивали при -20°C в течение 20 мин, а затем охлаждали до -70°C. Добавляли раствор промежуточного соединения 1 (0,0508 г, 0,0012 моль) в THF (5 мл). Смесь перемешивали в течение 1,5 ч. Добавляли раствор 1-(2-фенилэтил)-4-пиперидона (0,222 г, 0,0010 моль) в THF (2 мл) по каплям. Данную смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч, затем доводили до -30°C, выливали в H₂O и экстрагировали, используя EtOAc. Органический слой промывали насыщенным NaCl, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2; 15-40 мкм). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток растворяли в 2-пропаноне/фумаровой кислоте (3 экв.) и превращали в соль фумаровой кислоты. Осадок перемешивали в течение 1 ч, фильтровали, промывали 2-пропанолом и сушили при 60°C in vacuo, получая 0,194 г (92%) соединения 1; T_{пл} 158°C.

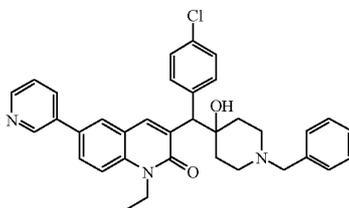
Пример В2.

а) Получение соединения 2



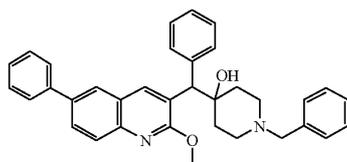
n-BuLi 1,6 М в гексане (3 мл, 4,78 ммоль) добавляли медленно при -20°C в потоке азота к раствору диизопропиламина (0,67 мл, 4,78 ммоль) в THF (7 мл). Данную смесь перемешивали при -20°C в течение 20 мин, а затем охлаждали до -70°C . Медленно добавляли раствор промежуточного соединения 20 (1,5 г, 3,98 ммоль) в THF (15 мл). Смесь перемешивали при 70°C в течение 1,5 ч. Медленно добавляли раствор 1-фенилметил-4-пиперидона (0,785 мл, 4,38 ммоль) в THF (8 мл). Данную смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч, гидролизовали при -30°C с помощью ледяной воды и экстрагировали, используя EtOAc. Органический слой отделяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали растворитель. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, DCM/MeOH/ NH_4OH : 97/3/0,1). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния, получая белую пену, которая кристаллизовалась в ацетоне (3 мл), получая 0,105 г соединения 2; $T_{\text{пл}}$ 212°C .

б) Получение соединения 3



Смесь соединения 2 (0,42 г, 0,7 ммоль), 3-(1,3,2-диоксаборинан-2-ил)пиридина (0,241 г, 1,5 ммоль) и тетракис-(трифенилфосфин)палладия (0,086 г) в DME (10 мл), CH_3OH (8 мл), а также раствор карбоната калия 2М (1,8 мл) перемешивали при 90°C в течение 4 ч. После охлаждения до RT реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали, используя CH_2Cl_2 . Органический слой отделяли, сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$; 98/2/0,1). Очищенную фракцию собирали и растворитель выпаривали. Остаток выкристаллизовывали из 2-пропанона. Осадок отфильтровывали и высушивали, получая 0,117 г (28%) соединения 3; $T_{\text{пл}}$ 172°C .

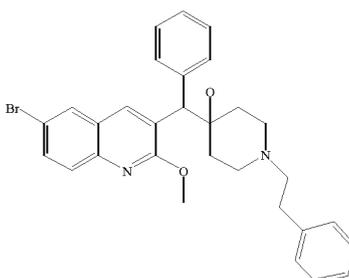
с) Получение соединения 4



Смесь соединения 29 (0,15 г, 0,2 ммоль), фенолбороновой кислоты (0,053 г, 0,4 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,34 г, 0,3 ммоль) в DME (4 мл), MeOH (2 мл) и 2М раствор карбоната калия (0,3 мл) перемешивали при 90°C в течение 2 ч, а затем выливали в воду и DCM. Органический слой отделяли, сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97/3; 15-40 мкм). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали, получая 0,108 г (73%) промежуточного соединения 4.

Пример В3.

Получение соединения 5

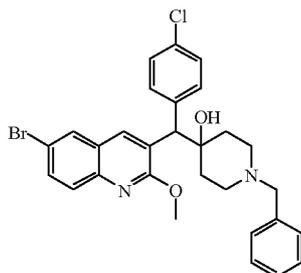


3-Бензил-6-бром-2-метоксихиолин (0,00091 моль) растворяли в THF (6 мл) и данный раствор ох-

лаждали до -70°C в атмосфере Ar. Литийдиизопропиламин 2 М в THF/гептанах/этилбензоле (0,00100 моль) добавляли по каплям и реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при -70°C . Добавляли раствор 1-(2-фенилэтил)-4-пиперидона (0,00109 моль) в THF (4 мл) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при -70°C , а затем в течение 1 ч при 0°C . Реакционный раствор гидролизывали при -10°C путем добавления ледяной воды. Данную смесь экстрагировали дважды, используя диэтиловый эфир, и дважды, используя DCM. Органический слой отделяли, высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и выпаривали растворитель. Остаток (0,519 г) очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/диэтиловый эфир/ NH_4OH 10/1/0,1, 5/1/0,1, 2/1/0,1 до чистого диэтилового эфира). Фракции продукта собирали и растворитель выпаривали, получая 0,100 г соединения 5.

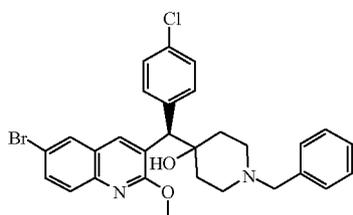
Пример В4.

а) Получение соединения 6

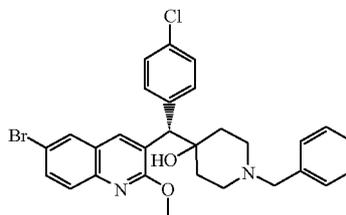


$n\text{-BuLi}$ 1,6 М в гексане (0,84 мл, 0,0013 моль) добавляли по каплям при -20°C к раствору N-(1-метилэтил)-2-пропанамина (0,19 мл, 0,0013 моль) в THF (2,7 мл) в потоке N_2 . Данную смесь перемешивали при -20°C в течение 20 мин, а затем охлаждали до -70°C . Добавляли раствор 6-бром-3-[(4-хлорфенил)метил]-2-метоксихинолина (2 г, 0,0055 моль) в THF (20 мл). Смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч. Добавляли раствор 1-(2-фенилметил)-4-пиперидона (1,17 мл, 0,0066 моль) в THF (12 мл). Смесь перемешивали при -70°C в течение 3 ч. Добавляли воду. Смесь экстрагировали, используя EtOAc. Органический слой промывали насыщенным NaCl, сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: циклогексан/EtOAc: 30/70; 15-40 мкм). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали, получая 1,8 г, 60% промежуточного соединения 6.

б) Получение соединений 7 и 8



Соединение 7 (R)

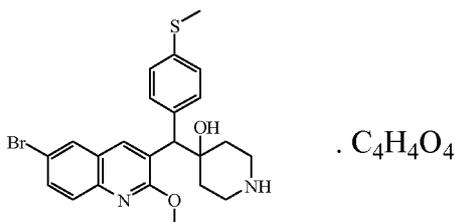


Соединение 8 (S)

Соединение 6 (0,4 г, 0,7 ммоль) разделяли на два энантиомера посредством SFC Chiralpack AD (элюент: CO_2 / ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_3\text{OH}$ 90/10) 50/50, затем $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1). Две фракции собирали и растворитель выпаривали, получая 0,14 г соединения 7; оптическое вращение: $-130,99^{\circ}$ (589 нм, с 0,484% вес/объем, DMF, 20°C), 0,16 г соединения 8; оптическое вращение: $+132,07^{\circ}$ (589 нм, с 0,421% вес/объем, DMF, 20°C).

Пример В5.

Получение соединения 9

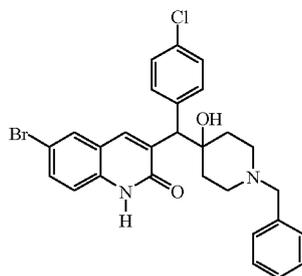


Раствор промежуточного соединения 5 (0,25 г, 0,4 ммоль) и трифторуксусной кислоты (1 мл) в CH_2Cl_2 (5 мл) перемешивали при RT в течение 45 мин. Данную смесь выливали в 10% водный раствор K_2CO_3 и экстрагировали, используя CH_2Cl_2 . Органический слой отделяли, промывали водой, сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель выпаривали до сухого состояния. Остаток растворяли в 2-

пропаноне/EtOH и превращали в соль (Е)-2-бутандиовой кислоты. Осадок отфильтровывали и сушили, получая 0,146 г промежуточного соединения 9 (55%); $T_{пл}$ 204°C.

Пример В6.

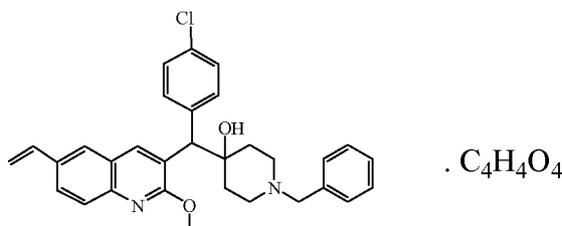
Получение соединения 10



HCl 3N (1 мл) добавляли к раствору промежуточного соединения 6 (0,1 г, 0,1 ммоль) в THF (1 мл). Данную смесь перемешивали при 70°C в течение 6 ч, затем доводили до RT, выливали в H₂O, подщелачивали, используя K₂CO₃, и экстрагировали, используя EtOAc. Органический слой промывали насыщенным NaCl, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток выкристаллизовывали из диэтилового эфира. Осадок отфильтровывали и сушили, получая 0,08 г (82%) промежуточного соединения 10; $T_{пл}$ 244°C.

Пример В7.

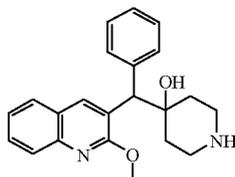
Получение соединения 11



Раствор соединения 6 (0,2 г, 0,3 ммоль), трибутилэтилена олова (0,21 мл, 0,7 ммоль) и дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладия (0,025 г) в DMF (4 мл) перемешивали 10 мин при 80°C. Добавляли 0,5 экв. трибутилэтилена олова и 0,5 экв. дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладия. Данную смесь перемешивали при 80°C в течение 5 мин. Снова добавляли 0,5 экв. трибутилэтилена олова и 0,5 экв. дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладия. Данную смесь перемешивали при 80°C в течение 10 мин и выливали в раствор фторида калия. Добавляли EtOAc. Данную смесь перемешивали в течение 1 ч, фильтровали через целит. Смесь промывали, используя EtOAc. Органический слой промывали насыщенным NaCl, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на кремнеземе (элюент: CH₂Cl₂/CH₃OH от 100/0 до 97/3/0,3; 3-5 дмкм). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток растворяли в 2-пропаноне/фумаровой кислоте и превращали в соль фумаровой кислоты. Осадок перемешивали в течение 1 ч, фильтровали, промывали 2-пропанолом и сушили при 60°C in vacuo, получая 0,081 г (67%) соединения 11; $T_{пл}$ 195°C.

Пример В8.

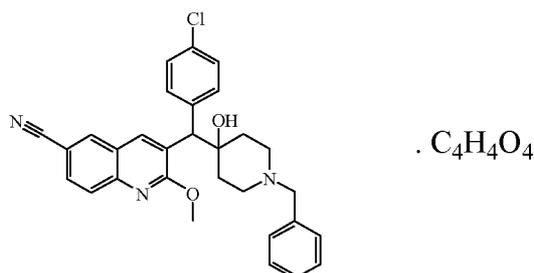
Получение соединения 12



Формиат аммония (0,143 г, 0,0022 моль), затем палладий на угле (0,25 г) добавляли к раствору соединения 6 (0,25 г, 0,4 ммоль) в CH₃OH (5 мл) в потоке N₂. Данную смесь перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч и 15 мин, затем доводили до RT, фильтровали через целит. Целит промывали, используя EtOAc. Фильтрат промывали насыщенным NaCl, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: CO₂/CH₃OH/изопропиламин 90/10/0,5). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток выкристаллизовывали из DIPE. Осадок отфильтровывали и высушивали, получая 0,025 г (16%) соединения 12; $T_{пл}$ 119°C.

Пример В9.

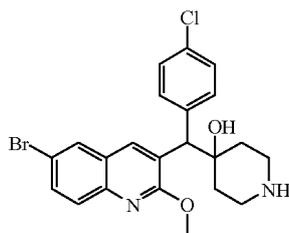
Получение соединения 13



Смесь соединения 6 (0,15 г, 0,2 ммоль), Zn(CN)₂ (0,019 г, 0,1 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,012 г) и dppf (0,015 г) в DMF (1,5 мл) и H₂O (15 капель) перемешивали при 100°C в течение 10 мин в микроволновой печи. Добавляли Zn(CN)₂ (0,6 экв.), Pd₂(dba)₃ (0,05 экв.) и dppf (0,1 экв.). Данную смесь перемешивали при 100°C в течение 15 мин в микроволновой печи. Добавляли Zn(CN)₂ (0,3 экв.), Pd₂(dba)₃ (0,02 экв.) и dppf (0,05 экв.). Данную смесь перемешивали при 100°C в течение 10 мин, выливали в H₂O и экстрагировали, используя EtOAc. Органический слой промывали насыщенным NaCl, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на кремнезем (элюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH от 100/0/0 до 96/4/0,4; 3,55 м, затем CH₃OH/NH₄HCO₃ 0,5%, 80/20; 5 мкм). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток растворяли в 2-пропаноне/фумаровой кислоте и превращали в соль фумаровой кислоты. Осадок перемешивали в течение 3 ч, фильтровали, промывали 2-пропанолом и сушили при 60°C in vacuo, получая 0,035 г (61%) соединения 13; T_{пл} 199°C.

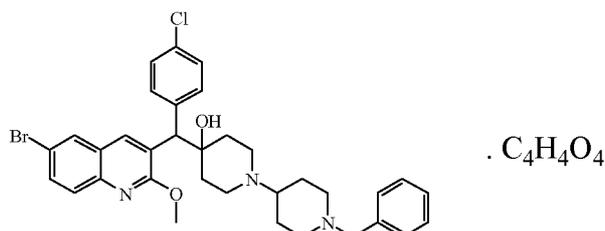
Пример В10.

а) Получение соединения 14



Смесь промежуточного соединения 7 (2,7 г, 4,81 ммоль) в трифторуксусной кислоте (10 мл) и DCM (30 мл) перемешивали в течение 30 мин при 5°C, а затем в течение 1 ч при RT. Данную смесь выливали в 10% водный раствор калия карбоната и экстрагировали, используя DCM. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали растворитель до сухого состояния, получая 1,12 г (50%) промежуточного соединения 14; T_{пл} 169°C.

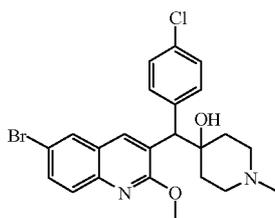
б) Получение соединения 15



Смесь соединения 14 (0,4 г, 0,9 ммоль) и 1-(фенилметил)-4-пиперидона (0,23 мл, 0,0013 моль) в уксусной кислоте (2 капли) и CH₃OH (4 мл) перемешивали при RT в течение 1 ч. Добавляли NaBH₃CN (0,11 г, 0,0017 моль). Данную смесь перемешивали при RT в течение 3 дней. Добавляли воду. Смесь фильтровали через целит. Целит промывали, используя EtOAc. Органический слой отделяли, сушили над MgSO₄, отфильтровывали и выпаривали растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95/5/0,5; 15-40 мкм). Требуемую фракцию собирали и растворитель выпаривали. Остаток растворяли в 2-пропаноне (2 мл) и превращали в соль (Е)-2-бутандиовой кислоты (2 экв., 0,2 ммоль). Осадок отфильтровывали и сушили (вакуум, 60°C), получая 0,065 г промежуточного соединения 15; T_{пл} 228°C.

Пример В11.

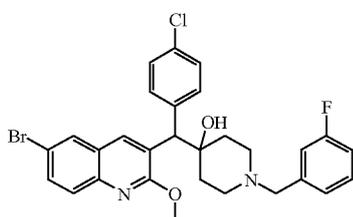
Получение соединения 16



Смесь соединения 14 (0,4 г, 0,72 ммоль) и формальдегида, 37% в воде (0,24 мл, 3,0 ммоль), в CH_2Cl_2 (8 мл) перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,38 г, 1,8 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь выливали в воду и экстрагировали, используя CH_2Cl_2 . Органический слой отделяли, промывали водой, сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали до сухого состояния. Остаток выкристаллизовывали из диэтилового эфира. Осадок отфильтровывали и высушивали, получая 0,052 г (15%) соединения 16; $T_{\text{пл}}$ 193°C.

Пример В12.

Получение соединения 17

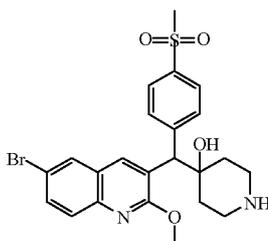


.1.37 $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$

Смесь соединения 14 (0,26 ммоль; 120 мг), 1-(бромметил)-3-фторбензола (0,39 ммоль; 50 мкл) и K_2CO_3 (0,39 ммоль, 53,9 мг) в CH_3CN (5 мл) перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Данную смесь охлаждали до RT и выливали в воду. EtOAc добавляли к смеси и органический слой экстрагировали, промывали водой, а затем солевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Очистку осуществляли посредством колоночной хроматографии (Merck, 30 г, SiO_2 15-40 мкм, циклогексан/EtOAc 75/25). Очищенную фракцию собирали и элюент выпаривали. Остаток растворяли в ацетоне (1 мл). Фумаровую кислоту (1 экв.), растворенную в ацетоне/EtOH (50/50: 2 мл), добавляли к смеси. Полученный осадок отфильтровывали и сушили, получая 27 мг (15,15%) соединения 17.

Пример В13.

а) Получение соединений 18 и 19

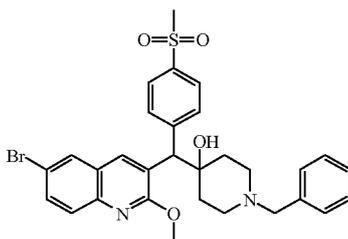


Соединение 18

Соединение 19: .1.16 $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$

Раствор промежуточного соединения 6 (3,4 ммоль, 2,059 г) в трифторуксусной кислоте (5 мл) и DCM (25 мл) перемешивали при RT в течение 45 мин. Данную смесь выливали в 10% водный раствор карбоната калия и экстрагировали, используя DCM. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (В 6694, SiO_2 14-40 мкм, элюент: DCM/MeOH/ NH_4OH вод.: от 93/7/0,1 до 90/10/1). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали до сухого состояния, получая 0,3 г (17,457%) промежуточного соединения 18. Образец основного конечного продукта кристаллизовали в качестве фумаратной соли соединения 19.

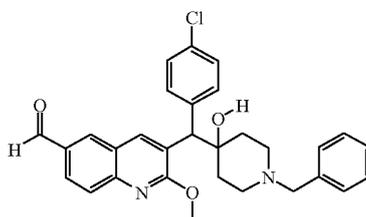
b) Получение соединения 20



Смесь соединения 18 (0,3 г, 0,6 ммоль), бенzalдегида (0,06 мл, 0,6 ммоль) и триацетоксиборгидрида натрия (0,189 г, 0,89 ммоль) в 1,2 дихлорэтана (5 мл) перемешивали в течение ночи. Данный раствор выливали в воду. Смесь экстрагировали, используя CH_2Cl_2 , промывали водой, сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель выпаривали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (SiO_2 , 5 мкм, элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ вод: от 100/0/0 до 96/4/0,4). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали до сухого состояния, получая 0,047 г (13,3%) соединения 20.

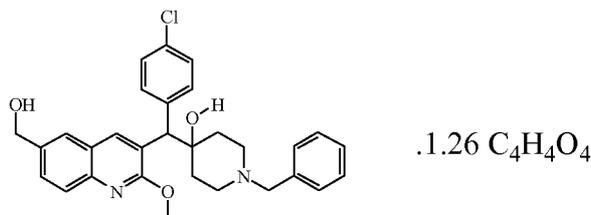
Пример В14.

a) Получение соединения 21



$n\text{-BuLi}$ 1,6 М в гексане (5,7 мл, 9,06 ммоль) добавляли по каплям при -70°C в потоке азота к раствору соединения 6 (2 г, 3,62 ммоль) в THF (20 мл). Данную смесь перемешивали в течение 1,30 ч при -70°C , а затем добавляли DMF (2,24 мл; 29 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при -70°C , затем добавляли воду. Смесь экстрагировали, используя EtOAc. Органический слой промывали водой, а затем солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток выкристаллизовывали из диизопропилэфира и метанола. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 96/4, 15-40 мкм, 450 г). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали до сухого состояния, получая 0,712 г (39%) соединения 21.

b) Получение соединения 22

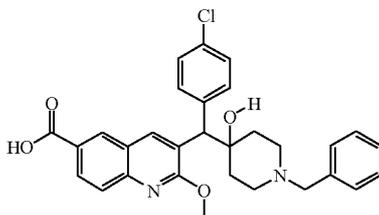


Боргидрид натрия (9,1 мг, 0,24 ммоль) добавляли при 0°C к раствору соединения 21 (0,12 г, 0,24 ммоль) в MeOH (2,5 мл) и THF (2,5 мл). Данную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C , затем добавляли воду и экстрагировали, используя EtOAc.

Органический слой промывали водой, а затем солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Фумаровую кислоту (0,049 г, 0,42 ммоль) добавляли частями к раствору чистого продукта в ацетоне (3 мл), который превращали в соль (Е)-2-бутандиовой кислоты. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали, промывали ацетоном и сушили под вакуумом при 60°C , получая 0,080 г (51,9%) промежуточного соединения 22; $T_{\text{пл}}$ 196°C .

Пример В15.

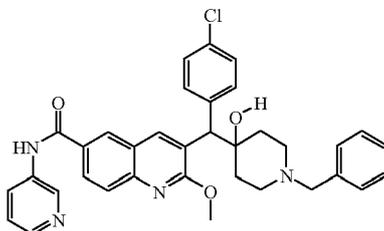
a) Получение соединения 23



$n\text{-BuLi}$ 1,6 М в гексане (5,7 мл, 9,06 ммоль) добавляли по каплям при -70°C в потоке азота к раство-

ру соединения 6 (2 г, 3,62 ммоль) в THF (20 мл). Данную смесь перемешивали в течение 2 ч при -70°C . RM барботировали, используя CO_2 , при -78°C . Осторожно добавляли воду при -20°C . Органический слой экстрагировали, используя EtOAc, сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 85/15, 15-40 мкм, 300 г). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали до сухого состояния, получая 0,600 г (32,6%) соединения 23.

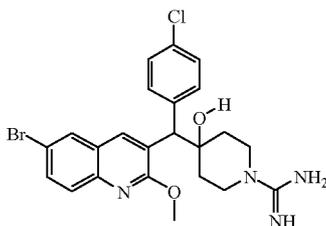
b) Получение соединения 24



1-гидрокси-1H-бензотриазол (58 мг, 0,43 ммоль) и N'-(этилкарбонимидоил)-N,N-диметил-1,3-пропандиамина моногидрохлорид (82 мг, 0,43 ммоль) добавляли к раствору соединения 23 (170 мг, 0,33 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при RT, а затем добавляли частями 3-пиридинамин (40 мг, 0,43 ммоль). Данный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли воду и экстрагировали органический слой, используя EtOAc, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на колонке Si-OH (5 мкм, 30×150 мм) от $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,2 до $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 92/8/0,8. Очищенные фракции собирали и выпаривали. Остаток выкристаллизовывали из DIPE, получая 65 мг (33,33%) соединения 24.

Пример В16.

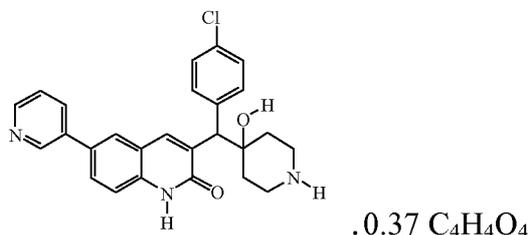
Получение соединения 25



Соединение 14 (0,365 г, 0,79 ммоль) добавляли к раствору N,N-диэтилэтанамина (0,55 мл, 3,95 ммоль) в ацетонитриле (9 мл). Затем добавляли 1H-пирразол-1-карбоксамидина моногидрохлорид (0,348 г, 2,37 ммоль) и полученную смесь перемешивали 36 ч при 75°C . Полученный осадок фильтровали и промывали, используя CH_3CN . Твердое вещество промывали 3 раза водой и сушили под вакуумом при 60°C , получая 0,276 г (69%) промежуточного соединения 25.

Пример В17.

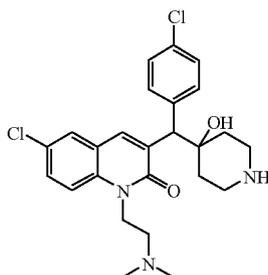
Получение соединения 26



Смесь промежуточного соединения 8 (0,9 ммоль) в HCl 3N (5 мл) в THF (5 мл) перемешивали при 70°C в течение ночи, а затем охлаждали до RT, вливали в ледяную воду и перемешивали в течение 30 мин. Осадок фильтровали, промывали водой и сушили при 60°C in vacuo. Остаток выкристаллизовывали из DIPE. Осадок отфильтровывали и сушили при 60°C in vacuo. Данную фракцию растворяли в 2-пропаноне и превращали в соль (E)-2-бутандиовой кислоты. Осадок отфильтровывали, промывали 2-пропанолом и сушили при 60°C in vacuo, получая 0,047 г (37%) соединения 26; $T_{\text{пл}}$ 250°C .

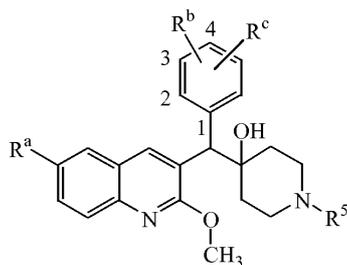
Пример В18.

Получение соединения 27.



Раствор промежуточного соединения 18 (170 мг, 0,296 ммоль) в HCl/2-пропаноле 5 М (2 мл) перемешивали при 0°C в течение 5 ч при RT. К реакционной смеси добавляли 10% водный раствор K₂CO₃. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали. Очистку осуществляли посредством флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, мг, 52 мг, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 85/15/1). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния, получая 25 мг (17,8%) соединения 27.

Следующие конечные соединения были получены в соответствии со способами, описанными выше. Соединения, описанные в примерах в разделе В выше, обозначены звездочкой напротив соответствующего примера В; другие соединения получены способом, аналогичным соответственно указанному примеру В.



Соед. №	Прим. №	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	Физические характеристики
28	B1	Br	H	H	CH ₃	
29	B1	Br	H	H	фенилметил	
30	B1	Br	H	H	СН (СН ₃) ₂	
5	B3*	Br	H	H	фенилэтил	
6	B4a*	Br	H	4-Cl	фенилметил	
35	B4	Br	H	4-Cl	фенилметил	, 1, 12 C ₄ H ₄ O ₄
36	B4	Br	H	4-Cl	фенилметил	, 1, 15 C ₂ H ₂ O ₄
38	B3	Br	H	H	(3-метилфенил) метил	
39	B3	Br	H	4-CH ₃	фенилметил	
40	B3	Br	H	4-CH ₃ O	фенилметил	
42	B3	Br	H	H	2-пиридинил	
7	B4b*	Br	H	4-Cl	фенилметил	R
8	B4b*	Br	H	4-Cl	фенилметил	S
14	B10a*	Br	H	4-Cl	H	
45	B10a	Br	H	4-Cl	H	, 1, 14 C ₄ H ₄ O ₄
46	B1	Br	H	4-Cl	фенилэтил	
47	B1	Br	H	4-Cl	фенилэтил	, 1, 25 C ₄ H ₄ O ₄
48	B1	Br	3-CH ₃	4-Cl	фенилметил	
49	B1	Br	3-CH ₃	4-Cl	фенилметил	, 1, 14 C ₄ H ₄ O ₄
53	B1	Br	3-F	4-Cl	фенилметил	, 1, 22 C ₄ H ₄ O ₄
55	B1	Br	3-CH ₃	4-F	фенилметил	, 1, 15 C ₄ H ₄ O ₄
58	B1	Br	H	4-CN	фенилметил	, 1, 12 C ₄ H ₄ O ₄
59	B1	Br	H	3-Cl	фенилметил	
60	B1	Br	H	3-Cl	фенилметил	, 1, 12 C ₄ H ₄ O ₄
61	B3	Br	H	3-CH ₃	фенилметил	
62	B1	Br	H	4-Cl	(2-метилфенил) метил	
63	B1	Br	H	4-Cl	(2-метилфенил) метил	, 1, 24 C ₄ H ₄ O ₄
65	B1	Br	3-Cl	4-Cl	фенилметил	, 1, 25 C ₄ H ₄ O ₄
66	B1	Br	3-CF ₃	4-Cl	фенилметил	, 1, 42 C ₄ H ₄ O ₄
67	B1	Br	H	2-Cl	фенилметил	, 1, 25 C ₄ H ₄ O ₄
72	B1	Br	H	4-F	фенилметил	, 1, 2 C ₄ H ₄ O ₄

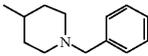
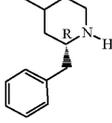
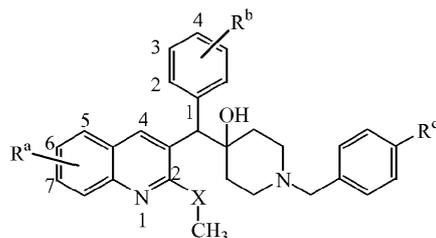
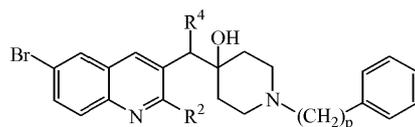
83	B1	Br	H	2-F	фенилметил	
84	B1	Br	H	3-F	фенилметил	
15	B10b*	Br	H	4-Cl		, 2, 24 C ₄ H ₄ O ₄
16	B11*	Br	H	4-Cl	CH ₃	
95	B5	Br	H	2-Cl	H	, 1, 24 C ₄ H ₄ O ₄
98	B5	Br	H	3-Cl	H	, 1, 38 C ₄ H ₄ O ₄
18	B13a*	Br	H	4- 	H	
19	B13a*	Br	H	4- 	H	, 1, 16 C ₄ H ₄ O ₄
20	B13b*	Br	H	4- 	фенилметил	
17	B12*	Br	H	4-Cl	(3-фторфенил) метил	. C ₄ H ₄ O ₄
105	B12	Br	H	4-Cl	(3-цианофенил) метил	. C ₄ H ₄ O ₄
25	B16*	Br	H	4-Cl		
12	B8*	H	H	H	H	
89	B2b	фенил	H	4-Cl	фенилэтил	, 1, 21 C ₄ H ₄ O ₄
91	B1	CH(CH ₃) ₂	H	4-Cl	фенилэтил	, 1, 65 C ₄ H ₄ O ₄
92	B5	Br	H	4-Cl		2, 42 C ₄ H ₄ O ₄
93	B5	3-пиридинил	H	4-Cl	H	, 2, 64 C ₄ H ₄ O ₄
94	B11	3-пиридинил	H	4-Cl	CH ₃	
97	B2a	3-пиридинил	H	2-Cl	H	, 1, 61 C ₄ H ₄ O ₄
99	B5		H	H	H	, 0, 89 C ₄ H ₄ O ₄
21	B14a*	H-C(=O)-	H	4-Cl	фенилметил	
23	B15a*	HO-C(=O)-	H	4-Cl	фенилметил	
9	B5*	Br	H	4-CH ₃ S	H	C ₄ H ₄ O ₄
82	B1	морфолинил	H	H	фенилметил	C ₄ H ₄ O ₄

Таблица 2



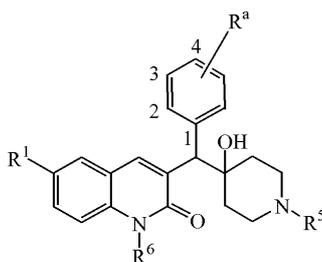
Соед. №	Прим. №	R ^a	R ^b	R ^c	X	Физические характеристики
32	B3	H	H	H	S	
41	B3	6-CH ₃	H	H	S	
4	B2c*	6-фенил	H	H	O	
31	B2b	6-(4-пиридинил)	H	H	O	
33	B3	6-Cl	H	H	O	
34	B3	6-CH ₃ O	H	H	O	
37	B2b	6-[2-фуранил]	H	H	O	
43	B3	7-Br	H	H	O	
44	B3	5-Br	H	H	O	
50	B2a	6-[3-пиридинил]	4-Cl	H	O	, 1, 24 C ₄ H ₄ O ₄
51	B2b	6-фенил	4-Cl	H	O	, 1, 20 C ₄ H ₄ O ₄
52	B1	H	4-Cl	H	O	, 1, 31 C ₄ H ₄ O ₄
64	B2b	6-[2-фуранил]	4-Cl	H	O	, 1, 23 C ₄ H ₄ O ₄
69	B2b	6-фенил	4-Cl	CH ₃	O	, 1, 29 C ₄ H ₄ O ₄
70	B2b	6-[2-фуранил]	4-Cl	CH ₃	O	, 1, 34 C ₄ H ₄ O ₄
71	B2a	6-[3-пиридинил]	4-Cl	CH ₃	O	, 1, 21 C ₄ H ₄ O ₄
11	B7*	6-CH=CH ₂	4-Cl	H	O	, 1, 13 C ₄ H ₄ O ₄
73	B7	6-CH=CH ₂	4-Cl	CH ₃	O	, 1, 18 C ₄ H ₄ O ₄
76	B9	6-CN	4-Cl	CH ₃	O	
13	B9*	6-CN	4-Cl	H	O	, 1, 24 C ₄ H ₄ O ₄
81	B1	6-CH ₃ O	4-Cl	H	O	, 1, 13 C ₄ H ₄ O ₄
86	B1	6-CF ₃	4-Cl	H	O	, 1, 34 C ₄ H ₄ O ₄
88	B1	6-Cl	4-Br	H	O	
90	B1	6-[CH(CH ₃) ₂]	4-Cl	H	O	, 1, 21 C ₄ H ₄ O ₄
110	B12	6-	H	H	O	, 0, 7 C ₄ H ₄ O ₄
106	B5	6-	4-Cl	H		
22	B14b*	6-(гидроксиметил)	4-Cl	H	O	, 1, 26 C ₄ H ₄ O ₄
107	B15b	6-(аминокарбонил)	4-Cl	H	O	
24	B15b*	6-	4-Cl	H	O	
108	B15b	6-[(CH ₃) ₂ N-C(=O)-]	4-Cl	H	O	

Таблица 3



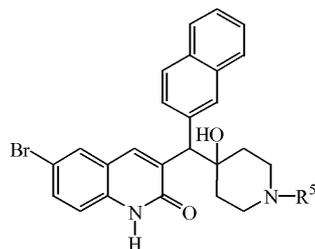
Соед. №	Прим. №	R ²	R ⁴	p	Физические характеристики
54	B1	CH ₃ O	2-бензофуранил	1	, 1, 13 C ₄ H ₄ O ₄
56	B1	CH ₃ O	2-нафталенил	1	, 1, 2 C ₄ H ₄ O ₄
57	B1	CH ₃ O	3-пиридинил	1	, 1, 07 C ₄ H ₄ O ₄
68	B1	CH ₃ O	2-фуранил	1	, 1, 18 C ₄ H ₄ O ₄
85	B1	CH ₃ O	1, 3-бензодиоксол-2-ил	1	, 1, 1 C ₄ H ₄ O ₄
75	B1	N(CH ₃) ₂	4-хлорфенил	1	, 1, 13 C ₄ H ₄ O ₄
77	B1	4-морфолинил	4-хлорфенил	1	, 1, 22 C ₄ H ₄ O ₄
1	B1*	4-морфолинил	4-хлорфенил	2	, 2, 03 C ₄ H ₄ O ₄
87	B1	1-пиперидинил	4-хлорфенил	1	, 1, 36 C ₄ H ₄ O ₄
109	B1	1-пиперидинил	4-хлорфенил	2	, 1, 25 C ₄ H ₄ O ₄

Таблица 4



Соед. №	Прим. №	R ¹	R ^a	R ⁶	R ⁵	Физические характеристики	
74	B6	Br	4-Cl	H	фенилэтил	, 0, 37 C ₄ H ₄ O ₄	
78	B6	3-пиридинил	4-Cl	H	фенилметил		
79	B6	Br	4-Cl	H	H		
10	B6*	Br	4-Cl	H	фенилметил		
26	B17*	3-пиридинил	4-Cl	H	H		
96	B1	Br	4-Cl	CH ₃	фенилметил		
27	B18	Cl	Cl	(CH ₃) ₂ -N- (CH ₂) ₂ -	H		
100	B6		H	H	H		.HCl
2	B2a*	Br	4-Cl	C ₂ H ₅	фенилметил		
3	B2b*	3-пиридинил	4-Cl	C ₂ H ₅	фенилметил		
101	B6	Br	3-Cl	H	H	.0, 87 HCl	
102	B5	Br	4-Cl	C ₂ H ₅	H	, 0, 9 C ₄ H ₄ O ₄	
103	B6	Br	4-CN	H	H	. HCl	
104	B5	3-пиридинил	4-Cl	C ₂ H ₃	H	, 1, 75 C ₂ HF ₃ O ₂	

Таблица 5



Соед. №	Прим. №	R ⁵	Физические характеристики
80	В6	фенилметил	

С. Аналитические методики.

Общая методика А.

HPLC измерения осуществляли с использованием системы Alliance HT 2795 (Waters), включающей четвертичный насос с дегазатором, автодозатор, диодно-матричный детектор (DAD) и колонку, как указано в соответствующих способах ниже, при этом колонку поддерживают при температуре 30°C. Поток из колонки разделялся для MS-спектрометра. MS-детектор был оснащен источником ионизации электро-распылением. Напряжение капиллярной иглы составляло 3 кВ, а температуру источника поддерживали на уровне 100°C на LCT (масс-спектрометр Time of Flight Zspray™ от Waters - для методик 1, 2 и 3), и 3,15 кВ при 110°C на ZQ™ (простой квадрупольный масс-спектрометр Zspray™ от Waters - для методик 4 и 5). В качестве газа-распылителя использовали азот. Сбор и обработку данных проводили с помощью системы обработки данных Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Общая методика В.

LC измерения осуществляли с использованием системы UPLC (сверхэффективной жидкостной хроматографии) Acquity (Waters), включающей бинарный насос с дегазатором, автодозатор, диодно-матричный детектор (DAD) и колонку, как указано в соответствующих способах ниже, при этом колонку поддерживают при температуре 40°C. Поток из колонки направляли на MS-детектор. MS-детектор был оснащен источником ионизации электро-распылением. Напряжение капиллярной иглы составляло 3 кВ, и температуру источника в Quattro (тройном квадрупольном масс-спектрометре от Waters) поддерживали при 130°C. В качестве газа-распылителя использовали азот. Сбор и обработку данных проводили с помощью системы обработки данных Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Метод 1.

В дополнение к общей методике А: обращенно-фазовую HPLC проводили на колонке Kromasil C18 (5 мкм, 4,6x150 мм) со скоростью потока 1,0 мл/мин. Использовали три подвижные фазы (подвижная фаза А: 100% 7 мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил; подвижная фаза С: 0,2% муравьиной кислоты+99,8% воды сверхвысокой очистки) использовали для соблюдения условия градиента от 30% А, 40% В и 30% С (удерживание в течение 1 мин) до 100% В за 4 мин, 100% В в течение 5 мин и повторно с исходными условиями в течение 3 мин. Использовали объем вводимой пробы 5 мкл. Напряжение на конусе составляло 20 В для режима положительной ионизации. Масс-спектры получали сканированием от 100 до 900 за 0,8 секунды с использованием времени задержки 0,08 с между сканированиями.

Метод 2.

В дополнение к общей методике А: обращенно-фазовую HPLC проводили на колонке Kromasil C18 (5 мкм, 4,6x150 мм) со скоростью потока 1,0 мл/мин. Использовали три подвижные фазы (подвижная фаза А: 100% 7 мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил; подвижная фаза С: 0,2% муравьиной кислоты+99,8% воды сверхвысокой очистки) использовали для соблюдения условия градиента от 30% А, 40% В и 30% С (удерживание в течение 1 мин) до 100% В за 4 мин, 100% В в течение 5 мин и повторно уравнивали с исходными условиями в течение 3 мин. Использовали объем вводимой пробы 5 мкл. Напряжение на конусе составляло 20 В для режима положительной и отрицательной ионизации. Масс-спектры получали сканированием от 100 до 900 за 0,8 с с использованием времени задержки 0,08 с между сканированиями.

Метод 3.

В дополнение к общей методике А: обращенно-фазовую HPLC проводили на колонке Xterra-MS C18 (5 мкм, 4,6x150 мм) со скоростью потока 1,0 мл/мин. Две подвижные фазы (подвижная фаза А: 100% 7 мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил); использовали для соблюдения условия градиента от 85% А, 15% В (удерживание в течение 3 мин) до 20% А, 80% В в течение 5 мин, удерживание при 20% А и 80% В в течение 6 мин и повторно уравнивали с исходными условиями в течение 3 мин. Использовали объем вводимой пробы 20 мкл. Напряжение на конусе составляло 20 В для режима положительной ионизации и 20 В для режима отрицательной ионизации. Масс-спектры получали скани-

рованием от 100 до 900 за 0,8 с с использованием времени задержки 0,08 секунды между сканированиями.

Метод 4.

В дополнение к общей методике А: обращенно-фазовую HPLC проводили на колонке Sunfire C18 (3,5 мкм, 4,6x100 мм) со скоростью потока 0,8 мл/мин. Две подвижные фазы (подвижная фаза А: 35% 6,5 мМ ацетат аммония+30% ацетонитрил+35% муравьиная кислота (2 мл/л); подвижная фаза В: 100% ацетонитрил) использовали для соблюдения условия градиента от 100% А (удерживание в течение 1 мин) до 100% В в течение 4 мин, удерживание при 100% В при скорости потока 1,2 мл/мин в течение 4 мин и повторно уравнивали с исходными условиями в течение 3 мин. Использовали объем вводимой пробы 10 мкл. Напряжение на конусе составляло 20 В для режима положительной и отрицательной ионизации. Масс-спектры получали сканированием от 100 до 1000 за 0,4 секунды с использованием времени задержки 0,3 с между сканированиями.

Метод 5.

В дополнение к общей методике А: обращенно-фазовую HPLC проводили на колонке Sunfire C18 (3,5 мкм, 4,6x100 мм) со скоростью потока 0,8 мл/мин. Две подвижные фазы (подвижная фаза А: 35% 6,5 мМ ацетат аммония+30% ацетонитрил+35% муравьиная кислота (2 мл/л); подвижная фаза В: 100% ацетонитрил) использовали для соблюдения условия градиента от 100% А (удерживание в течение 1 мин) до 100% В в течение 4 мин, удерживание при 100% В при скорости потока 1,2 мл/мин в течение 4 мин и повторно уравнивали с исходными условиями в течение 3 мин. Использовали объем вводимой пробы 10 мкл. Режим положительной ионизации использовали с четырьмя различными напряжениями на конусе (20, 40, 50, 55 В). Масс-спектры получали сканированием от 100 до 1000 за 0,4 секунды с использованием времени задержки 0,1 с между сканированиями.

Метод 6.

В дополнение к общей методике В: обращенно-фазовую UPLC проводили на колонке Waters Acquity с мостиковым гибридом этилсилоксана/силикагеля (ВЕН) C18 (1,7 мкм, 2,1x100 мм) со скоростью потока 0,4 мл/мин. Две подвижные фазы (подвижная фаза А: 100% 7 мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил); использовали для соблюдения условия градиента от 80% А и 20% В (удерживание в течение 0,5 мин) до 10% А и 90% В в течение 3,5 мин, удерживание в течение 2 мин и повторно уравнивали с исходными условиями в течение 2 мин. Использовали объем вводимой пробы 2 мкл. Напряжение на конусе составляло 20 В для режима положительной и отрицательной ионизации. Масс-спектры получали сканированием от 100 до 1000 за 0,2 секунды с использованием времени задержки 0,1 секунды между сканированиями.

Метод 7.

В дополнение к общей методике В: обращенно-фазовую UPLC проводили на колонке Waters Acquity с мостиковым гибридом этилсилоксана/силикагеля (ВЕН) C18 (1,7 мкм, 2,1x100 мм) со скоростью потока 0,4 мл/мин. Две подвижные фазы (подвижная фаза А: 100% 7 мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил); использовали для соблюдения условия градиента от 80% А и 20% В (удерживание в течение 0,5 мин) до 10% А и 90% В в течение 3,5 мин, удерживание в течение 2 мин и повторно уравнивали с исходными условиями в течение 2 мин. Использовали объем вводимой пробы 2 мкл. Напряжения на конусе составляли 20, 30, 45, 60 В для режима положительной ионизации. Масс-спектры получали сканированием от 100 до 1000 за 0,2 секунды с использованием времени задержки 0,1 с между сканированиями.

Метод 8.

В дополнение к общей методике В: обращенно-фазовую UPLC проводили на колонке Waters Acquity ВЕН (мостиковый гибридом этилсилоксана/силикагеля) C18 (1,7 мкм, 2,1x100 мм) со скоростью потока 0,35 мл/мин. Две подвижные фазы (подвижная фаза А: 95% 7 мМ ацетат аммония/5% ацетонитрил; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил) использовали для выполнения условия градиента от 90% А и 10% В (удерживание в течение 0,5 мин) до 8% А и 92% В, удерживание в течение 2 мин, и возвращение к начальным условиям через 0,5 мин, удерживание в течение 1,5 мин. Использовали объем вводимой пробы 2 мкл. Напряжение на конусе составляло 20 В для режима положительной и отрицательной ионизации. Масс-спектры получали сканированием от 100 до 1000 за 0,2 секунды с использованием времени задержки 0,1 с между сканированиями.

Метод 9.

В дополнение к общей методике В: обращенно-фазовую HPLC проводили на колонке Thermo Hypersil Gold C18 (1,9 мкм, 2,1x100 мм) со скоростью потока 0,40 мл/мин. Две подвижные фазы (подвижная фаза А: 95% 7 мМ ацетат аммония/5% ацетонитрил; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил) использовали для выполнения условия градиента от 72% А и 28% В (удерживание в течение 0,5 мин) до 8% А и 92% В в течение 3,5 мин, удерживание в течение 2 мин и возвращение к начальным условиям через 0,5 мин, удерживание в течение 1,5 мин. Использовали объем вводимой пробы 2 мкл. Напряжение на конусе составляло 20 В для режима положительной и отрицательной ионизации. Масс-спектры получали сканированием от 100 до 1000 за 0,2 секунды с использованием времени задержки 0,1 с между сканированиями.

Метод 10.

В дополнение к общей методике В: обращенно-фазовую HPLC выполняли на колонке Waters HSS(высокопрочный диоксид кремния) от Waters (1,8 мкм, 2,1×100 мм) со скоростью потока 0,40 мл/мин. Две подвижные фазы (подвижная фаза А: 95% 7 мМ ацетат аммония/5% ацетонитрил; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил) использовали для выполнения условия градиента от 72% А и 28% В (удерживание в течение 0,5 мин) до 8% А и 92% В за 3,5 мин, удерживание в течение 2 мин, и возвращение к начальным условиям через 0,5 мин, удерживание в течение 1,5 мин. Использовали объем вводимой пробы 2 мкл. Напряжение на конусе составляло 20 В для режима положительной и отрицательной ионизации. Масс-спектры получали сканированием от 100 до 1000 за 0,2 секунды с использованием времени задержки 0,1 с между сканированиями.

С2. Оптическое вращение.

Оптическое вращение измеряли с использованием поляриметра. $[\alpha]_D^{20}$ указывает на оптическое вращение, измеренное со светом при длине волны D-линии натрия (589 нм) при температуре 20°C. Длина оптического пути кюветы составляет 1 дм. Далее указаны $[\alpha]_D^{20}$ значения температуры, концентрации и растворителя раствора, использованного для измерения оптического вращение.

С3. Точки плавления.

Для некоторых соединений точки плавления получали с помощью столика Кофлера, состоящего из нагреваемой пластины с линейным температурным градиентом, скользящего указателя и температурной шкалы в градусах Цельсия.

Таблица 6

№	T _{пл} (°C) (Kofler)	Вр. уд. (МН+)	LCMS	Методика
28	94°C	4,60	441	1
29	72°C	5,29	517	1
30		4,81	469	1
4		6,04	515	1
31	220°C	3,13	517	1
5		5,47	531	2
32		4,97	455	2
33		5,2	473	2
34		4,7	469	2
6		5,02	553	4
35		5,02	553	4
36		5,02	553	4
37		5,64	505	1
38		5,47	531	2
39		5,6	531	2
40		5,23	547	2
41		5,27	469	2
42		4,94	518	2
43		5,37	517	2
44		5,2	517	2
7		4,98	553	4
8		4,98	553	4
14	210°C	4,97	463	2
45	210°C	4,97	463	2
46	217°C	5,13	567	4
47	213°C	5,13	567	4
48	167°C	5,18	567	4
49	167°C	5,18	567	4
50	196°C	4,28	550	4
51	209°C	5,33	549	4
52	214°C	5,04	473	2
53	182°C	5,02	571	4
54	158°C	5,64	557	2

035443

55	161°C	5,61	549	2
56	159°C	5,83	567	2
57	155°C	3,54	518	2
58	220°C	4,73	544	4
59	159°C	5,74	553	2
60	159°C (5,74	553	2
61		5,1	533	6
62		6,02	567	7
63	212°C	5,91	567	2
64	203°C	5,71	539	2
65	190°C	6,13	587	2
66	217°C	6,17	621	2
67	184°C	4,88	553	4
68	151°C	4,62	509	4
69	215°C	5,33	563	4
70	220°C	5,15	553	4
71	218°C	4,45	564	4
11	195°C	4,58	501	4
72	184°C	4,83	537	4
73	198°C	4,73	515	4
74	217°C	4,53	553	4
75	173°C	5,02	566	4
12	119°C	3,29	349	2
76		4,77	512	5
77	170°C	5	608	5
13	199°C	4,63	498	5
78	207°C	8,83	536	3
79	200°C	8,06	449	3
10	244°C	9,9	539	3
80	249°C	10,06	553	3
81	203°C	4,8	503	5
82	217°C	4,33	524	5
83		4,92	537	5
84		4,92	537	5

85	163°C	4,83	563	5
86	182°C	5,32	541	4
1	158°C	5,23	622	4
87	181°C	6,74	606	6
88		5,08	553	6
89	202°C	5,1	563	6
90	185°C	5,47	515	6
91	207°C	5,14	529	6
15	218°C	4,2	636	9
92	174°C	4,07	634	9
16	193°C	4,01	477	9
26	>250°C	1,98	446	9
93	212°C	2,86	460	9
94	226°C	3,17	474	9
95	248°C	3,51	463	9
96	233°C	4	553	9
97	241°C	2,71	460	9
98	>250°C	3,72	463	9
9	204°C	3,75	475	9
99	>260°C	1,96	427	9
19		2,57	507	9
100	>260°C	1,09	413	9
2	212°C	4,34	567	9
3	172°C	3,7	564	9
101	>250°C	2,65	449	9
102	232°C	3,46	477	9
103	>260°C	2,05	440	9
104	>250°C	2,8	474	9
20		3,97	597	10
17	220°C	5,72	571	8
105	208°C	5,12	578	10
106	137°C	3,66	287	8
22	196°C	4,09	503	8
107	137°C	3,85	516	8
24	146°C	4,28	593	8
108		4,23	544	8
25	>250°C	4,1	505	8

D. Фармакологические примеры.

D.1. In vitro способ испытания антибактериальной активности в отношении штамма *M. Smeqmatidis* ATCC607.

Пластиковые стерильные 96-луночные титрационные микропланшеты с плоским дном заполняли 180 мкл стерильной деионизированной воды, обогащенной 0,25% BSA. Затем исходные растворы (7,8 х конечная испытываемая концентрация) соединений добавляли в объемах 45 мкл к серии дублирующих лунок в столбце 2 так, чтобы обеспечить оценку их влияния на бактериальный рост. Последовательные пятикратные разведения осуществляли непосредственно в титрационных микропланшетах из столбца 2 в 11, используя специализированную роботизированную систему (Zymark Corp., Хопкинтон, Массачусетс). Наконечники микродозаторов заменяли после каждых 3 разведений, чтобы снизить до минимума ошибки дозирования высокогидрофобных соединений. Необработанные контрольные образцы с (столбец 1) и без (столбец 12) инокулята вносили в каждый титрационный микропланшет. Приблизительно 250 КОЕ бактерий на лунку, в объеме 100 мкл в 2,8х бульонной среде Мюллера-Хинтона, добавляли в ряды А-Н за исключением столбца 12. Тот же объем бульонной среды без инокулята вносили в столбец 12 в рядах

А-Н. Культуры инкубировали при 37°C в течение 48 ч во влажной атмосфере с 5% CO₂ (инкубатор с открытым воздушным клапаном и непрерывной вентиляцией). В конце инкубирования, через два дня после инокуляции, бактериальный рост количественно оценивали флуориметрией. В связи с этим во все лунки добавляли краситель Alamar Blue (10x) в объеме 20 мкл и планшеты инкубировали еще в течение 2 ч при 50°C.

Флуоресценцию измеряли компьютеризированным флуориметром (Cytofluor, Biosearch) при длине волны возбуждения, равной 530 нм, и длине волны эмиссии, равной 590 нм (прирост 30).

Ингибирование роста в процентах, достигнутое при использовании соединений, рассчитывали согласно стандартным способам и выражали в виде IC₉₀ (дмкг/мл), которое определяет концентрацию для 90% ингибирования бактериального роста. Результаты показаны в табл. 7.

D.2. In vitro способ испытания антибактериальной активности соединений в отношении немикобактериальных штаммов.

Получение бактериальной суспензии для испытания на чувствительность:

Используемые в данном исследовании бактерии выращивали в течение ночи в колбах, содержащих 100 мл бульона Mueller-Hinton (Becton Dickinson - № по кат. 275730) в стерильной деионизированной воде, при встряхивании при 37°C. Приготовленные растворы (0,5 мл/пробирка) хранили при -70°C до использования. Титрование бактерий проводили в титрационных микропланшетах для определения TCID₅₀, где TCID₅₀ представляет разбавление, которое приводит к бактериальному росту в 50% инокулированных культур.

Для испытания на чувствительность использовали, как правило, концентрацию инокулята приблизительно 100 TCID₅₀.

Испытание на антибактериальную чувствительность: определение IC₉₀.

Анализ на титрационном микропланшете.

Пластиковые стерильные 96-луночные титрационные микропланшеты с плоским дном заполняли 180 мкл стерильной деионизированной воды, обогащенной 0,25% BSA. Затем исходные растворы (7,8 х конечная испытуемая концентрация) соединений добавляли в объемах 45 мкл к серии дублирующих лунок в столбце 2. Последовательные пятикратные разведения (45 мкл в 180 мкл) осуществляли непосредственно в титрационных микропланшетах из столбца 2, достигая столбец 11. Необработанные контрольные образцы с (столбец 1) и без (столбец 12) инокулята вносили в каждый титрационный микропланшет. В зависимости от типа бактерий, приблизительно от 10 до 60 КОЕ бактерий на лунку (100 TCID₅₀), в объеме 100 мкл в 2,8x бульонной среде Мюллера-Хинтона, добавляли в ряды А-Н за исключением столбца 12. Тот же объем бульонной среды без инокулята вносили в столбец 12 в рядах А-Н. Культуры инкубировали при 37°C в течение 24 ч в нормальной атмосфере (инкубатор с открытым воздушным клапаном и непрерывной вентиляцией). В конце инкубирования, через один день после инокуляции, бактериальный рост количественно оценивали флуориметрией. В связи с этим во все лунки через 3 ч после инокуляции добавляли резазурин (0,6 мг/мл) в объеме 20 мкл и планшеты повторно инкубировали в течение ночи. Изменение цвета с синего на розовый указывало на рост бактерий.

Флуоресценцию измеряли компьютеризированным флуориметром (Cytofluor, Biosearch) при длине волны возбуждения, равной 530 нм, и длине волны эмиссии, равной 590 нм. Достигнутый соединениями процент ингибирования роста рассчитывали согласно стандартным методам. IC₉₀ (выраженное в мкг/мл) определяли как 90% концентрацию ингибирования бактериального роста. В табл. 7 приведены результаты для анализа с использованием штамма *Staphylococcus aureus*.

Методика разведения в агаре.

Значения MIC₉₉ (минимальная концентрация для получения 99% ингибирования бактериального роста) можно определить путем проведения стандартной методики разбавления в агаре согласно стандартам* (* Clinical laboratory standard institute. 2005. Methods for dilution Antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grows Aerobically: approved standard -sixth edition) NCCLS, в которых используемая среда содержит агар Мюллера-Хинтона.

Анализы антимикробной активности по зависимости гибели бактерий от времени.

Бактерицидную или бактериостатическую активность соединений можно определить в анализе зависимости гибели бактерий от времени, используя методику микроразведения в бульоне* (* Zurenko, G.E. et al. In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. Antimicrob. Agents Chemother. 40, 839-845 (1996)).

В анализе зависимости гибели бактерий от времени со *Staphylococcus aureus* концентрация исходного инокулята, augues составляет 10⁶ КОЕ/мл в бульоне Мюллера-Хинтона. Антибактериальные соединения использовали при концентрации 0,1- до 10-кратной MIC (т.е. IC₉₀, как определено в анализе на титрационном микропланшете). Лунки без антибактериального средства составляли группу для контроля роста культуры. Планшеты, содержащие микроорганизм и испытуемые соединения, инкубировали при 37°C. Через 0, 3, 6 и 24 ч после инкубирования отбирали образцы для определения количества жизнеспособных микроорганизмов последовательным разведением (10⁻¹-10⁻⁶) в стерильном PBS и нанесением (200 мкл) на агар Мюллера-Хинтона. Планшеты инкубировали при 37°C в течение 24 ч и определяли число колоний. Кривые лизиса можно провести, строя график log₁₀ КОЕ на мл в зависимости от времени. Бак-

террицидное действие обычно определяют как 3-log_{10} снижение в единицах КОЕ на мл в сравнении с необработанным инокулятом. Возможный остаточный эффект лекарственных средств устраняли последовательными разведениями и подсчетом колоний при наиболее высоком разведении, используемом для построения графика.

Определение уровней клеточного АТФ.

Для анализа изменения в общей концентрации клеточного АТФ (используя ATP bioluminescence Kit, Roche), анализ проводили путем выращивания культуры *S. aureus* (ATCC29213) в 100 мл колбах с бульоном Мюллера-Хинтона, и их инкубировали в шейкере-инкубаторе в течение 24 ч при 37°C (300 об/мин). Измеряли OD_{405} и рассчитывали КОЕ/мл. Разбавляли культуры до 1×10^6 КОЕ/мл (конечная концентрация для измерения АТФ: 1×10^5 КОЕ/100 мкл на лунку) и добавляли испытуемое соединение при 0,1-10-кратном МИС (т.е. IC_{90} , как определено в анализе на титрационном микропланшете). Инкубировали данные колбы в течение 0, 30 и 60 мин при 300 об/мин и 37°C. Использовали 0,6 мл бактериальной суспензии из пробирок с защелкивающимся колпачком и добавляли в новые 2 мл пробирки эппендорф. Добавляли 0,6 мл реагента для лизиса клеток (Roche kit), встряхивали при максимальной скорости и инкубировали в течение 5 мин при комнатной температуре. Охлаждали на льду. Позволяли люминометру нагреться до 30°C (Luminoskan Ascent Labsystems с инжектором). Наполняли одну колонку (=6 лунок) 100 мкл того же образца. Добавляли 100 мкл реагента люциферазы в каждую лунку, используя систему инъекции. Измеряли люминесценцию в течение 1 с.

Таблица 7

Значения IC_{90} (мкг/мл)

№ комп.	IC_{90} (мкг/ мл)	
	STA B29213	MSM 607
28	>27,85	11,09
29	32,65	
30	>29,62	
4	>32,47	
31	>32,54	
5	8,42	
32	>28,69	
33	14,96	
34	>29,57	
6	>13,86	>13,86
35	>43,03	
36	32,85	
37	>31,84	
38	>33,54	
39	33,54	
40	13,75	
41	>29,57	
42	32,71	
43	20,60	
44	>32,65	
7	>34,82	
8	>34,82	
14	11,60	
45	19,23	
46	>35,71	
47	17,86	4,49
48	>35,71	

035443

49	>44,06	
50	>43,79	
51	>42,92	
52	19,77	
53	>44,89	
54	>43,45	
55	>43,09	
56	>44,60	
57	20,32	
58	8,47	
59	17,45	
60	>43,03	
61	15,85	3,16
62	15,85	3,16
63	>44,79	
64	>43,02	
65	>46,15	
66	>49,51	
67	>43,98	
68	>40,66	
69	>44,98	
70	>44,71	
71	>44,46	
11	>39,76	
72	33,82	
73	>41,02	
74	6,95	
75	34,89	
12	>21,99	
76	>21,99	
77	>47,23	
13	25,56	
78	13,47	
79	28,25	

035443

10	4,27	
80	4,40	
81	10,05	
83	>33,79	
84	>33,79	
85	34,54	
86	>43,95	
1	6,81	
87	>48,13	
109	>48,21	
88	3,98	3,16
89	>44,39	
90	>41,36	
91	3,16	0,63
15	11,27	
92	4,59	
16	5,99	2,39
26	>30,85	3,09
93	10,83	3,05
94	14,99	6,70
95	15,22	6,06
96	13,86	6,19
97	16,25	4,08
98	15,62	7,83
9	7,58	4,78
99	>13,31	>13,31
19	>16,08	>16,08
100	>11,28	>11,28
2	11,29	3,57
3	7,10	3,56
101	>12,04	12,04
110	>15,03	>15,03
102	14,58	11,58
103	>11,93	>11,93
104	16,92	6,74
20	7,50	3,76
17	14,32	14,32
105	14,49	14,49
106	14,37	11,42
22	>16,31	16,31
107	>12,96	12,96
24	8,38	7,47
108	>13,67	>13,67
25	1,59	6,34

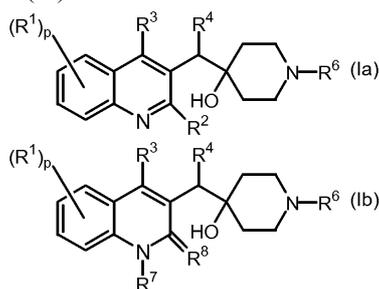
STA B29213 означает *Staphylococcus aureus* (ATCC29213);

MSM 607 означает *Mycobacterium smegmatis* (ATCC607);

ATCC означает American Type Tissue Culture.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (Ia) или (Ib)



включая его любые стереохимически изомерные формы,

где p представляет собой целое число, равное 1;

R^1 представляет собой водород, циано, циано- C_{1-6} алкил, формил, карбоксил, галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, полигалоген- C_{1-6} алкил, гидроксид, гидроксид- C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкилокси, C_{1-6} алкилокси- C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилтио- C_{1-6} алкил, $-C=N-OR^{11}$, amino, моно- или ди(C_{1-6} алкил)амино, amino- C_{1-6} алкил, моно- или ди(C_{1-6} алкил)амино- C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкилкарбониламино- C_{1-6} алкил, $R^{9b}R^{10b}N-C(=O)-$, арил- C_{1-6} алкил, арилкарбонил, $R^{9a}R^{10a}N-C_{1-6}$ алкил, ди(арил) C_{1-6} алкил, арил, C_{3-6} циклоалкил, $R^{9a}R^{10a}N-$, $R^{9a}R^{10a}N-C(=O)-$, C_{1-4} алкил-S(=O) $_2-$ или Het;

R^2 представляет собой водород, C_{1-6} алкилокси, арил, арилокси, гидроксид, меркапто, C_{1-6} алкилокси- C_{1-6} алкилокси, C_{1-6} алкилтио, моно- или ди(C_{1-6} алкил)амино, amino, пирролидино или радикал с форму-



лой, где Y представляет собой CH_2 , O, S, NH или N- C_{1-6} алкил;

R^3 представляет собой водород;

R^4 представляет собой арил¹ или Het;

R^6 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, арил- C_{1-6} алкил, Het, Het- C_{1-6} алкил или $-C(=NH)-NH_2$;

R^7 представляет собой водород, C_{1-6} алкил или моно- или ди(C_{1-6} алкил)амино;

R^8 представляет собой оксо;

R^{9a} и R^{10a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют радикал, выбранный из группы, состоящей из пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, 4-тиоморфолинила, 2,3-дигидроизоиндол-1-ила, тиазолидин-3-ила, 1,2,3,6-тетрагидропиридила, гексагидро-1Н-азепинила, гексагидро-1Н-1,4-дiazепинила, гексагидро-1,4-оксазепинила, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ила, пирролинила, пирролила, имидазолидинила, пирозолидинила, 2-имидазолинила, 2-пирозолинила, имидазолила, пирозолила, триазолила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила и триазинила, при этом каждый радикал необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый заместитель независимо выбран из C_{1-6} алкила, полигалоген- C_{1-6} алкила, галогена, арил- C_{1-6} алкила, гидроксид, C_{1-6} алкилокси, amino, моно- или ди(C_{1-6} алкил)амино, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилтио- C_{1-6} алкила, арила, пиридила или пиримидинила;

каждый из R^{9b} и R^{10b} независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, арил или Het;

R^{11} представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

арил представляет собой гомоциклическое ядро, выбранное из фенила, нафтила, аценафтила или тетрагидронафтила, при этом каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый заместитель независимо выбран из гидроксид, гидроксид- C_{1-6} алкила, галогена, циано, циано- C_{1-6} алкила, нитро, amino, моно- или ди(C_{1-6} алкил)амино, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного фенилом, полигалоген- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкилокси, C_{1-6} алкилокси- C_{1-6} алкила, полигалоген- C_{1-6} алкилокси, карбоксила, C_{1-6} алкилоксикарбонила, аминокарбонила, морфолинила или моно- или ди(C_{1-6} алкил)-аминокарбонила;

арил¹ представляет собой гомоциклическое ядро, выбранное из фенила, нафтила, аценафтила или тетрагидронафтила, при этом каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый заместитель независимо выбран из гидроксид, гидроксид- C_{1-6} алкила, галогена, циано, циано- C_{1-6} алкила, нитро, amino, моно- или ди(C_{1-6} алкил)амино, C_{1-6} алкила, полигалоген- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкилокси, C_{1-6} алкилокси- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкилтио, полигалоген- C_{1-6} алкилокси, карбоксила, C_{1-6} алкилоксикарбонила, аминокарбонила, Het, моно- или ди(C_{1-6} алкил)аминокарбонила или C_{1-4} алкил-S(=O) $_2-$;

Het представляет собой моноциклический гетероцикл, выбранный из N-феноксипиперидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, 4-тиоморфолинила, пирролила, пиразолила, имидазолила, фуранила, тиенила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, изотиазолила, пиридинила, пиримидинила, пиразинила или пиридазинила; или бициклический гетероцикл, выбранный из хинолинила, хиноксалинила, индолила, бензимидазолила, бензоксазолила, бензизоксазолила, бензотиазолила, бензизотиазолила, бензофуранила, бензотиенила, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила или бензо[1,3]диоксолила; при этом каж-

дый моноциклический и бициклический гетероцикл необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый заместитель независимо выбран из галогена, гидроксигруппы, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -алкилокси или арил- C_{1-6} -алкила;

его фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п.1, где R^1 представляет собой галоген, C_{1-4} -алкил-S(=O)₂- или Нет.

3. Соединение по любому из пп.1 или 2, где R^2 представляет собой C_{1-6} -алкилокси или радикал формулы



, где Y представляет собой O.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где R^4 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1 заместителем, при этом указанный заместитель выбран из галогена, циано или C_{1-4} -алкил-S(=O)₂-.

5. Соединение по любому из пп.1-3, где R^4 представляет собой нафтил.

6. Соединение по любому из пп.1-5, где R^6 представляет собой водород, C_{1-6} -алкил, фенил- C_{1-6} -алкил или -C(=NH)-NH₂.

7. Соединение по любому из пп.1-6, где R^7 представляет собой водород и R^8 представляет собой оксо.

8. Соединение по любому из пп.1-6, где соединение представляет собой соединение формулы (Ia).

9. Соединение по любому из пп.1-8, где R^1 находится в положении 6 хинолинового кольца.

10. Соединение по любому из пп.1-9, где арил представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, при этом каждый независимо выбран из галогена-, циано-, C_{1-6} -алкила или C_{1-6} -алкилокси.

11. Соединение по любому из пп.1-10, где Нет представляет собой пиперидинил, фуранил, пиридинил, бензофуранил или бензо[1,3]диоксолил.

12. Соединение по любому из пп.1-4 и 6-11, где

r равно 1;

R^1 представляет собой галоген-, C_{1-6} -алкилтио-, C_{1-4} -алкил-S(=O)₂ или Нет;

R^2 представляет собой C_{1-6} -алкилокси или радикал формулы



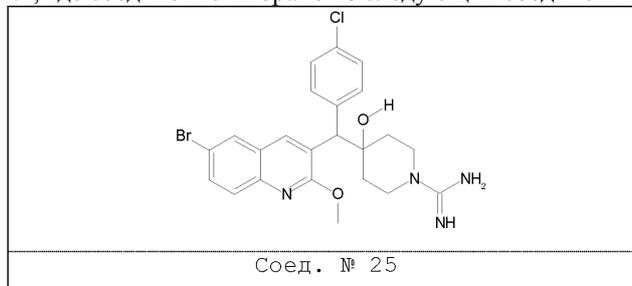
, где Y представляет собой O;

R^3 представляет собой водород;

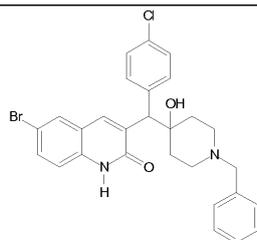
R^4 представляет собой фенил, необязательно замещенный галогеном, циано или C_{1-4} -алкил-S(=O)₂- либо в 3-, либо в 4-положении; и

R^6 представляет собой водород, C_{1-6} -алкил, фенил- C_{1-6} -алкил или -C(=NH)-NH₂.

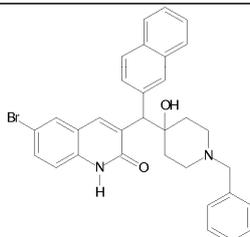
13. Соединение по п.1, где соединение выбрано из следующих соединений:



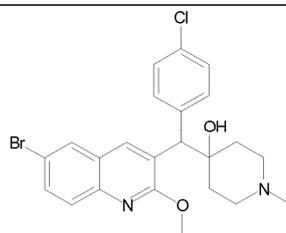
035443



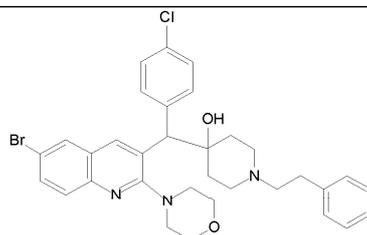
Соед. № 10



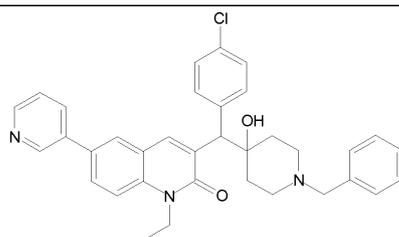
Соед. № 80



Соед. № 16



Соед. № 1



Соед. № 3
Соед. № 20
Соед. № 58
Соед. № 100
Соед. № 27

включая их любую стереохимически изомерную форму или их фармацевтически приемлемую соль.

14. Применение соединения по любому из пп.1-13 в качестве лекарственного препарата для лечения бактериальной инфекции.

15. Фармацевтическая композиция для лечения бактериальной инфекции, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и, в качестве активного ингредиента, терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-13.

16. Применение соединения по любому из пп.1-13 для производства лекарственного препарата для лечения бактериальной инфекции.

17. Применение по п.16, где бактериальная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную грамположительной бактерией.

18. Применение по п.17, где грамположительная бактерия представляет собой *Staphylococcus aureus*.

19. Применение по п.17, где грамположительная бактерия представляет собой метициллин-устойчивый *Staphylococcus aureus*.

20. Применение по п.16, где бактериальная инфекция представляет собой микобактериальную инфекцию.

21. Применение по п.20, где микобактериальная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную *Mycobacterium tuberculosis*.

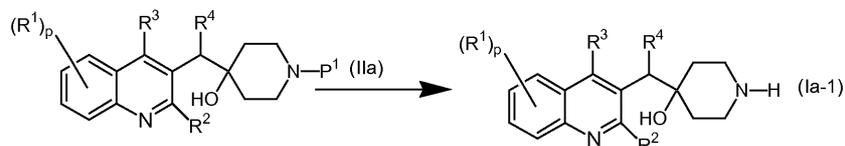
22. Комбинация для лечения бактериальной инфекции (а) соединения по любому из пп.1-13 и (b) одного или несколько других антибактериальных средств.

23. Комбинированный препарат для лечения бактериальной инфекции, содержащий (а) соединение по любому из пп.1-13, и (b) одно или несколько других антибактериальных средств, для одновременного,

раздельного или последовательного применения при лечении бактериальной инфекции.

24. Способ получения соединения формулы (Ia-1) или его фармацевтически приемлемой соли, включающий

удаление защитной группы промежуточного соединения формулы (IIa), где P¹ представляет собой подходящую защитную группу,

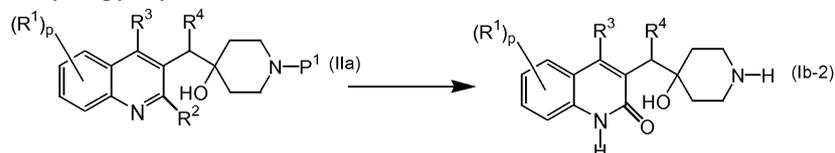


с получением соединения формулы (Ia-1), представляющего собой соединение формулы (Ia) по п.1, где R⁶ представляет собой водород и где p и R¹, R², R³ и R⁴ принимают значения, указанные в п.1; и

превращение соединения формулы (Ia-1) в фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты путем обработки кислотой или в фармацевтически приемлемую соль присоединения основания путем обработки основанием, или наоборот, превращение формы соли присоединения кислоты в свободное основание путем обработки щелочью, или соли присоединения основания в свободную кислоту путем обработки кислотой.

25. Способ получения соединения формулы (Ib-2) или его фармацевтически приемлемой соли, включающий

удаление защитной группы промежуточного соединения формулы (IIa), где P¹ представляет собой подходящую защитную группу

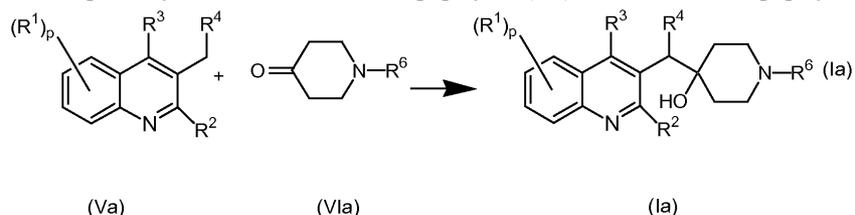


с получением соединения формулы (Ib-2), представляющего собой соединение формулы (Ib) по п.1, где R⁶ представляет собой водород, R⁷ представляет собой водород и R⁸ представляет собой оксо и где p и R¹, R², R³ и R⁴ принимают значения, указанные в п.1; и

превращение соединения формулы (Ib-2) в фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты путем обработки кислотой или в фармацевтически приемлемую соль присоединения основания путем обработки основанием, или наоборот, превращение формы соли присоединения кислоты в свободное основание путем обработки щелочью, или соли присоединения основания в свободную кислоту путем обработки кислотой.

26. Способ получения соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли по п.1, включающий

взаимодействие промежуточного соединения формулы (Va) с соединением формулы (VIa)



с получением соединения формулы (Ia), где p и R¹, R², R³ и R⁴ принимают значения, указанные в п.1;

превращение соединения формулы (Ia) в фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты путем обработки кислотой или в фармацевтически приемлемую соль присоединения основания путем обработки основанием, или наоборот, превращение формы соли присоединения кислоты в свободное основание путем обработки щелочью, или соли присоединения основания в свободную кислоту путем обработки кислотой.

