

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **038317**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2021.08.09**

(51) Int. Cl. *C07D 471/04* (2006.01)  
*A61K 31/4375* (2006.01)  
*A61P 31/04* (2006.01)

(21) Номер заявки  
**201490436**

(22) Дата подачи заявки  
**2012.08.10**

---

(54) **АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ 3,4-ДИГИДРО-1Н-[1,8]НАФТИРИДИНОНЫ,  
ЗАМЕЩЕННЫЕ ГОМОПИПЕРИДИНИЛОМ**

---

(31) 11177115.0

(56) WO-A1-2011061214  
WO-A2-2007053131  
WO-A1-2008009122

(32) 2011.08.10

(33) EP

(43) 2014.07.30

(86) PCT/EP2012/065729

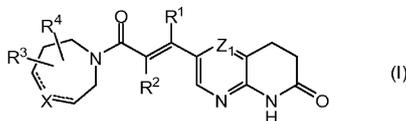
(87) WO 2013/021051 2013.02.14

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ЯНССЕН САЙЕНСИЗ АЙРЛЭНД  
ЮСИ (IE)**

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

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

(57) Изобретение относится к новым соединениям формулы (I), ингибирующим активность фермента FabI, которые поэтому являются полезными для лечения бактериальных инфекций. Оно также относится к фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, и химическим способам получения таких соединений.

**B1****038317****038317 B1**

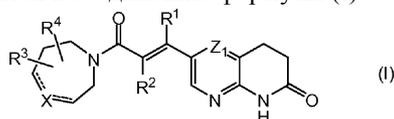
Настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I), ингибирующим активность фермента FabI, которые поэтому являются полезными для лечения бактериальных инфекций. Оно также относится к фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, и химическим способам получения таких соединений.

Соединения настоящего изобретения являются антибактериальными соединениями, ингибирующими белок FabI NADH-зависимый фермент еноилацилпереносящий белок (ACP) редуктаза в пути биосинтеза жирных кислот. Синтаза жирных кислот (FAS) участвует в общем пути биосинтеза насыщенных жирных кислот всех организмов, но структурная организация FAS среди них значительно различается. Отличительными характеристиками FAS позвоночных и дрожжей является то, что все виды ферментативной активности кодируются на одной или двух полипептидных цепях, и то, что ацилпереносящий белок (ACP) присутствует в виде комплекса. В отличие от этого, в бактериальной FAS каждая стадия синтеза катализируется определенным монофункциональным ферментом, а ACP представляет собой отдельный белок. По этой причине существует возможность селективного ингибирования бактериальной FAS путем блокирования одной из стадий синтеза, используя ингибирующий агент. NADH-зависимая еноил-ACP редуктаза (FabI) участвует в последней стадии четырех-стадийной реакции, участвующей в каждом цикле бактериального биосинтеза жирных кислот. Так, фермент FabI является ферментом биосинтеза в общем пути синтеза бактериального биосинтеза жирных кислот.

Было показано, что фермент FabI представляет собой важнейшую цель в основных патогенах, таких, как *E. Coli* (Heath et al. J. Biol. Chem. 1995, 270, 26538; Bergler et al. Eur. J. Biochem. 2000, 275, 4654). Следовательно, соединения, ингибирующие FabI, могут быть полезны в качестве антибактериальных средств.

Соединения, обладающие ингибирующим действием в отношении фермента FabI, раскрыты в публикациях WO-01/26652, WO-01/26654 и WO-01/27103. Замещенные соединения нафтиридинона, обладающие ингибирующим действием в отношении FabI, раскрыты в публикациях WO-03/088897, WO-2007/043835 и WO-2008/098374. Международная патентная заявка WO 2007/053131 также раскрывает различные соединения нафтиридинона для возможного применения в качестве ингибиторов FabI. Однако ни один из этих документов не раскрывает соединение, в котором содержится циклическая аминогруппа, присоединенная непосредственно к карбонильному фрагменту, находящемуся в положении а к алкену. Международная патентная заявка WO 2011/061214 также раскрывает различные соединения для возможного применения в качестве ингибиторов FabI. Однако данный документ среди прочего конкретно не раскрывает соединений, в которых 7-членная азотсодержащая циклическая группа содержит двойную связь.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



где  $\text{X}^{\cdot}$  представляет собой радикал, где только одна из двух связей  $\text{---}\text{X}^{\cdot}$  представляет собой либо одинарную связь, либо двойную связь, и тогда другая связь  $\text{---}\text{X}^{\cdot}$  представляет собой одинарную связь;

X представляет собой углерод или азот и, если X представляет собой азот, то обе связи  $\text{---}\text{X}^{\cdot}$  представляют собой одинарную связь;

Z<sub>1</sub> представляет собой CH или N;

R<sup>1</sup> является водородом, C<sub>1-4</sub>алкилом или галогеном;

R<sup>2</sup> является водородом, C<sub>1-4</sub>алкилом или галогеном;

R<sup>3</sup> является водородом, C<sub>1-6</sub>алкилом, гидроксилем или галогеном;

R<sup>4</sup> является водородом, C<sub>1-6</sub>алкилом, галогеном, арилом, гетероарилом, C алкилом, замещенным арилом или C<sub>1-6</sub>алкилом, замещенным гетероарилом;

и если заместители R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> находятся в соседних положениях, то указанные R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> могут быть объединены с образованием радикала формулы =CH-CH=CH-CH= при условии, что X представляет собой углерод, а две связи  $\text{---}\text{X}^{\cdot}$  представляют собой одинарную связь;

арил является фенилом; фенилом, замещенным одним, двумя или тремя заместителями, каждый из них в отдельности выбирается из галогена, гидроксила, C<sub>1-4</sub>алкила, полигалогенC<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub> алкокси, полигалогенC<sub>1-4</sub>алкокси, циано-, нитро- и аминогруппы;

гетероарил является фуранилом, тиофенилом, пирролилом, пиразолилом, имидазолилом, изоксазолилом, тиазолилом, триазолилом, тетразолилом, изотиазолилом, тиадиазолилом, оксадиазолилом, пиридинилом, пиридазинилом, пиримидинилом, пиразинилом, бензо[1,3]диоксолилом, бензофуранилом, бензотиазолилом, индолилом, 2,3-дигидро-1H-индолилом, тетрагидротиофенилом или хинолинилом,

где каждый гетероарил может быть замещен одним или двумя заместителями, каждый из них в отдельности выбирается из галогена, цианогруппы, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>алкилкарбонила или фенила;

или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты.

Как использовано в предшествующих определениях, термин "галоген" является общим для атомов фтора, хлора, брома и йода.

C<sub>1-4</sub>алкил обозначает углеводородные радикалы с прямой и разветвленной цепью, содержащие от 1 до 4 атомов углерода, такие, как, например, метил, этил, пропил, бутил, 1-метилэтил, 2-метилпропил и т.п.;

C<sub>1-6</sub>алкил включает C<sub>1-4</sub>алкил и его более высокие гомологи, содержащие 5 или 6 атомов углерода, такие, как, например, 2-метилбутил, пентил, гексил и т.п.;

полигалогенC<sub>1-4</sub>алкил определен как полигалогензамещенный C алкил (как определено здесь и выше), замещенный 2-6 атомами галогена, такой, как дифторметил, трифторметил, трифторэтил и т.п.

Как используется в описании, всякий раз, когда используется термин "соединение формулы (I)", предполагается, что оно также включает фармацевтические соли присоединения, которые способны образовывать соединения формулы (I), и сольваты, которые могут образовывать соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты соединений формулы (I).

Определение "соединения формулы (I)" в сущности включает все стереоизомеры соединения формулы (I) либо в виде чистого стереоизомера, либо в виде смеси двух или более стереоизомеров. Энантиомеры представляют собой стереоизомеры, которые представляют собой неналагающиеся зеркальные изображения друг друга. Смесь 1:1 пары энантиомеров представляет собой рацемат или рацемическую смесь. Диастереомеры (или диастереоизомеры) являются стереоизомерами, которые не являются энантиомерами, т.е. они не соотносятся как зеркальные изображения. Если соединение содержит дизамещенную циклоалкильную группу, заместители могут находиться в цис- или транс-конфигурации. Поэтому, данное изобретение включает энантиомеры, диастереомеры, рацематы, цис-изомеры, транс-изомеры и их смеси.

Абсолютная конфигурация определяется согласно системе Кана-Ингольда-Прелога. Конфигурация асимметрического атома указана с помощью либо R, либо S. Выделенные соединения, чья абсолютная конфигурация неизвестна, могут быть обозначены с помощью (+) или (-), в зависимости от направления, в котором они вращают плоскополяризованный свет. Если указан определенный стереоизомер, это означает, что указанный стереоизомер практически свободен от других изомеров, т.е. связан с менее чем 50%, предпочтительно менее чем 20%, более предпочтительно менее чем 10%, еще более предпочтительно менее чем 5%, в частности менее чем 2% и наиболее предпочтительно менее чем 1% других изомеров. Таким образом, если соединение формулы (I) указано как (R), то это означает, что соединение практически не содержит (S) изомер; если соединение формулы (I), указано, например, как E, то это означает, что соединение практически не содержит Z изомер; если соединение формулы (I) указано, например, как цис, это означает, что соединение практически не содержит транс-изомер.

Термины "стереоизомеры" или "стереохимически изомерные формы" ранее и далее в настоящем документе применяются взаимозаменяемо.

Специалисты в данной области техники могут легко определить абсолютную стереохимическую конфигурацию соединений формулы (I) и промежуточных соединений, используемых в их получении, применяя хорошо известные методы, такие, как, например, рентгеновская дифракция.

Некоторые соединения формулы (I) могут также существовать в таутомерной форме. Такие формы, хотя они явно и не указаны в приведенной выше формуле, предназначены быть включенными в объем настоящего изобретения.

Кроме того, некоторые соединения формулы (I) и промежуточные соединения, используемые в их получении, могут проявлять полиморфизм. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает любые полиморфные формы, обладающие свойствами, полезными в терапевтическом лечении описанных выше состояний.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот, упоминаемые здесь и ранее, включают нетоксичные формы солей присоединения кислот, обладающие терапевтическим действием, которые могут быть образованы соединением формулы (I). Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты можно легко получить путем обработки основной формы такой соответствующей кислотой. Соответствующие кислоты включают, например, неорганические кислоты, такие как галогеноводородные кислоты, например соляная или бромоводородная кислота, серная, азотная, фосфорная и подобные кислоты; или органические кислоты, такие, как, например, уксусная, пропионовая, гликолевая, молочная, пировиноградная, щавелевая (т.е. этандиовая), малоновая, янтарная (т.е. бутандиовая), малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, п-толуолсульфоновая, цикламовая, салициловая, п-аминосалициловая, памовая и подобные кислоты.

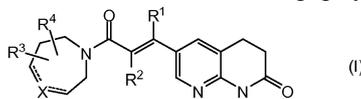
И наоборот, указанные солевые формы можно превратить путем обработки соответствующим основанием в свободную основную форму.

Соединения формулы (I) могут существовать как в несольватированной, так и в сольватированной формах. Термин "сольват" используется в данном контексте для обозначения молекулярной ассоциации, включающей соединения данного изобретения и одну или несколько молекул фармацевтически приемлемого растворителя, например, воды или этанола. Термин "гидрат" используется, если растворителем является вода.

Термин "FabI" известен в данном уровне техники и относится к бактериальным ферментам, которые, предположительно, действуют как еноил-ацил переносящий белок (ACP) редуктаза на последней стадии четырех реакций, участвующих в каждом цикле бактериального биосинтеза жирных кислот. Предполагается, что этот фермент широко распространен в бактериях.

Соединения формулы (I), которые можно упомянуть, включают те, в которых

Z<sub>1</sub> представляет собой СН и, следовательно, соединение формулы I представляет собой следующее:



где, если R<sup>1</sup> или R<sup>2</sup> представляют собой галоген, то они предпочтительно являются F или Cl;

R<sup>1</sup> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил; и/или

R<sup>2</sup> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

Представляют интерес соединения формулы (I), которые являются теми соединениями формулы (I), где применяется одно или несколько из следующих ограничений:

a) R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> представляют собой водород; или

b) R<sup>3</sup> представляет собой водород; или

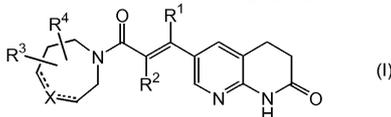
c) R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил или галоген; или

d) R<sup>4</sup> представляет собой галоген, арил, гетероарил или C<sub>1-4</sub> алкил, замещенный арилом; или

e) R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> находятся в соседних положениях, вместе образуя радикал формулы =CH-CH=CH-CH=, при условии, что X представляет собой углерод, а две связи ----- представляют собой одинарную связь; и

f) гетероарил является тиофенилом, пирролилом, тиазолилом или триазолилом.

Первая группа соединений является соединениями формулы (I)



где X----- представляет собой радикал, где только одна из двух ----- представляет собой либо одинарную связь, либо двойную связь, и тогда другая ----- представляет собой одинарную связь;

X представляет собой углерод или азот, и если X представляет собой азот, то обе связи ----- представляют собой одинарную связь;

R<sup>1</sup> является водородом;

R<sup>2</sup> является водородом;

R<sup>3</sup> является водородом, C<sub>1-6</sub>алкилом или галогеном;

R<sup>4</sup> является галогеном, арилом, гетероарилом или C<sub>1-6</sub> алкилом, замещенным арилом;

и если заместители R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> находятся в соседних положениях, то указанные R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> могут быть объединены с образованием радикала формулы =CH-CH=CH-CH= при условии, что X представляет собой углерод, а две связи ----- представляют собой одинарную связь;

арил является фенилом; фенилом, замещенным одним или двумя заместителями, каждый из них в отдельности выбирается из галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, полигалогенC<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкокси и полигалогенC<sub>1-4</sub>алкокси;

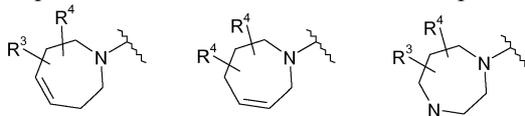
гетероарил является тиофенилом, пирролилом, тиазолилом или триазолилом;

или их фармацевтически приемлемыми солями присоединения кислоты.

Соединения формулы (I), которые могут быть упомянуты, включают соединения, в которых X представляет собой C, две связи ----- представляют собой одинарные связи, и R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> присутствуют и находятся в соседних положениях и вместе образуют радикал формулы =CH-CH=CH-CH=. Однако соединения формулы (I), которые можно упомянуть, включают соединения, в которых:

X представляет собой C, и одна из двух связей ----- представляет собой двойную связь (а другая представляет собой одинарную связь); или

X представляет собой N (в этом случае обе связи ----- представляют собой одинарные связи), и по этой причине следующие X-содержащие кольца являются особенно предпочтительными:



В данном случае предпочтительно, чтобы соседние группы R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> не были объединены с образованием радикала.

Предпочтительно, чтобы в соединениях формулы (I)

присутствовал по меньшей мере один заместитель R<sup>3</sup> или R<sup>4</sup>, который не представляет собой водород;

один из R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> (например, R<sup>3</sup>) представлял собой водород, галоген, C<sub>1-3</sub>алкил или гидроксил, а дру-

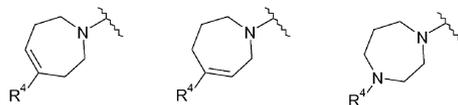
гой из  $R^3$  и  $R^4$  (например,  $R^4$ ) представлял собой заместитель, отличный от водорода;

$R^3$  представлял собой водород,  $C_{1-4}$ алкил (например, метил) или галоген (например, фтор) и наиболее предпочтительно представлял собой водород (т.е.  $R^3$  в основном не присутствует);

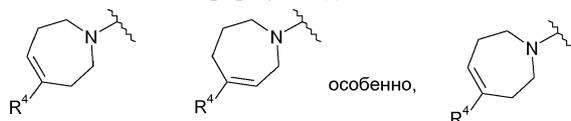
$R^4$  представлял собой заместитель, отличный от водорода (т.е. присутствовал заместитель  $R^4$ , который не представлял бы собой водород);

$R^4$  представлял собой заместитель, отличный от водорода, который присоединен к X,

в которых любое из указанного выше может быть взято вместе или в комбинации. Например, (iii), (iv) и/или (v) могут быть взяты в комбинации, чтобы обеспечить особенно предпочтительные соединения формулы (I) ниже:



в которых  $R^4$  представляет собой заместитель, отличный от водорода. Наиболее предпочтительными X-содержащими кольцами в соединениях формулы (I) являются:



в которых  $R^4$  представляет собой заместитель, отличный от водорода. Особенно предпочтительные заместители, которые могут быть представлены  $R^4$  (здесь и в других частях документа), включают:

необязательно замещенный арил;

необязательно замещенный гетероарил;

$C_{1-6}$ алкил, замещенный арилом или гетероарилом (последние из двух групп арила и гетероарила в свою очередь сами необязательно замещены, как определено в данном документе).

Особенно предпочтительно, чтобы группа  $R^4$  содержала ароматический фрагмент и, следовательно, приведенные выше (i), (ii) и (iii) являются особенно предпочтительными.

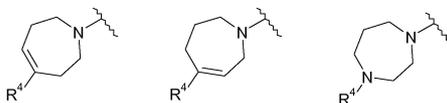
В случае, если  $R^4$  представляет собой приведенный выше (i), то арильная группа предпочтительно является фенилом, причем указанная группа может быть незамещенной или замещенной одним или двумя (например, одним) заместителем, выбранным из галогена (например, хлор, фтор),  $C_{1-4}$ алкила (например, метил), полигалоген $C_{1-4}$ алкила (например,  $-CF_3$ ),  $C_{1-4}$ алкилокси (например,  $-OCH_3$ ), полигалоген $C_{1-4}$ алкилокси (например,  $-OCF_3$ ).

В случае, если  $R^4$  представляет собой приведенный выше (ii), то гетероарильная группа предпочтительно является моноциклическим 5- или 6-членным кольцом, содержащим от одного до четырех гетероатомов (например, один или два гетероатома), при этом образуя, например, тиазолил (например, 2-тиазолил), тиенил (например, 2-тиенил), пиразолил (например, 1- или 2-пиразолил), триазолил (например, 1,2,3-триазол-1-ил) или пирролил (например, 1-пирролил).

В случае, если  $R^4$  представляет собой приведенный выше (iii), то  $C_{1-6}$ алкильная группа предпочтительно является метилом, т.е.  $-CH_3$ , при этом данный алкильный фрагмент замещен арилом (например, фенилом, таким, как незамещенный фенил).

Более предпочтительно  $R^4$  группа представляет собой приведенные выше (i) или (ii), т.е. арил или гетероарил. Еще более предпочтительно  $R^4$  группа представляет собой приведенный выше (i), особенно незамещенный фенил.

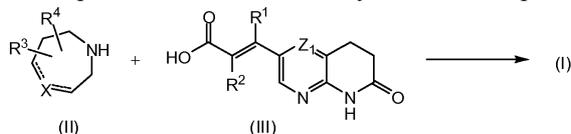
Здесь и выше утверждается, что следующие X-содержащие кольца являются особенно предпочтительными:



и особенно те, в которых  $R^4$  является таким, как определено выше. Могут быть полезными такие соединения, которые содержат либо  $N(R^4)$  фрагмент, либо  $C(R^4)$  фрагмент непосредственно рядом с двойной связью. Это происходит потому, что форма атома азота (например, являясь по своей природе более плоской по сравнению с  $CR^4$  фрагментом, который не находится непосредственно рядом с двойной связью), или присутствие двойной связи в X-содержащем кольце может помочь ориентировать  $R^4$  группу (если она присутствует) таким образом, что соединение в целом (например, с точки зрения ориентации заместителя  $R^4$ ) проявляет лучшие/улучшенные связывающие свойства по отношению к бактериальному ферменту FabI. Следовательно, эти соединения данного изобретения могут быть полезными в том смысле, что присутствие двойной связи может приводить к улучшенному связыванию с ферментом FabI или его ингибированию. Следовательно, соединения данного изобретения могут быть полезными соединениями (например, по сравнению с известными соединениями) благодаря этим свойствам, которые могут вследствие этого приводить к лучшей действенности, эффективности и т.п.

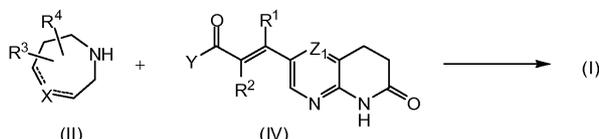
Соединения формулы (I) обычно могут быть получены реакцией промежуточного соединения фор-

мулы (II) с промежуточным соединением формулы (III) по меньшей мере в одном инертном растворителе, и не обязательно в присутствии по меньшей мере одного подходящего связывающего реагента и/или подходящего основания, причем указанный способ дополнительно не обязательно включает перевод соединения формулы (I) в его соль присоединения и/или получение его стереохимически изомерных форм.



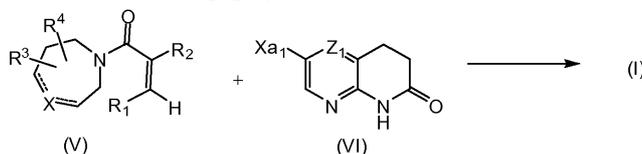
Может быть удобно активировать карбоновую кислоту формулы (III) путем добавления эффективного количества ускорителя реакции. Неограничивающие примеры таких ускорителей реакции включают карбонилдиимдазол, N,N'-дициклогексилкарбодиимид или 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид, гидроксibenзотриазол, гексафторфосфат бензотриазолил-окситрис(диметиламино)фосфония, гексафторфосфат тетрапирролидинфосфония, гексафторфосфат бромтрипирролидинфосфония или их функциональное производное.

Соединения формулы (I) также могут быть получены реакцией промежуточного соединения формулы (II) с промежуточным соединением формулы (IV), где Y представляет собой гидроксил или галоген. Реакцию можно проводить в инертном растворителе, таком, как, например, дихлорметан или диметилформамид, и необязательно в присутствии подходящего основания, такого как, например, диизопропилэтиламин (DIPEA).



Исходные материалы и некоторые промежуточные соединения являются известными соединениями, и их можно приобрести или получить согласно традиционным процедурам реакций, обычно известным в данном уровне техники.

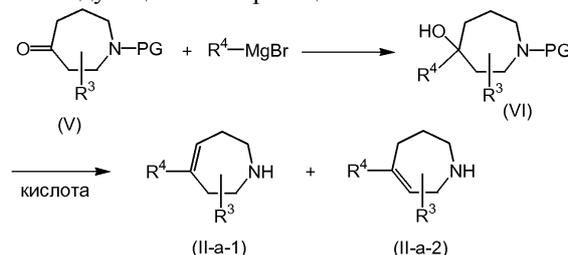
Соединения формулы (I) также могут быть получены реакцией промежуточного соединения формулы (V) с промежуточным соединением формулы (VI)



где  $X_{a1}$  представляет собой подходящую уходящую группу, такую как подходящая галогенидная группа (например, хлор-, йод- и особенно бром-), а другие обозначения - как определено здесь и выше, в подходящих условиях реакции, например, в условиях реакции сочетания в присутствии металлического катализатора, (например, реакция сочетания в присутствии драгоценного металла, где драгоценный металл является, например, на основе палладия), особенно, в условиях реакции Хека с использованием предпочтительно катализатора на основе палладия, такого, как ацетат палладия, тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) дихлорид или подобные (предпочтительно, чтобы катализатором являлся ацетат палладия), например, необязательно в присутствии подходящего растворителя (например, ацетонитрила или подобного ему), основания (например, аминного основания, такого, как N,N-диизопропиламин или подобного ему) и лиганда (например, трифенилфосфина, три-О-толилфосфина или подобного им). Реакцию можно проводить в запаянной трубке и/или в микроволновой печи.

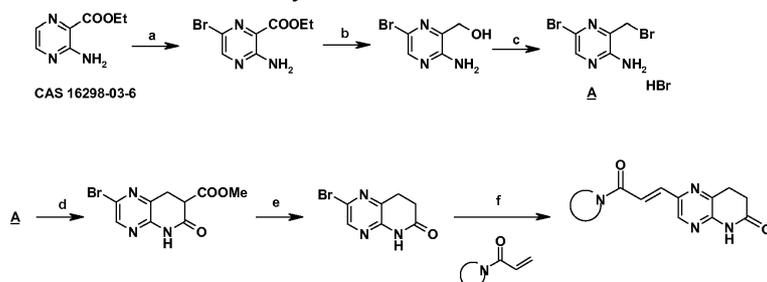
Исходные материалы и некоторые промежуточные соединения являются известными соединениями, и их можно приобрести или получить согласно традиционным процедурам реакций, обычно известным в данном уровне техники.

Промежуточные соединения формулы (II-a), определяемые как промежуточные соединения формулы (II), где X представляет собой углерод, а  $R^4$  находится в положении 4 гомопиперидинильного кольца, могут быть получены согласно следующей схеме реакций.



В приведенной выше схеме реакций, радикал PG в промежуточных соединениях (V) и (VI) является защитной группой азота, такой, как, например, трет-бутилоксикарбонил, которую можно легко удалить в кислотных условиях. Магнийорганический реагент  $R^4-MgBr$  может быть получен, используя известные в данном уровне техники реакции, такие, как реакция Гриньяра.

Для соединений, в которых  $Z_1$  представляет собой CH, промежуточные соединения (IV) и (VI) могут быть получены, как описано в данном документе, или согласно традиционным процедурам реакций, обычно известным в данном уровне техники. Это также может быть применимо в случае соответствующих промежуточных соединений, в которых  $Z_1$  представляет собой N. Однако такие соединения могут быть также получены в соответствии со следующей схемой:



Условия:

- a) NBS, ACN, кипячение с обратным холодильником, 3 ч, 70%;
- b)  $LiAlH_4$  1M в THF, THF, 5°C до комнатной температуры, в течение ночи, 20%;
- c)  $PBr_3$ , DCM, комнатная температура, в течение ночи, 90%;
- d) диметил малонат, NaOMe в MeOH, MeOH, комнатная температура, в течение ночи, 25%;
- e) NaOH, MeOH, кипячение с обратным холодильником, 4 ч, HCl, кипячение с обратным холодильником, в течение ночи;
- f) DIEA,  $Pd(OAc)_2$ , три-*o*-толилфосфин, ACN, DMF, микроволны, 180°C, 25 мин.

Соединения формулы (I), полученные в описанных здесь и выше способах, могут быть синтезированы в форме рацемических смесей энантиомеров, которые можно отделить друг от друга, следуя известным из уровня техники процедурам разделения. Эти соединения формулы (I), которые получают в рацемической форме, могут быть переведены в соответствующие формы диастереомерной соли путем реакции с подходящей хиральной кислотой. Упомянутые формы диастереомерной соли затем разделяют, например, с помощью селективной или фракционной кристаллизации, а энантиомеры выделяют оттуда с помощью щелочи. Альтернативным образом для разделения энантиомерных форм соединений формулы (I) применяют 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.

Соединения, описываемые в данном документе, являются ингибиторами фермента FabI, как проиллюстрировано в Фармакологическом примере 1. С учетом этих ингибирующих фермент FabI свойств, соединения, описываемые в данном документе, полезны в лечении бактериальных инфекций. Например, эти соединения полезны в лечении бактериальных инфекций, таких, как, например, инфекции верхних дыхательных путей (например, отит среднего уха, бактериальный трахеит, острый эпиглоттит, тиреоидит), нижних дыхательных отделов (например, эмпиема,

абсцесс легкого), кардиологические (например, инфекционный эндокардит), желудочно-кишечные (например, секреторная диарея, абсцесс селезенки, забрюшинный абсцесс), ЦНС (например, церебральный абсцесс), глаза (например, блефарит, конъюнктивит, кератит, эндофтальмит, пресептальный и орбитальный целлюлит, дакриоцистит), почек и мочевыводящих путей (например, эпидидимит, внутриваночечный и околопочечный абсцесс, синдром токсического шока), кожи (например, импетиго, фолликулит, кожные абсцессы, целлюлит, раневые инфекции, бактериальный миозит), а также костей и суставов (например, септический артрит, остеомиелит). Кроме того, соединения могут быть полезны в комбинации с известными антибиотиками.

Таким образом, настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (I) для применения в качестве лекарственного средства, особенно для применения в лечении бактериальных инфекций, в частности, бактериальных инфекций, вызываемых бактериями, экспрессирующими фермент FabI. В дальнейшем настоящие соединения могут применяться в производстве лекарственного средства для лечения бактериальных инфекций, в частности, бактериальных инфекций, вызываемых бактерией, экспрессирующей фермент FabI.

Кроме того, настоящее изобретение предоставляет способ лечения бактериальных инфекций, который включает введение субъекту, нуждающемуся в нем, соединения формулы (I), ингибирующего фер-

мент FabI.

Субъект, нуждающийся в лечении, имеет бактериальную инфекцию или находился в контакте с инфекционной бактерией, симптомы которой могут быть облегчены путем введения терапевтически эффективного количества соединений настоящего изобретения. Например, у субъекта, нуждающегося в лечении, может быть инфекция, против которой соединения формулы (I) могут быть введены в качестве лечения. В другом примере, субъект, нуждающийся в лечении, может иметь открытую рану или ожог, для которых соединения формулы (I) могут быть введены в качестве лечения. Обычно субъект лечат против существующей у него бактериальной инфекции.

У субъекта может быть бактериальная инфекция, вызванная *Bacillus anthracis*, *Citrobacter* sp., *Escherichia coli*, *Francisella tularensis*, *Haemophilus influenza*, *Listeria mono-cytogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella* sp., *Serratia* sp., *Shigella* sp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Staphylococcus aureus* или *Staphylococcus epidermidis*. Предпочтительно, субъекту проводят лечение (профилактическое или терапевтическое), направленное против бактериальной инфекции, вызванной бактерией, которая экспрессирует фермент FabI.

Термин "проводить лечение" и "лечение", как используется в данном документе, относится к лечебному, паллиативному и профилактическому лечению, включая реверсирование, облегчение, замедление прогресса заболевания, расстройства или состояния, к которым применим такой термин, или одного или нескольких симптомов такого заболевания, расстройства или состояния.

"Терапевтически эффективное количество" соединения данного изобретения представляет собой количество, которое, при введении субъекту, нуждающемуся в лечении, улучшает прогноз для субъекта, например, замедляет возникновение и/или снижает тяжесть одного или нескольких симптомов у субъекта, ассоциируемых с бактериальной инфекцией. Количество раскрываемого соединения, необходимое для введения субъекту, будет зависеть от конкретного заболевания, способа введения и характеристик субъекта, таких, как общее состояние здоровья, наличие других заболеваний, возраст, пол, генотип, вес тела и переносимость лекарственных средств. Специалист в данной области сможет определить необходимые дозы в зависимости от этих и других факторов.

Соединения могут быть испытаны в одном из нескольких биологических исследований для того, чтобы определить концентрацию соединения, которое необходимо для заданного фармакологического действия.

Кроме того, настоящее изобретение предоставляет фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество соединения формулы (I).

С целью получения фармацевтических композиций в соответствии с настоящим изобретением эффективное количество определенного соединения, в основной форме или в форме соли присоединения кислоты, в качестве активного ингредиента объединяют в однородной смеси по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем, причем носитель может принимать широкое разнообразие форм в зависимости от формы препарата, желаемой для введения. Эти фармацевтические композиции находятся предпочтительно в стандартной лекарственной форме, пригодной, предпочтительно, для перорального введения, ректального введения, чрескожного введения или парентеральной инъекции.

Например, при получении композиций в пероральной лекарственной форме можно использовать любой из обычных жидких фармацевтических носителей, таких как, например, вода, гликоли, масла, спирты и т.п., в случае пероральных жидких препаратов, таких как суспензии, сиропы, крепкие настои и растворы; или твердые фармацевтические носители, такие как крахмалы, сахара, каолин, смазывающие вещества, связующие, разрыхлители и т.п., в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. Из-за простоты их введения, таблетки и капсулы представляют наиболее удобную пероральную стандартную лекарственную форму, и в таком случае, очевидно, используют твердые фармацевтические носители. В случае композиций для парентеральных инъекций фармацевтический носитель в основном будет содержать стерильную воду, хотя, с целью улучшения растворимости активного ингредиента, могут быть включены и другие компоненты. Растворы для инъекций могут быть получены путем использования фармацевтического носителя, содержащего физиологический раствор, глюкозу или их смесь. Суспензии для инъекций могут быть получены путем использования подходящих жидких носителей, суспендирующих агентов и т.п. В композициях, приемлемых для чрескожного введения, фармацевтический носитель может необязательно содержать средство для повышения проникновения и/или приемлемое смачивающее средство, необязательно объединенные с приемлемыми добавками любой природы в малых количествах, которые не оказывают значительного вредного эффекта на кожу. Упомянутые добавки могут быть выбраны с целью способствовать введению активного ингредиента в кожу и/или для облегчения приготовления желаемых композиций. Данные композиции для наружного применения можно вводить различными путями, например, в виде трансдермального пластыря, точечного нанесения или мази. Соли присоединения соединений формулы (I) вследствие их повышенной растворимости в воде по сравнению с соответствующей формой основания являются более приемлемыми при получении водных композиций.

Особенно удобным является составление фармацевтических композиций данного изобретения в стандартной лекарственной форме для простоты введения и единообразия дозировки. "Стандартная ле-

карственная форма", как используется в данном документе, относится к физически дискретным единицам, пригодным в качестве стандартных доз, каждая единица содержит предварительно определенное количество активного ингредиента, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, совместно с требуемым фармацевтическим носителем. Примерами таких единичных лекарственных форм являются таблетки (в том числе делимые таблетки или таблетки, покрытые оболочкой), капсулы, пилюли, пакеты с порошкообразным продуктом, пластинки, инъеклируемые растворы или суспензии, чайные ложки с верхом, столовые ложки с верхом и т.п., а также их отдельные множества.

В случае перорального введения фармацевтические композиции данного изобретения могут принимать форму твердой лекарственной формы, например, таблеток (как жевательных, так и в форме для проглатывания целиком), капсул или гелевых капсул, полученных традиционными способами с использованием фармацевтически приемлемых наполнителей и носителей, таких, как связывающие агенты (например, предварительно желатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлоза и т.п.), наполнители (например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, фосфат кальция и т.п.), смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк, диоксид кремния и т.п.), разрыхлители (например, картофельный крахмал, натрий гликолят крахмала и т.п.), смачивающие агенты (например, лаурилсульфат натрия) и т.п. Такие таблетки также могут иметь покрытие, полученное способами, известными в данном уровне техники.

Жидкие препараты для перорального приема могут принимать форму, например, растворов, сиропов или суспензий, или могут быть составлены в виде сухого продукта для смешивания перед употреблением с водой и/или другим подходящим жидким носителем. Такие жидкие препараты могут быть получены традиционными способами, необязательно с другими фармацевтически приемлемыми добавками, такими, как суспендирующие агенты (например, сироп сорбитола, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза или гидрогенизированные пищевые жиры), эмульгаторы (например, лецитин или гуммиарабик), неводные носители (например, миндальное масло, жирные сложные эфиры или этиловый спирт), подсластители, ароматизаторы, маскирующие агенты и консерванты (например, метил- или пропил-п-гидроксибензоаты или сорбиновая кислота).

Фармацевтически приемлемые подсластители, пригодные для фармацевтических композиций данного изобретения, включают по меньшей мере один интенсивный подсластитель, такой, как аспартам, ацесульфам калия, цикламат натрия, алитам, подсластитель дигидрохалькон, монеллин, стевизид, сукралоза (4,1',6'-трихлор-4,1',6'-тридеоксигалактосахароза) или, предпочтительно, сахарин, сахарин натрия или кальция, и необязательно по меньшей мере один объемный подсластитель, такой, как сорбит, маннит, фруктоза, сахароза, мальтоза, изомальт, глюкоза, гидрогенизированный сироп глюкозы, ксилит, карамель или мед. Интенсивные подсластители обычно используют в малых количествах. Например, в случае сахарина натрия, упомянутая концентрация может изменяться от примерно 0,04 до 0,1% (вес/объем) от конечного состава. Объемный подсластитель может быть эффективно использован в более высоких концентрациях, изменяющихся от примерно 10% до примерно 35%, предпочтительно от примерно 10 до 15% (вес/объем).

Фармацевтически приемлемые ароматизаторы, которые могут маскировать ингредиенты с горьким вкусом в составах с низкой дозировкой, предпочтительно являются фруктовыми ароматизаторами, такими, как черешневый, малиновый, черносмородиновый или клубничный ароматизаторы. Комбинация двух ароматизаторов может дать очень хороший результат. В составах с высокой дозировкой могут потребоваться более сильные фармацевтически приемлемые ароматизаторы, такие как карамельно-шоколадный, мятный прохладный, Fantasy и т.п. Каждый ароматизатор может присутствовать в конечной композиции в концентрации, изменяющейся от примерно 0,05% до 1% (вес/объем). Преимущественно используют комбинации упомянутых сильных ароматизаторов. Предпочтительно использовать ароматизатор, который не подвергается какому-либо изменению или снижению вкуса и/или цвета в условиях составления препарата.

Композиции формулы (I) могут быть составлены для парентерального введения путем инъекции, предпочтительно внутривенной, внутримышечной или подкожной инъекции, например, болюсной инъекции или непрерывного внутривенного вливания. Составы для инъекции могут быть оформлены как стандартная доза, например, в ампулах или многодозовых контейнерах, включая добавленный консервант. Они могут быть оформлены как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях, и могут содержать агенты для составления препарата, такие, как изотонирующие, суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Альтернативно, активный ингредиент может быть представлен в порошковой форме для смешивания перед употреблением с подходящим носителем, например, стерильной, апиrogenной водой.

Соединения формулы (I) могут быть составлены в ректальные композиции, такие, как суппозитории или удерживающие клизмы, например, содержащие традиционные суппозиторные основы, такие, как масло какао и/или другие глицериды.

Специалисты в лечении бактериальных заболеваний, связанных с ингибированием фермента FabI, могут легко определить терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) из результатов испытаний, представленных здесь и далее. В общем случае предполагается, что терапевтически эффек-

тивная доза будет составлять от примерно 0,001 мг/кг до примерно 50 мг/кг веса тела, более предпочтительно от примерно 0,01 мг/кг до примерно 10 мг/кг веса тела пациента, проходящего лечение. Может оказаться целесообразным вводить терапевтически эффективную дозу в виде двух или более субдоз с соответствующими интервалами в течение дня. Упомянутые субдозы могут быть составлены в формах стандартной дозы, причем каждая может содержать от примерно 0,1 мг до примерно 1000 мг, в частности, от примерно 1 до примерно 500 мг активного ингредиента на форму стандартной дозы.

Точная дозировка и частота введения зависят от конкретного используемого соединения формулы (I), конкретного состояния, подлежащего лечению, тяжести состояния, подлежащего лечению, возраста, веса и общего физического состояния определенного пациента, а также от другого медикаментозного лечения, которое может принимать пациент, как это хорошо известно специалистам в данной области. Кроме того, упомянутое "терапевтически эффективное количество" может быть снижено или увеличено в зависимости от ответной реакции пациента, проходящего лечение, и/или в зависимости от оценки лечащего врача, предписывающего соединения данного изобретения. Диапазоны эффективного суточного количества, приведенные выше и далее, являются лишь рекомендательными.

Соединения формулы (I) могут обладать преимуществом в том, что они могут быть более действенными, менее токсичными, действующими более длительное время, более сильными, давать меньше побочных эффектов, легче всасываться, и/или иметь улучшенную фармакокинетическую кривую (например, иметь более высокую биологическую доступность и/или более низкий клиренс), и/или обладать полезными фармакологическими, физическими или химическими свойствами по сравнению с соединениями, известными в данном уровне техники, как при применении в вышеперечисленных случаях, так и в других случаях.

Например, соединения формулы (I) могут обладать преимуществом в том, что они имеют хорошую или улучшенную термодинамическую стабильность (например, по сравнению с соединениями, известными в уровне техники; и, например, как определено с помощью известного способа и/или описанного здесь способа). Соединения формулы (I) могут также обладать преимуществом в том, что они имеют широкий спектр действия по сравнению с антибактериальными средствами (например, более широкий спектр антибактериального действия по сравнению с соединениями, известными в уровне техники; и, например, как определено известными испытаниями и/или описанными здесь испытаниями). Соединения формулы (I) могут также обладать преимуществом в том, что они имеют хорошие или улучшенную фармакокинетику *in vivo* и биодоступность при пероральном приеме. Они могут также обладать преимуществом в том, что они имеют хорошую или улучшенную *in vivo* эффективность. Например, соединения данного изобретения могут быть приспособлены для внутривенного состава/дозирования и, следовательно, могут демонстрировать улучшенную *in vivo* эффективность при внутривенном введении.

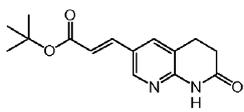
Соединения формулы (I) могут неожиданно проявлять вышеупомянутые преимущества или быть неожиданно сопоставимы с соединениями, известными в данном уровне техники. В частности, удивительным может быть то, что соединения формулы (I) благодаря присутствию относительно большого 7-членного кольца имеют преимущественные или даже сопоставимые свойства. Кроме того, определенные соединения формулы (I) могут и далее проявлять такие преимущества (такие, как упомянуты здесь и выше), например, соединения, в которых X-содержащее кольцо содержит NR<sup>4</sup> и, в частности, те, в которых оно содержит CR<sup>4</sup> фрагмент (например, в которых X является CR<sup>4</sup>), которые расположены непосредственно рядом с двойной связью. Любые из этих преимущественных свойств могут быть приписаны присутствию фрагментов NR<sup>4</sup> или CR<sup>4</sup>, расположенных непосредственно рядом с двойной связью.

#### Экспериментальная часть

"DMF" определяется как N,N-диметилформамид, "DCM" или "CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>" определяется как дихлорметан, "MeOH" определяется как метанол, "EtOH" определяется как этанол, "MgSO<sub>4</sub>" определяется как сульфат магния и "THF" определяется как тетрагидрофуран; HATU является 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат; AcOEt или EtOAc является этилацетатом; DIPEA является диизопропилэтиламином; EDCI определяется как N'-(этилкарбонимидоил)-N,N-диметил-1,3-пропандиамин моногидрохлорид; НОВТ означает 1-гидрокси-1H-бензотриазол; K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> означает карбонат калия, NH<sub>4</sub>OH определяется как гидроксид аммония; NH<sub>4</sub>Cl определяется как хлорид аммония; N<sub>2</sub> является газом азотом; и TFA означает трифторуксусную кислоту.

А. Синтез промежуточных соединений.

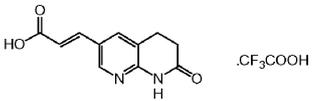
Пример А.1.

а) Получение		промежуточного соединения (1)
--------------	---	-------------------------------

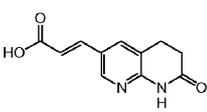
Раствор 6-бром-3,4-дигидро-1H-[1,8]нафтиридин-2-она (1,0 г, 4,4 ммоль), трет-бутилакрлата (2,56 мл, 17,62 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (1,46 мл, 8,81 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) и DMF (7 мл) перемешивали и дегазировали, используя газ азот в течение 10 мин. Добавили три-о-толилфосфин (0,27 г, 0,88 ммоль) и ацетат палладия (II) (47% в пересчете на Pd) (0,099 г, 0,44 моль) и полученную

смесь обрабатывали в микроволновой печи (1600 Вт, 180°C, 35 минут). Реакционную смесь выпаривали до сухого состояния, растворяли в смеси DCM/метанол (8/2) (50 мл), фильтровали на тонкой подушке целита и промывали дихлорметаном. Органический слой промывали водой, сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и выпаривали до сухого состояния.

Остаток растворяли в холодном этаноле (10 мл) и перемешивали при 5°C в течение 5 минут, осадок отфильтровывали, промывали холодным этанолом (3 мл) и сушили под вакуумом с получением 950 мг промежуточного соединения (1).

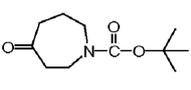
b) Получение		промежуточного соединения (2)
--------------	---	-------------------------------

Промежуточное соединения (1) (4,1 г, 14,95 ммоль) растворяли в смеси трифторуксусной кислоты (23,2 мл) в DCM (41 мл). Реакционный состав перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром, отфильтровывали и сушили под вакуумом с получением 3,97 г промежуточного соединения (2).

c) Получение		промежуточного соединения (3)
--------------	---	-------------------------------

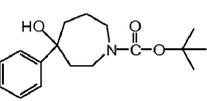
Промежуточное соединения (2) перетирали в течение ночи в смеси HCl в диоксане (4 М, 48 мл), твердое вещество отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром и сушили под вакуумом с получением 3,9 г промежуточного соединения (3).

Пример А.2.

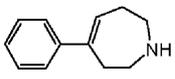
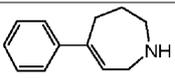
a) Получение		промежуточного соединения (4)
--------------	--	-------------------------------

Смесь N-бензилгексагидроазепин-4-она гидрохлорида (25,0 г, 104,3 ммоль), ди-трет-бутил дикарбоната (25,0 г, 114,7 ммоль) и катализатор Перлмана (4,46 г, 31,3 ммоль) в EtOAc (550 мл) и триэтанолламин (17,4 мл, 125,13 ммоль) гидрогенизировали при комнатной температуре в течение ночи в аппарате Parr Shaker.

Реакционную смесь фильтровали через тонкую подушку из Celite®, осадок на фильтре промывали, используя EtOAc, фильтрат промывали водой, а затем соляным раствором, сушили ( $MgSO_4$ ) и выпаривали до сухого состояния с получением 23,4 г промежуточного соединения (4).

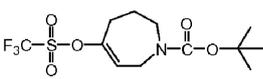
b) Получение		промежуточного соединения (5)
--------------	---	-------------------------------

Реакция в атмосфере  $N_2$ . Фенилмагний хлорид (93,8 г, 169 ммоль) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения (4) (30 г, 141 ммоль) в THF (300 мл) при 0°C, затем смесь перемешивали 3 ч при 5°C. Добавляли 10%-ный водный  $NH_4Cl$  и EtOAc, органический слой отделяли, промывали водой и соляным раствором, сушили ( $MgSO_4$ ) и выпаривали до сухого состояния с получением 39,2 г промежуточного соединения (5).

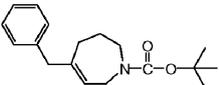
c) Получение		промежуточного соединения (6)
и		промежуточного соединения (7)

Раствор промежуточного соединения (5) (38,85 г, 133,3 ммоль) в HCl (35% в воде, 200 мл) перемешивали при комнатной температуре 1 ч. Реакционную смесь выливали на лед и порциями добавляли твердый  $K_2CO_3$  (до достижения pH 9-10), затем ее дважды экстрагировали, используя DCM. Органический слой объединяли, промывали водой, сушили ( $MgSO_4$ ) и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии на (силикагель 20-45 мкм, 1000 г, подвижная фаза (1%  $NH_4OH$ , 93% DCM, 7% MeOH)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением промежуточного соединения (6) и промежуточного соединения (7).

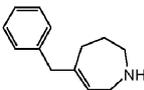
## Пример А.3.

а) Получение		промежуточного соединения (8)
--------------	---	-------------------------------

Реакцию проводили в атмосфере N<sub>2</sub>. н-Бутиллитий 1,6М в гексане (6,35 мл, 9,31 ммоль) по каплям добавляли при -20°C к раствору диизопропиламина (1,46 мл, 10,2 ммоль) в THF (15 мл), а затем смесь перемешивали при -20°C в течение 20 мин. Затем добавляли раствор промежуточного соединения (4) (1,9 г, 8,46 ммоль) в THF (20 мл) при -78°C и полученную смесь перемешивали 30 минут при -78°C. Раствор 2-[N,N-бис(трифторметилсульфонил)-амино]-5-хлорпиперидина (3,8 г, 9,31 ммоль) в THF (10 мл) добавляли при -78°C, затем смеси дали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с нормальной фазой (силикагель 20-45 мкм, 1000 г, подвижная фаза (80% гептан, 20% этилацетат)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 1,35 г промежуточного соединения (8).

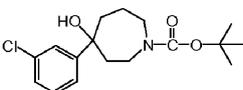
b) Получение		промежуточного соединения (9)
--------------	---	-------------------------------

Реакция в атмосфере N<sub>2</sub>. Раствор промежуточного соединения (8) (0,24 г, 0,695 ммоль) в THF (2 мл) и бензилцинк бромида в THF (0,5М, 3,34 мл, 1,67 ммоль) дегазировали барботированием азота в течение 10 мин, затем добавляли дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (0,102 г, 0,139 ммоль). Смесь подвергали микроволновому воздействию в течение 20 мин, охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и этилацетат, смесь фильтровали через тонкую подушку из целита, органический слой отделяли, промывали водой, а затем соляным раствором, сушили (MgSO<sub>4</sub>) и выпаривали до сухого состояния. Очистку полученного остатка проводили с помощью флэш-хроматографии с использованием короткого картриджа с силикагелем и смеси от гептана до гептан/EtOAc 90/10). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 0,11 г промежуточного соединения (9).

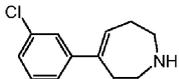
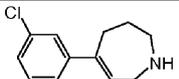
с) Получение		промежуточного соединения (10)
--------------	---	--------------------------------

Смесь промежуточного соединения (9) (0,11 г, 0,383 ммоль) и TFA (0,3 мл) в DCM (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем реакцию смесь выливали в K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10% водный раствор) и экстрагировали, используя DCM. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили (MgSO<sub>4</sub>) и выпаривали до сухого состояния с получением 0,058 г промежуточного соединения (10).

## Пример А.4.

а) Получение		промежуточного соединения (11)
--------------	---	--------------------------------

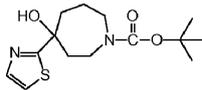
Реакция в атмосфере N<sub>2</sub>. 3-Хлорфенилмагниий бромид (100 мл, 50,0 ммоль) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения (4) (8,9 г, 41,7 ммоль) в THF (90 мл) при 0°C, затем смесь перемешивали 3 ч при 5°C. Добавляли NH<sub>4</sub>Cl (10% водный раствор) и EtOAc, органический слой отделяли, промывали водой и соляным раствором, сушили (MgSO<sub>4</sub>) и выпаривали до сухого состояния. Очистку остатка проводили с помощью флэш-хроматографии с использованием картриджа с силикагелем [15-40 мкм, гептан/EtOAc 80/20 до гептан/EtOAc 60/40]. Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 4,4 г промежуточного соединения (11).

b) Получение		промежуточного соединения (12)
и		промежуточного соединения (13)

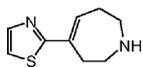
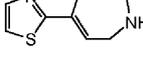
Раствор промежуточного соединения (11) (4,4 г, 13,5 ммоль) в HCl в воде (35%, 22 мл) перемешивали

вали при комнатной температуре 1 ч. Реакционную смесь выливали на лед и порциями добавляли твердый  $K_2CO_3$  (до достижения pH 9-10), затем ее дважды экстрагировали, используя DCM. Органический слой объединяли, промывали водой, сушили ( $MgSO_4$ ) и выпаривали до сухого состояния. Водный слой выпаривали, растворяли в DCM и фильтровали. Его объединяли с первым экстрактом и выпаривали до сухого состояния. Очистку полученного остатка проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 90 г, от DCM до DCM/MeOH/ $NH_4OH$ :90/10/0,5). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии на [силикагель 15-40 мкм, 300 г, подвижная фаза (0,5%  $NH_4OH$ , 90% DCM, 10% MeOH)]. Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 1 г промежуточного соединения (12) и 0,4 г промежуточного соединения (13).

## Пример А.5.

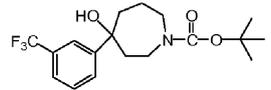
а) Получение		промежуточного соединения (14)
--------------	---	--------------------------------

Реакция в атмосфере  $N_2$ . н-Бутиллитий в гексане (2,6М, 3,52 мл, 5,63 ммоль) добавляли по каплям при  $-78^\circ C$  к раствору тиазола (0,366 мл, 5,16 ммоль) в диэтиловом эфире (5 мл), затем смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли раствор промежуточного соединения (4) (1,0 г, 4,69 ммоль) в диэтиловом эфире (5 мл), затем смесь перемешивали и дали нагреться до комнатной температуры в течение 2 ч. Добавляли воду и EtOAc, органический слой отделяли, промывали водой, затем соляным раствором, сушили над  $MgSO_4$  и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии на (силикагель 15-40 мкм, 25 г, подвижная фаза (70% гептан, 30% EtOAc)) с получением 1,05 г промежуточного соединения (14).

б) Получение		промежуточного соединения (15)
и		промежуточного соединения (16)

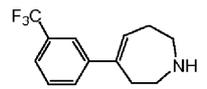
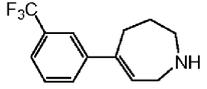
Промежуточное соединение (14) (710 мг, 2,38 ммоль) и концентрированную HCl (2 мл) в ацетонитриле (6 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником 2 дня. Растворитель выпаривали. Добавляли воду и DCM. Для подщелачивания водного слоя добавляли порошкообразный  $K_2CO_3$  и органический слой отделяли. Водный слой снова экстрагировали, используя DCM, после насыщения водного слоя  $K_2CO_3$ . Объединенные органические слои концентрировали и остаток очищали и отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 25 г), получая 137 мг промежуточного соединения (15) и 65 мг промежуточного соединения (16).

## Пример А-6.

а) Получение		промежуточного соединения (17)
--------------	---	--------------------------------

Реакция в атмосфере  $N_2$ . 3-(Трифторметил)фенилмагний бромид (1,4 г, 5,6 ммоль в 10 мл диэтилового эфира) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения (4) (1 г, 4,69 ммоль) в THF (15 мл) при  $0^\circ C$ , затем смесь перемешивали 3 ч при  $5^\circ C$ . Добавляли  $NH_4Cl$  (10% водный раствор) и EtOAc, органический слой отделяли, промывали водой и соляным раствором, сушили ( $MgSO_4$ ) и выпаривали до сухого состояния.

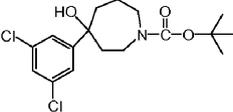
Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (40 г, гептан/EtOAc от 85/15). Очищенные фракции собирали и концентрировали, получая 520 мг промежуточного соединения (17).

б) Получение		промежуточного соединения (18)
и		промежуточного соединения (19)

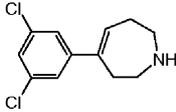
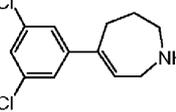
Раствор промежуточного соединения (17) (400 мг, 1,13 ммоль) в HCl (37% в воде, 15 мл) перемешивали 30 мин при кипячении с обратным холодильником, а затем дали охладиться до комнатной температуры. Реакционную смесь выливали на лед и порциями добавляли твердый  $K_2CO_3$  (до достижения pH 9-10), затем ее дважды экстрагировали, используя DCM. Органический слой объединяли, промывали во-

дой, сушили ( $MgSO_4$ ) и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии на [силикагель 5 мкм, 150×30,0 мм, подвижная фаза (градиент от 0,2%  $NH_4OH$ , 98% DCM, 2% MeOH до 1,2%  $NH_4OH$ , 88% DCM, 12% MeOH)]. Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 140 мг промежуточного соединения (18) и 42 мг промежуточного соединения (19).

Пример А.7.

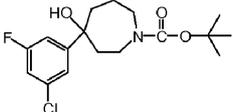
а) Получение		промежуточного соединения (20)
--------------	---	--------------------------------

Реакция в атмосфере  $N_2$ . 3-Хлор-5-фторфенилмагниий бромид (5M в THF) (14,1 мл, 7 ммоль) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения (4) (1 г, 4,7 ммоль) в THF (20 мл) при  $0^\circ C$ , затем смесь перемешивали 3 ч при  $5^\circ C$ . Добавляли  $NH_4Cl$  (10% водный раствор) и EtOAc, органический слой отделяли, промывали водой и соляным раствором, сушили ( $MgSO_4$ ) и выпаривали до сухого состояния. Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (40 г, гептан/EtOAc от 85/15). Очищенные фракции собирали и концентрировали с получением 900 мг промежуточного соединения (20).

б) Получение		промежуточного соединения (21)
и		промежуточного соединения (22)

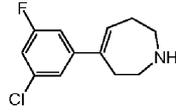
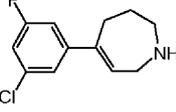
Раствор промежуточного соединения (20) (900 мг, 2,5 ммоль) в HCl (37% в воде, 30 мл) перемешивали 30 мин при кипячении с обратным холодильником, а затем дали охладиться до комнатной температуры. Реакционную смесь выливали на лед и порциями добавляли твердый  $K_2CO_3$  (до достижения pH 9-10), затем ее дважды экстрагировали, используя DCM. Органический слой объединяли, промывали водой, сушили ( $MgSO_4$ ) и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии на (силикагель 5 мкм, 150×30,0 мм), подвижная фаза (градиент от 0,2%  $NH_4OH$ , 98% DCM, 2% MeOH до 1%  $NH_4OH$ , 90% DCM, 10% MeOH). Собирали две фракции и растворитель выпаривали с получением 290 мг промежуточного соединения (21) и 80 мг промежуточного соединения (22).

Пример А.8.

а) Получение		промежуточного соединения (23)
--------------	---	--------------------------------

Реакция в атмосфере  $N_2$ . 3-Хлор-5-фторфенилмагниий бромид (0,5M в THF, 18,7 мл, 9,37 ммоль) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения (4) (1 г, 4,7 ммоль) в THF (20 мл) при  $0^\circ C$ , затем смесь перемешивали 3 ч при  $5^\circ C$ . Добавляли  $NH_4Cl$  (10% водный раствор) и EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой и соляным раствором, сушили ( $MgSO_4$ ) и выпаривали до сухого состояния. Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (40 г, гептан/EtOAc от 85/15).

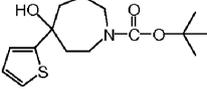
Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 650 мг промежуточного соединения (23).

б) Получение		промежуточного соединения (24)
и		промежуточного соединения (25)

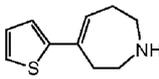
Раствор промежуточного соединения (23) (800 мг, 2,33 ммоль) в HCl (37% в воде, 25 мл) перемешивали 30 мин при кипячении с обратным холодильником, а затем охлаждали до комнатной температуры.

Реакционную смесь выливали на лед и порциями добавляли твердый  $K_2CO_3$  (до достижения pH 9-10), затем ее дважды экстрагировали, используя DCM. Органические слои объединяли, промывали водой, сушили ( $MgSO_4$ ) и выпаривали до сухого состояния. Сырой продукт очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии на (силикагель 5 мкм, 150×30,0 мм), подвижная фаза (градиент от 0,2%  $NH_4OH$ , 98% DCM, 2% MeOH до 1%  $NH_4OH$ , 90% DCM, 10% MeOH). Собирали две фракции и растворитель выпаривали с получением 325 мг промежуточного соединения (24) и 90 мг промежуточного соединения (25).

## Пример А.9.

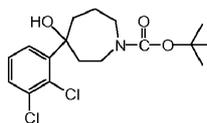
а) Получение		промежуточного соединения (26)
--------------	---	--------------------------------

Реакция в атмосфере  $N_2$ . н-Бутиллитий (1,6М в гексане, 10,55 мл, 16,88 ммоль) добавляли по каплям при  $-78^\circ C$  к раствору 2-бромтиофена (1,5 мл, 15,47 ммоль) в диэтиловом эфире (7,5 мл), затем смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли раствор промежуточного соединения (4) (3 г, 14,7 ммоль) в диэтиловом эфире (7,5 мл). Реакционную смесь перемешивали и дали нагреться до комнатной температуры. Добавляли воду и EtOAc, органический слой отделяли, промывали водой, затем соляным раствором, сушили над  $MgSO_4$  и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии на (силикагель 15-40 мкм, 90 г, подвижная фаза (80% гептан, 20% EtOAc)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 2,65 г промежуточного соединения (26).

b) Получение		промежуточного соединения (27)
--------------	---	--------------------------------

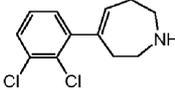
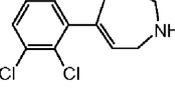
Промежуточное соединение (26) (6,3 г, 21,18 ммоль) и концентрированную HCl (15 мл) в уксусной кислоте (45 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником 45 мин. Растворители выпаривали. Добавляли воду и DCM. Для подщелачивания добавляли порошкообразный  $K_2CO_3$  и органическую фазу отделяли. Водную фазу насыщали порошком  $K_2CO_3$  и экстрагировали смесью растворителей DCM и метанола (95/5). Обе органические фазы объединяли, выпаривали до сухого состояния и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле ((15-40 мкм, 100 г), используя смесь растворителей DCM/метанол/ $NH_4OH$  (92/7/1), получая промежуточное соединение (27).

## Пример А.10

а) Получение		промежуточного соединения (29)
--------------	---	--------------------------------

Реакция в атмосфере  $N_2$ . (2,3-Дихлорфенил)магний бромид (3,75 мл, 15 ммоль в 20 мл диэтилового эфира) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения (4) (2,1 г, 10 ммоль) в THF (20 мл) при  $0^\circ C$ , затем смесь перемешивали 3 ч при  $5^\circ C$ . Добавляли  $NH_4Cl$  (10% водный раствор) и EtOAc, органический слой отделяли, промывали водой и соляным раствором, сушили ( $MgSO_4$ ) и выпаривали до сухого состояния.

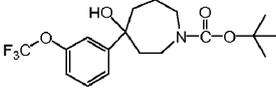
Неочищенный продукт перекристаллизовывали из гептан/EtOAc 80/20 и сушили на воздухе, получая 700 мг промежуточного соединения (20).

b) Получение		промежуточного соединения (30)
и		промежуточного соединения (31)

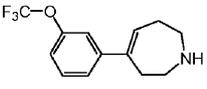
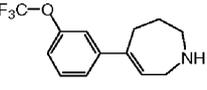
Раствор промежуточного соединения (29) (700 мг, 1,694 ммоль) в HCl (37% в воде, 20 мл) перемешивали 30 мин при кипячении с обратным холодильником, а затем дали охладиться до комнатной температуры. Реакционную смесь выливали на лед и порциями добавляли твердый  $K_2CO_3$  (до достижения pH 9-10), затем ее дважды экстрагировали, используя DCM. Органический слой объединяли, промывали водой, сушили ( $MgSO_4$ ) и выпаривали до сухого состояния. Сырой продукт очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии на (силикагель 5 мкм, 150×30,0 мм), подвижная фаза (градиент от

0,2% NH<sub>4</sub>OH, 98% DCM, 2% MeOH до 1,1% NH<sub>4</sub>OH, 89% DCM, 11% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением промежуточного соединения (30) и второй фракции. Вторую фракцию очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии на (силикагель 5 мкм 150×30,0 мм, подвижная фаза (градиент от 0,2% NH<sub>4</sub>OH, 98% DCM, 2% MeOH до 1,1% NH<sub>4</sub>OH, 89% DCM, 11% MeOH)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали, получая промежуточное соединение (31).

Пример А.11.

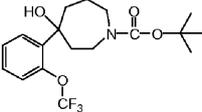
а) Получение		промежуточного соединения (32)
--------------	---	--------------------------------

Реакция в атмосфере N<sub>2</sub>. [3-(Трифторметокси)фенил]магний бромид (1,1 мл, 4,15 ммоль в 10 мл диэтилового эфира) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения (4) (0,6 г, 2,77 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C, затем смесь перемешивали 3 ч при 5°C. Добавляли NH<sub>4</sub>Cl (10% водный раствор) и EtOAc, органический слой отделяли, промывали водой и соляным раствором, сушили (MgSO<sub>4</sub>) и выпаривали до сухого состояния. Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (40 г, гептан/EtOAc от 80/20). Очищенные фракции собирали и концентрировали, получая 250 мг промежуточного соединения (32).

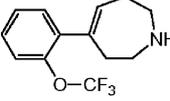
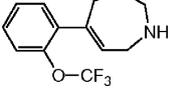
б) Получение		промежуточного соединения (33)
и		промежуточного соединения (34)

Раствор промежуточного соединения (32) (240 мг, 0,639 ммоль) в HCl (37% в воде, 10 мл) перемешивали 30 мин при кипячении с обратным холодильником, а затем дали охладиться до комнатной температуры. Реакционную смесь выливали на лед и порциями добавляли твердый K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (до достижения pH 9-10), затем ее дважды экстрагировали, используя DCM. Органический слой объединяли, промывали водой, сушили (MgSO<sub>4</sub>) и выпаривали до сухого состояния. Остаток (136 мг) очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 25 г), используя смесь растворителей DCM/метанол/ацетонитрил (92/7/1) с получением 86 мг промежуточного соединения (33) и 33 мг промежуточного соединения (34).

Пример А. 12.

а) Получение		промежуточного соединения (35)
--------------	---	--------------------------------

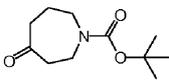
Реакция в атмосфере N<sub>2</sub>. [2-(Трифторметокси)фенил]магний бромид (3,63 мл, 13,7 ммоль в 15 мл диэтилового эфира) добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения (4) (1,95 г, 9,1 ммоль) в THF (20 мл) при 0°C, затем смесь перемешивали 3 ч при 5°C. Добавляли NH<sub>4</sub>Cl (10% водный раствор) и EtOAc, органический слой отделяли, промывали водой и соляным раствором, сушили (MgSO<sub>4</sub>) и выпаривали до сухого состояния. Очистку проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (40 г, гептан/EtOAc от 80/20). Очищенные фракции собирали и концентрировали, получая 550 мг промежуточного соединения (35).

б) Получение		промежуточного соединения (36)
и		промежуточного соединения (37)

Промежуточное соединение (35) (450 мг, 1,2 ммоль) и концентрированную HCl (1,5 мл) в уксусной кислоте (4,5 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Растворители выпаривали. Добавляли воду и DCM. Порошок K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> добавили для подщелачивания. Органический слой отделяли и выпаривали, а сырой продукт (350 мг) очищали с помощью препаративной жидкостной

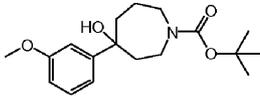
хроматографии на (силикагель 5 мкм 150×30,0 мм, подвижная фаза (градиент от 0,2% NH<sub>4</sub>OH, 98% DCM, 2% MeOH до 1,2% NH<sub>4</sub>OH, 88% DCM, 12% MeOH)). Собирали две фракции и растворитель выпаривали, получая 140 мг промежуточного соединения (36) и 63 мг промежуточного соединения (37).

Пример А.13.

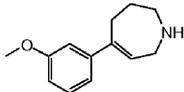
Получение		промежуточного соединения (38)
-----------	---	--------------------------------

Гексагидро-1-(фенилметил)-4Н-азепин-4-он гидрохлорид (56 г, 233 ммоль) добавляли к Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (насыщенный водный раствор, 1000 мл) и EtOAc (1000 мл). Эту смесь перемешивали в течение 30 мин. Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (1000 мл). Объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и растворитель из фильтрата выпаривали. Остаток и трет-бутил дикарбонат (66 г, 300 ммоль) в EtOAc (800 мл) гидрогенизировали при комнатной температуре (0,4 МПа) с Pd(OH)<sub>2</sub> (15 г) в качестве катализатора. После прекращения поглощения водорода (1 эквивалента) катализатор отфильтровывали и фильтрат выпаривали. Очистку остатка проводили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/EtOAc 3/1). Фракции продукта собирали и растворитель выпаривали с получением 49 г промежуточного соединения (38).

Пример А.14.

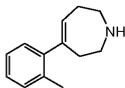
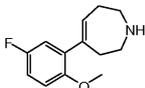
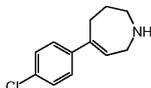
а) Получение		промежуточного соединения (39)
--------------	---	--------------------------------

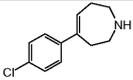
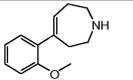
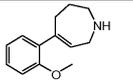
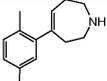
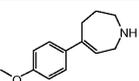
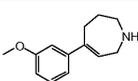
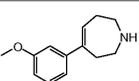
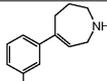
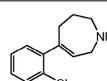
Mg (0,34 г, 14 ммоль), несколько капель раствора 1-бром-3-метокси-бензола (1,1 мл, 9,28 ммоль) в THF (5 мл) и йод (0,01 г) в THF (30 мл) вводили в осушенную трехгорлую колбу, оборудованную подачей азота, воронкой и обратным холодильником. Смесь осторожно нагревали до начала реакции, затем добавляли по каплям остальной раствор 1-бром-3-метокси-бензола со скоростью, позволяющей не прерывать кипения с обратным холодильником. Перемешивание продолжали до полного исчезновения йода (примерно 1 ч). Затем смесь охлаждали до 0°. К смеси добавляли раствор промежуточного соединения (38) (2,0 г, 9,38 ммоль) в THF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали на ледяной бане, затем нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили, используя насыщенный NH<sub>4</sub>Cl (20 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и растворитель фильтрата выпаривали. Очистку остатка проводили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/EtOAc 10/1). Фракцию продукта собирали и растворитель выпаривали, получая 2,3 г промежуточного соединения (39).

б) Получение		промежуточного соединения (40)
--------------	---	--------------------------------

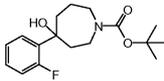
К раствору промежуточного соединения (39) (2,0 г, 6,5 ммоль) в DCM (30 мл) по каплям добавляли TFA (20 мл) при 0°C. После окончания добавления смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали (<35°C). Смесь распределяли с помощью соляного раствора (20 мл), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 г) и EtOAc (20 мл), водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: DCM/ MeOH 30/1). Очищенные фракции продукта собирали и растворитель выпаривали с получением 0,2 г промежуточного соединения (40).

Следующие соединения были получены с использованием такой же процедуры, как и в примере А.14, где 1-метокси-3-метилбензол был заменен на 1-бром-2-метилбензол, 2-бром-4-фтор-1-метоксибензол, 1-бром-4-хлорбензол, 1-бром-2-метоксибензол, 2-бром-4-фтор-1-метилбензол, 1-бром-4-метоксибензол, 1-бром-3-метоксибензол, 1-бром-3-хлорбензол или 1-бром-2-хлорбензол, соответственно.

		
---	---	---

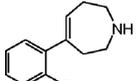
промежуточное соединение (41)	промежуточное соединение (42)	промежуточное соединение (43)
		
промежуточное соединение (44)	промежуточное соединение (45)	промежуточное соединение (46)
		
промежуточное соединение (47)	промежуточное соединение (48)	промежуточное соединение (49)
		
промежуточное соединение (50)	промежуточное соединение (51)	промежуточное соединение (52)

## Пример A.15.

а) Получение		промежуточного соединения (53)
--------------	---	--------------------------------

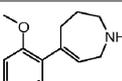
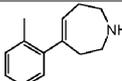
Раствор 1-бром-2-фторбензола (1,48 г, 8,5 ммоль) в безводном THF (50 мл) перемешивали под азотом при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 30 минут и затем по каплям добавляли н-бутиллитий (2,5 М в гексане, 3,5 мл, 10,1 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 5-10 мин, а образовавшуюся смесь перемешивали 30 мин. Промежуточное соединение (38) (1,5 г, 101 ммоль) в THF (10 мл) добавляли, используя шприц. По завершении добавления удалили охлаждающую баню. Реакционную смесь перемешивали 1 ч, затем гасили, используя 1н. HCl (200 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM ( $3 \times 100$  мл). Объединенные органические слои отделяли, высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом.

Очистку остатка проводили с помощью колоночного хроматографа на силикагеле (элюент: петролейный эфир/EtOAc 10/1). Очищенные фракции продукта собирали и растворитель выпаривали с получением 1,54 г промежуточного соединения (53).

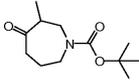
б) Получение		промежуточного соединения (54)
--------------	---	--------------------------------

К раствору промежуточного соединения (53) (1 г, 3,2 ммоль) в DCM (20 мл) по каплям добавляли TFA (15 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$ . После окончания добавления смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали ( $<35^{\circ}\text{C}$ ). Смесь распределяли с помощью соляного раствора (5 мл),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (5 г) и EtOAc (50 мл), водный слой экстрагировали с помощью EtOAc ( $3 \times 50$  мл). Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: DCM/MeOH 30/1). Очищенные фракции продукта собирали и растворитель выпаривали с получением 0,6 г промежуточного соединения (54).

Следующие соединения были получены с использованием такой же процедуры, как и в примере A.15, где 1-бром-2-фторбензол был заменен на 2-бром-1-фтор-3-метоксибензол или 2-бром-1,4-диметилбензол, соответственно.

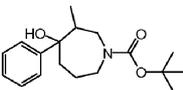
	
промежуточное соединение (55)	промежуточное соединение (56)

## Пример A.16.

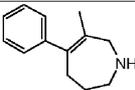
а) Получение		промежуточного соединения (57)
--------------	---	--------------------------------

К раствору промежуточного соединения (38) (5 г, 23 ммоль) в THF (100 мл) добавили N-(1-

метилэтил)-2-пропанамин литиевую соль (23 мл, 46 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Смесь перемешивали 0,5 ч при  $-50^{\circ}\text{C}$ . К смеси добавили йодметан (6,5 г, 46 ммоль) и перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь гасили, используя 100 мл соляного раствора. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли и концентрировали. Очистку сырого продукта проводили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/EtOAc 9/1). Фракцию продукта собирали и растворитель выпаривали, получая 3 г промежуточного соединения (57).

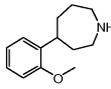
b) Получение		промежуточного соединения (58)
--------------	---	--------------------------------

К раствору промежуточного соединения (57) (1,7 г, 7,5 ммоль) в THF (50 мл) добавляли бромфенилмагний (3,7 мл, 11,2 ммоль) при  $0^{\circ}\text{C}$ . Смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь гасили, используя 50 мл соляного раствора. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли и концентрировали. Очистку сырого продукта проводили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/EtOAc 1/1). Фракцию продукта собирали и растворитель выпаривали, получая 0,5 г промежуточного соединения (58).

c) Получение		промежуточного соединения (59)
--------------	---	--------------------------------

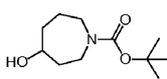
Смесь промежуточного соединения (58) (0,5 г, 1,64 ммоль) в HCl (10 мл, 6 моль/л в воде) кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Растворитель удалили при пониженном давлении. Остаток растворили в 20 мл воды. Образовавшийся раствор подщелачивали до pH 10, используя  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (4x50 мл). Органические слои объединяли и концентрировали, получая 0,3 г промежуточного соединения (59).

Пример A.17.

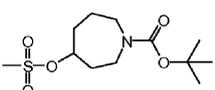
Получение		промежуточного соединения (60)
-----------	---	--------------------------------

Промежуточное соединение (45) (4 ммоль) в MeOH (40 мл) гидрогенизировали при  $40^{\circ}\text{C}$  (0,1 МПа), используя  $\text{PtO}_2$  (0,5 г) в качестве катализатора. После прекращения поглощения водорода (1 эквивалента) катализатор отфильтровывали и фильтрат выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: DCM/ MeOH 40/1). Фракции продукта собирали и растворитель выпаривали с получением 1 г промежуточного соединения (60).

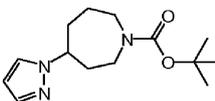
Пример A.18.

a) Получение		промежуточного соединения (61)
--------------	---	--------------------------------

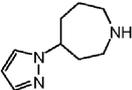
Боргидрид натрия (0,35 г, 9,38 ммоль) медленно добавляли к раствору промежуточного соединения (38) (2 г, 9,38 ммоль) в MeOH (20 мл) в потоке азота при  $0^{\circ}\text{C}$ . Смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре. Смесь выливали в воду. Органический слой экстрагировали с помощью EtOAc, промывали соляным раствором, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , отфильтровывали и концентрировали, получая 1,62 г промежуточного соединения (61).

b) Получение		промежуточного соединения (62)
--------------	---	--------------------------------

Раствор метансульфонил хлорида (0,88 мл, 11,35 ммоль) в DCM (10 мл) по каплям добавляли к раствору промежуточного соединения (61) (1,88 г, 8,73 ммоль) и триэтиламина (3,64 мл, 26,2 ммоль) в DCM (10 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли воду и DCM, органический слой отделяли, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , отфильтровывали и концентрировали, получая 2,53 г промежуточного соединения (62). Продукт использовали без дальнейшей очистки.

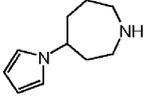
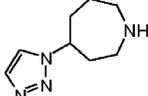
c) Получение		промежуточного соединения (62a)
--------------	---	---------------------------------

Реакция в атмосфере N<sub>2</sub>. Гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 0,082 г, 2,05 ммоль) по частям добавляли при 5°C к раствору пиразола (0,14 г, 2,05 ммоль) в DMF (10 мл) и смесь перемешивали 30 мин. Промежуточное соединение (62) (0,506 г, 1,71 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли по каплям и реакционной смеси дали достичь комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Добавляли воду и EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой, затем соляным раствором, сушили (MgSO<sub>4</sub>) и выпаривали до сухого состояния, получая 446 мг промежуточного соединения (62a). Остаток сразу использовали в следующей стадии.

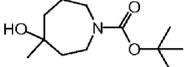
d) Получение		промежуточного соединения (63)
--------------	---	--------------------------------

TFA (1,23 мл, 15,97 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (62a) (0,446 г, 1,6 ммоль) в DCM (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, добавляли воду и DCM, 10%-ный K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> добавляли для подщелачивания, и органический слой отделяли, промывали водой, сушили (MgSO<sub>4</sub>) и выпаривали до сухого состояния с получением 78 мг промежуточного соединения (63).

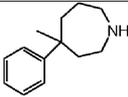
Следующие соединения были получены с использованием такой же процедуры, как и в примере A.18, где 1H-пиразол был заменен на 1H-пиррол или 1H-[1,2,3]триазол, соответственно.

	
промежуточное соединение (64)	промежуточное соединение (65)

#### Пример A.19.

a) Получение		промежуточного соединения (66)
--------------	--	--------------------------------

К раствору промежуточного соединения (38) (3 г, 14,1 ммоль) в THF (30 мл) добавили бромметилмагний (5,64 мл, 16,92 ммоль) при 0°C. Добавили насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl (10 мл). Образовавшуюся смесь экстрагировали с помощью DCM (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: DCM/MeOH 100/1). Целевую фракцию собирали и растворитель выпаривали с получением 1,74 г промежуточного соединения (66).

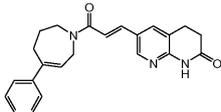
b) Получение		промежуточного соединения (67)
--------------	---	--------------------------------

К раствору промежуточного соединения (66) (1,5 г, 6,55 ммоль) в бензоле (50 мл) добавляли трихлорид алюминия (4,37 г, 32,75 ммоль). Образовавшуюся смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь выливали на лед, образовавшийся раствор подщелачивали до pH 8, экстрагировали с помощью DCM (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: DCM/MeOH 10/1). Целевую фракцию собирали и растворитель выпаривали с получением 520 мг промежуточного соединения (67).

Некоторые из промежуточных соединений, используемые в получении конечных соединений, можно приобрести, например, гексагидро-4-фенил-1H-азепин, 2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин, гексагидро-1-фенил-1H-1,4-дiazепин, 4,4-дифторгексагидро-1H-азепин.

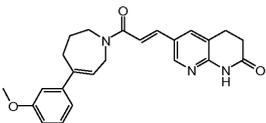
#### В. Получение конечных соединений.

##### Пример В.1.

Получение		соединения (1)
-----------	---	----------------

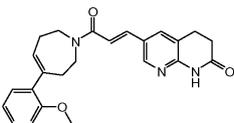
Смесь промежуточного соединения (2) (0,192 г, 0,577 ммоль), промежуточного соединения (7) (0,15 г, 0,866 ммоль), EDCI (0,133 г, 0,693 ммоль), HOBT (0,0936 г, 0,693 ммоль) и триэтиламина (0,193 мл, 1,37 ммоль) в DCM (4 мл) и THF (4 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли воду и DCM, органический слой отделяли, промывали водой, сушили (MgSO<sub>4</sub>) и выпаривали до сухого состояния. Остаток растворяли в EtOH, отфильтровывали и сушили (в вакууме) с получением соединения (1).

## Пример В.2.

Получение		соединения (6)
-----------	---	----------------

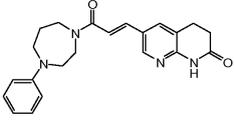
Смесь промежуточного соединения (40) (0,98 ммоль), промежуточного соединения (2) (1 ммоль), триэтиламина (0,5 г) и НАТУ (0,4 г) в DMF (10 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Растворитель выпаривали. К остатку добавили DCM (20 мл) и промывали водой (20 мл×2). Отделенный органический слой сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: DCM/MeOH 5/1). Фракцию продукта собирали и растворитель выпаривали, получая 0,07 г соединения (6).

## Пример В.3.

Получение		соединения (10)
-----------	---	-----------------

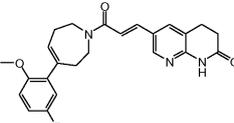
К смеси промежуточного соединения (45) (2,03 г, 10 ммоль), промежуточного соединения (2) (3,3 г, 10 ммоль) и НАТУ (3,80 г, 10 ммоль) в DCM (100 мл) по каплям добавили DIPEA (8 мл, 846 ммоль) в атмосфере азота при 0°C. После завершения добавления, полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь распределяли с помощью воды (300 мл) и EtOAc (300 мл), водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (4×200 мл). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и растворитель фильтрата выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: EtOAc). Фракцию продукта собирали и растворитель выпаривали. Остаток перекристаллизовывали из EtOAc, получая 1,5 г соединения (10).

## Пример В.4.

Получение		соединения (11)
-----------	---	-----------------

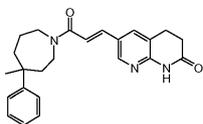
Раствор гексагидро-1-фенил-1Н-1,4-дiazепина (0,085 г, 0,48 ммоль), промежуточного соединения (2) (0,16 г, 0,48 ммоль), 1-гидроксibenзотриазола (НОВТ) (0,078 г, 0,58 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорида (EDCI) (0,11 г, 0,58 ммоль) и триэтиламина (0,23 мл, 1,69 ммоль) в DCM (4 мл) и THF (4 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь выливали в воду. Органический слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над  $\text{MgSO}_4$ ; фильтровали и концентрировали. Остаток перекристаллизовывали из ацетонитрила, отфильтровывали и сушили под вакуумом при 60°C. Остаток сушили под вакуумом при 70°C, получая 0,079 г соединения (11) (т.пл. = 156°C).

## Пример В.5.

Получение		соединения (27)
-----------	---	-----------------

Смесь промежуточного соединения (42) (1,5 г, 6,8 ммоль), промежуточного соединения (2) (2,7 г, 8,14 ммоль), триэтиламина (2,2 г, 17 ммоль) и EDCI (1,5 г, 8,14 ммоль) в DMF (100 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение одной ночи. Растворитель выпаривали. Остаток обрабатывали с помощью DCM (100 мл) и полученную смесь промывали водой (2×50 мл). Отделенный органический слой сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: DCM/MeOH 20/1). Фракцию продукта собирали и растворитель выпаривали, получая 1 г соединения (27).

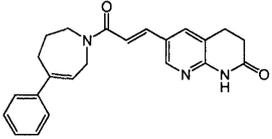
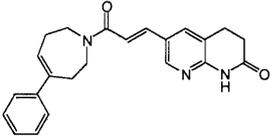
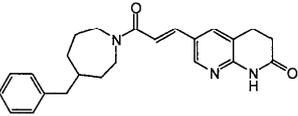
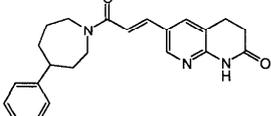
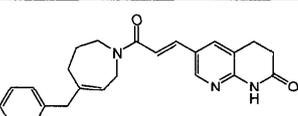
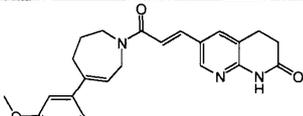
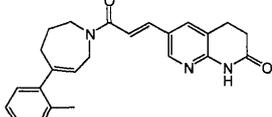
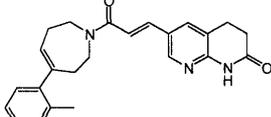
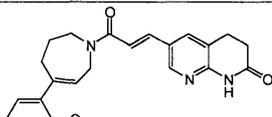
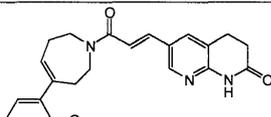
## Пример В.6.

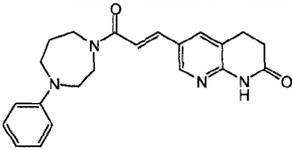
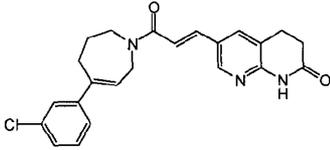
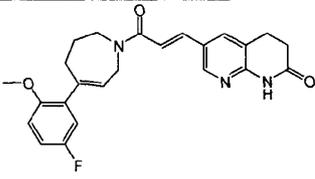
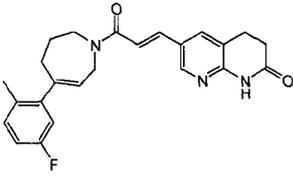
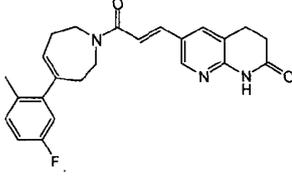
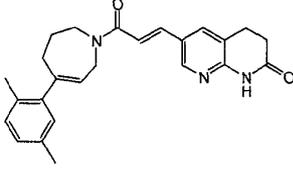
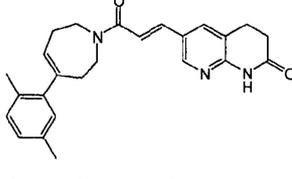
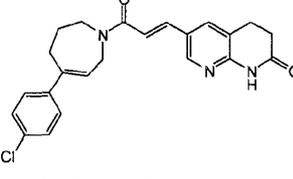
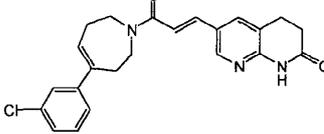
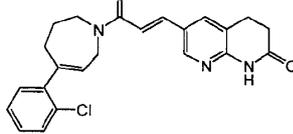
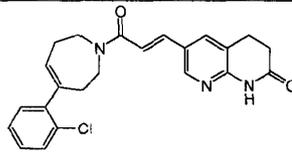
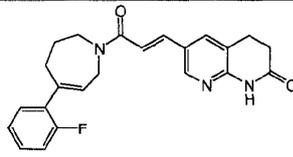
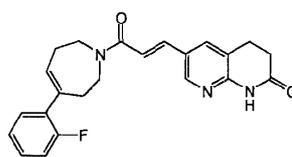
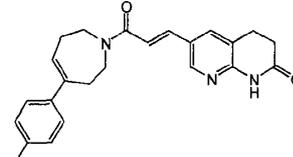
Получение		соединения (28)
-----------	---	-----------------

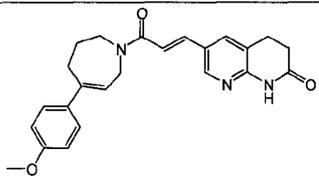
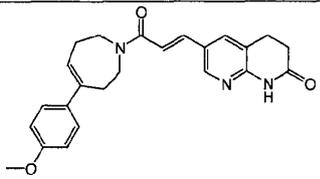
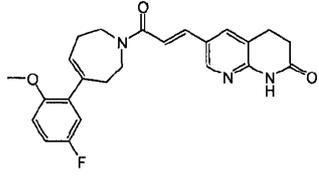
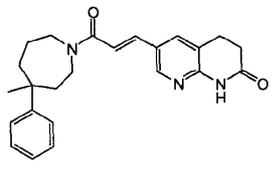
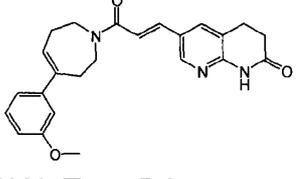
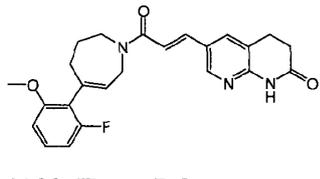
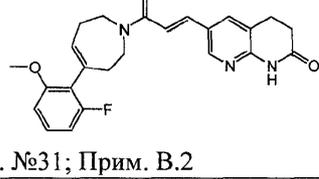
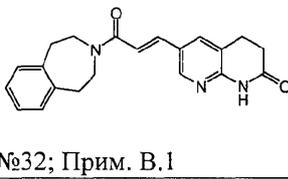
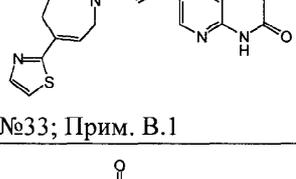
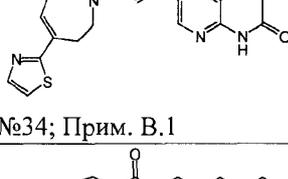
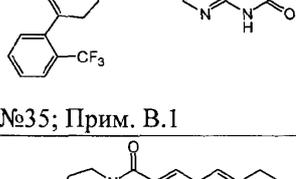
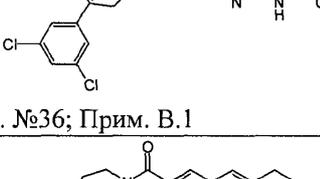
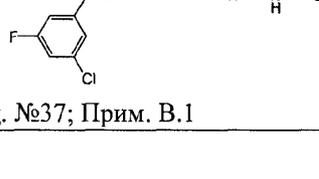
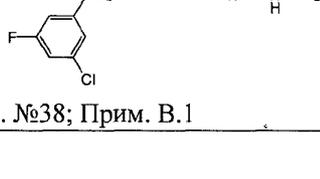
Смесь промежуточного соединения (67) (0,13 г, 0,688 ммоль), промежуточного соединения (2) (0,251 г, 0,757 ммоль), EDCI (0,145 г, 0,757 ммоль), НОВТ (0,102 г, 0,757 ммоль) и DIPEA (0,445 г, 3,44 ммоль) в DCM (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 мл). Образовавшуюся смесь экстрагировали с помощью DCM (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл) и соляным раствором (30 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и растворитель из фильтрата выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: DCM/MeOH 20/1) и препаративной ВЭЖХ. Целевую фракцию собирали и растворитель выпаривали с получением 55 мг соединения (28).

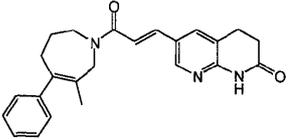
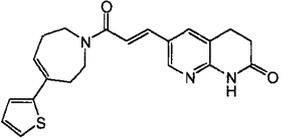
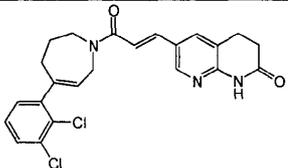
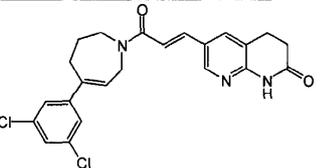
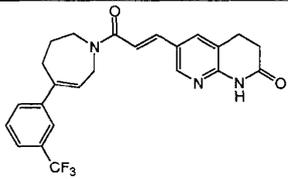
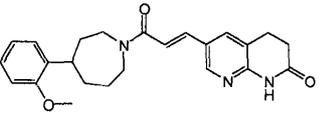
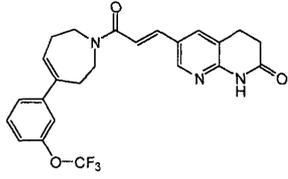
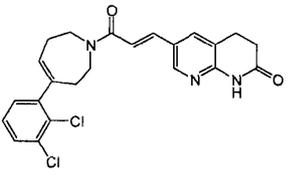
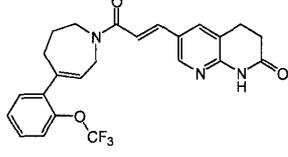
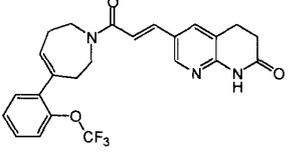
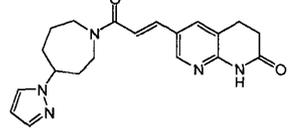
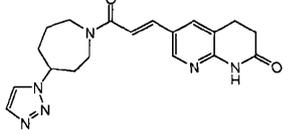
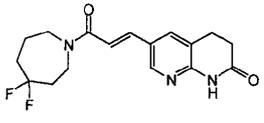
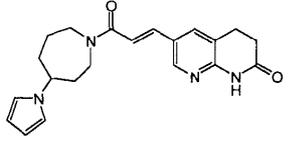
В табл. F-1 перечислены соединения, которые были получены согласно одному из приведенных выше примеров.

Таблица F-1

	
Соед. №1; Прим. В.1	Соед. №2; Прим. В.1
	
Соед. №3; Прим. В.1	Соед. №4; Прим. В.1
	
Соед. №5; Прим. В.1	Соед. №6; Прим. В.2
	
Соед. №7; Прим. В.2	Соед. №8; Прим. В.2
	
Соед. №9; Прим. В.3	Соед. №10; Прим. В.3

	
Соед. №11; Прим. В.4	Соед. №12; Прим. В.6
	
Соед. №13; Прим. В.2	Соед. №14; Прим. В.3
	
Соед. №15; Прим. В.3	Соед. №16; Прим. В.2
	
Соед. №17; Прим. В.2	Соед. №18; Прим. В.2
	
Соед. №19; Прим. В.1	Соед. №20; Прим. В.6
	
Соед. №21; Прим. В.6	Соед. №22; Прим. В.2
	
Соед. №23; Прим. В.2	Соед. №24; Прим. В.2

 <p>Соед. №25; Прим. В.3</p>	 <p>Соед. №26; Прим. В.3</p>
 <p>Соед. №27; Прим. В.5</p>	 <p>Соед. №28; Прим. В.6</p>
 <p>Соед. №29; Прим. В.3</p>	 <p>Соед. №30; Прим. В.2</p>
 <p>Соед. №31; Прим. В.2</p>	 <p>Соед. №32; Прим. В.1</p>
 <p>Соед. №33; Прим. В.1</p>	 <p>Соед. №34; Прим. В.1</p>
 <p>Соед. №35; Прим. В.1</p>	 <p>Соед. №36; Прим. В.1</p>
 <p>Соед. №37; Прим. В.1</p>	 <p>Соед. №38; Прим. В.1</p>

	
Соед. №39; Прим. В.5	Соед. №40; Прим. В.1
	
Соед. №41; Прим. В.1	Соед. №42; Прим. В.1
	
Соед. №43; Прим. В.1	Соед. №44; Прим. В.5
	
Соед. №45; Прим. В.1	Соед. №46; Прим. В.1
	
Соед. №47; Прим. В.1	Соед. №48; Прим. В.1
	
Соед. №49; Прим. В.4	Соед. №50; Прим. В.4
	
Соед. №51; Прим. В.4	Соед. №52; Прим. В.4

### С. Идентификация соединения С1. ЖХМС.

Для охарактеризования соединений настоящего изобретения с помощью ЖХМС применяли следующие способы.

#### Общая методика А.

ЖХ измерения осуществляли с применением системы СЭЖХ (сверхэффективной жидкостной хроматографии) Acquity (Waters), включающей бинарный насос с дегазатором, автодозатор, диодноматричный детектор (DAD) и колонку, как указано в соответствующих способах ниже, колонку поддерживают при температуре 40°C. Поток из колонки направляли на МС-детектор. МС-детектор выполняли с источником ионизации электрораспылением. Напряжение капиллярной иглы составляло 3 кВ, и температуру в Quattro (тройном квадрупольном масс-спектрометре компании Waters) поддерживали равной 130°C. В качестве газа-распылителя применяли азот. Сбор и обработку данных проводили с помощью системы обработки данных Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

#### Метод 1.

В дополнение к общей методике А: обращенно-фазную СЭЖХ проводили на колонке Waters Acquity C18 ВЕН (с мостиковым гибридом этилсилоксан/диоксид кремния) (1,7 мкм, 2,1×100 мм) с объемом

ной 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 секунды между сканированиями.

#### Метод 2.

В дополнение к общей методике А: обращенно-фазную СЭЖХ проводили на колонке Waters Acquity C18 ВЕН (с мостиковым гибридом этилсилоксан/диоксид кремния) (1,7 мкм, 2,1×100 мм) с объемной скоростью потока 0,343 мл/мин. Две подвижные фазы (подвижная фаза А: 95% 7 мМ ацетат аммония/5% ацетонитрил; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил) использовали для осуществления условия градиента от 84,2% А и 15,8% В (удерживание в течение 0,49 мин) до 10,5% А и 89,5% В, удерживание в течение 2,18 мин, и возвращение к начальным условиям через 0,73 мин, удерживание в течение 0,73 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 с с использованием времени задержки 0,1 с между сканированиями.

#### Метод 3.

В дополнение к общей методике А: обращенно-фазную СЭЖХ проводили на колонке Halo C18 (2,7 мкм, 4,6×50 мм) с объемной скоростью потока 1,8 мл/мин. Две подвижные фазы (подвижная фаза А: Н<sub>2</sub>О (0,05% FA (муравьиная кислота)); подвижная фаза В: ацетонитрил (0,05% FA) применяли для создания условия градиента от 95 % А и 5 % В до 5% А и 95% В за время от нуля до 1 мин, затем выдерживание в течение 1 мин, затем возврат к 95% А за 1 мин и выдерживание в течение 0,5 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 с с использованием времени задержки 0,1 с между сканированиями.

Таблица С.1 ЖХ/МС данные

№ соед.	Вр.уд. (мин)	МН <sup>+</sup>	ЖХ/МС метод
5	1,42	386,1	3
30	3,14	378	1
43	2,95	458	2
49	1,91	366	2
50	1,93	367	2

#### С2. 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.

Для ряда соединений точки плавления определяли с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). Точки плавления измеряли с градиентом температуры 10°С/минуту. Максимальная температура составляла 400°С.

Остальные точки плавления определяли с использованием открытых капиллярных трубок.

Таблица С.2. Данные для точек плавления

№ соед.	Точка плавления	Метод	№ соед.	Точка плавления	Метод
1	204,19°C	ДСК	26	222-223°C	-
2	198,48°C	ДСК	27	102,5-103°C	-
3	158,02°C	ДСК	28	231-232,5°C	-
4	241,93°C	ДСК	29	165°C	Ст. Кофлера
6	176°C	Ст. Кофлера	31	78,5-80,4°C	-
7	118,3-118,6°C	-	32	272,27°C	ДСК
8	98-99°C	-	33	75,2-76,9°C	-
9	81,5-82,9°C	-	34	228°C	Ст. Кофлера
10	192,2-193,1°C	-	35	136°C	Ст. Кофлера
11	229,62°C	ДСК	36	66,5-68,5°C	-
12	205,26°C	ДСК	37	199,50°	ДСК
13	184,5-185°C	-	38	204°C	Ст. Кофлера
14	95-97°C	-	39	82,5-83,5°C	-
15	185°C	Ст. Кофлера	40	209,35°	ДСК
16	99,6-100,7°C	-	41	161°C	Ст. Кофлера
17	93,5-94°C	-	42	94-95°C	-
18	165°C	Ст. Кофлера	44	>250°C	Ст. Кофлера
19	201,20°C	ДСК	45	>250°C	Ст. Кофлера
20	238,68°C	ДСК	46	132°C	Ст. Кофлера
21	>240°C	Ст. Кофлера	47	108°C	Ст. Кофлера
22	113,5-114°C	-	48	174,63°	ДСК
23	196-197°C	-	51	164°C	Ст. Кофлера
24	267,45°C	ДСК	52	182°C	Ст. Кофлера
25	165°C	Ст. Кофлера			

## D. Фармакологические примеры.

D.1. Ингибирование фермента FabI. Исследование ингибирования фермента FabI *Staphylococcus aureus*.

Исследование ингибирования фермента FabI проводили на половине площади, 384-луночном микротитровальном планшете. Соединения оценивали в 40-мкл пробах смесей, содержащих 100 мМ NaADA, pH 6,5 (ADA=N-[2-ацетиамидо]-2-иминодиуксусная кислота), 250 мкМ кротонил-CoA, 625 мкМ NADH и 50 мкг/мл *S. aureus* ATCC 29213 FabI. Ингибиторы обычно варьировали в интервале от 50 до 0,39 мкМ. Реакционные смеси инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре и реакцию прекращали добавлением 200 мМ Трис буфера (pH 9,0) для создания pH-сдвига. За составом NADH наблюдали путем измерения изменений поглощения при 340. Путем сравнения измеренных показателей с показателями отрицательного (отсутствие соединения) и положительного (отсутствие фермента) контрольных образцов определяли ингибирование ферментной активности соединений в процентах. Наиболее подходящую

кривую устанавливают методом наименьших квадратов. Из нее получали значение IC<sub>50</sub> (выраженное в мкг/мл), приводящее к 50%-ному ингибированию ферментной активности.

Таблица D.1 Значения *S. aureus* FabI IC<sub>50</sub>

№ соед.	FabI IC <sub>50</sub> мкг/мл	№ соед.	FabI IC <sub>50</sub> мкг/мл
1	0,36	27	0,45
2	0,33	28	~ 0,65
3	0,38	29	0,97
4	0,25	31	0,68
5	0,2	32	0,53
5	0,37	33	0,41
7	0,44	34	0,39
8	0,33	35	0,62
9	0,39	36	1,09
10	0,35	37	0,72
11	0,39	38	0,66
12	0,51	39	1,07
13	0,58	40	0,4
14	0,35	41	0,84
15	0,32	42	1,01
16	0,38	43	0,67
17	0,38	44	0,48
18	0,58	45	0,76
19	0,43	46	0,82
20	0,32	47	0,68
21	0,38	48	0,68
22	0,26	49	1,67
23	0,42	50	0,80
24	0,78	51	4,22
25	0,86	52	1,70
26	0,67		

D.2 In vitro способ испытания антибактериального действия соединений против различных штаммов бактерий.

Приготовление бактериальных суспензий для определения чувствительности.

Использовали следующие бактерии: *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, устойчивые к метициллину *Staphylococcus aureus* (MRSA) ATCC 700788 и *Escherichia coli* ATCC 35218. Используемые в данном исследовании бактерии выращивали в течение ночи в колбах, содержащих 100 мл бульона Mueller-Hinton (Difco Кат. № 0757-17) в стерильной деионизированной воде, при встряхивании, при 37°C. Приготовленный раствор хранили при -70°C до момента использования.

Бактерии инкубировали на пластине из трипсинового соевого агара, содержащей 5% овечьей крови (Becton Dickinson Кат. № 254053) в течение 18-24 часов при 35°C в аэробных условиях (первое прохождение). Для второго прохождения свежий бульон Mueller-Hinton засеивали, используя 5-10 колоний, и выращивали в течение ночи при 35°C до появления помутнения (достигая фазы внесения) в аэробных условиях. Бактериальную суспензию затем доводят до плотности 0,5 по McFarland и далее разбавляют 1:100 в среде бульона Mueller Hinton. Это используют в качестве посевного материала.

Результаты (для STA ATCC 29213) представлены в табл. D2 ниже.

Испытание антибактериальной чувствительности: Определение IC<sub>90</sub>.

Исследования MIC (минимальных ингибирующих концентраций) проводили способом микроразбавления бульона в 96-луночном формате (микротитровальный планшет с плоским дном) с конечным объемом, составляющим 0,1 мл бульона Mueller Hinton, содержащим двукратные серии разбавлений соединений с посевом бактерий 5×10<sup>5</sup> КОЕ/мл (стандартный размер посевного материала согласно директивам CLSI). Ингибиторы обычно варьируют в интервале от 63 до 0,49 мкМ. Конечная концентрация DMSO в исследовании составляла 1,25% (максимально допустимая концентрация DMSO=6%). В исследованиях, где испытывали действие человеческой сыворотки на активность соединения против *S. aureus*,

человеческую сыворотку добавляли при конечной концентрации 10%. Пластины инкубировали при 35°C в течение 16-20 ч. В конце инкубирования бактериальный рост количественно оценивали флуориметрически. Для этого во все лунки добавляли резазурин и планшеты повторно инкубировали. Время инкубирования зависит от типа бактерии. Изменение цвета с синего на розовый говорит о росте бактерий. Флуоресценцию измеряли в контролируемом компьютере флуориметре (Fluoroskan Ascent FL, Labsystems) при длине волны возбуждения, равной 540 нм, и длине волны эмиссии, равной 590 нм. Достигнутый соединениями процент ингибирования роста рассчитывали согласно стандартным методам. IC<sub>90</sub> (выраженное в мкг/мл) определяли как 90% концентрацию ингибирования бактериального роста. Одновременно испытывали набор соединений сравнения в целях подтверждения контроля качества.

Результаты представлены в табл. D2 (STA+10% HS) ниже.

Исследование цитотоксичности.

Цитотоксичность соединений оценивали, используя исследование с применением МТТ. Человеческие клетки HeLaM, выращенные в 96-луночных планшетах, подвергали серии разбавлений испытываемых соединений (конечный объем, равный 0,2 мл) и инкубировали в течение 72 ч при 37°C и в 5% CO<sub>2</sub>. Ингибиторы обычно варьируют в интервале от 25 до 0,8 мкМ. Конечная концентрация DMSO в исследовании составляла 0,5%. МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий бромид, тетразол) добавляли и восстанавливали до фиолетового формазана только в живых клетках. Солюбилизация кристаллов формазана была достигнута путем добавления 100 мкл 2-пропанола.

Жизнеспособность клеток определяли путем измерения поглощения восстановленного формазана, дающего фиолетовую окраску, при 540 нм и 690 нм. Поглощение, измеряемое при 690 нм, автоматически вычиталось из поглощения при 540 нм для устранения эффекта неспецифического поглощения. Достигнутый соединениями процент цитотоксичности рассчитывали согласно стандартным методам. Цитотоксичность выражали как CC<sub>50</sub> - концентрацию, которая вызывает 50%-ное снижение жизнеспособности клеток. Результаты представлены в табл. D2 (TOX HELAM) ниже.

Таблица D2. Данные представительных примеров

Соед. №	STA (361.159) IC90 мкг/мл	STA + 10% HS (361.169) IC90 мкг/мл	TOX HELAM (222.125) CC50 мкг/мл
2	0,14	0,33	>9,38089
3	3,94	11,23	>9,7838
4	3,42	3,54	>9,43138
5	4,66	10,92	>9,73331
6	3,21	6,32	>10,1352
7	1,47	2,97	>9,73331
8	0,69	0,84	9,30
9	0,99	1,48	>10,1352
10	0,09	0,20	>10,1352
11	3,24	5,76	>9,45625
12	0,71	4,37	8,23
13	1,43	3,05	>10,5871
14	1,54	3,74	9,73
15	0,39	1,02	8,57
16	1,49	3,01	9,09
17	0,33	0,72	4,11
18	1,52	5,08	6,85
19	0,35	1,38	>20,4434
20	0,63	1,15	8,52
21	<0,199781	0,36	9,24
22	0,59	1,03	12,52
23	0,18	0,35	>9,83278
24	1,52	6,17	7,25
25	3,06	5,83	>10,1352
26	1,46	2,86	>10,1352
27	0,10	0,33	>10,5871
28	2,40	7,42	>9,7838
29	0,78	1,66	>10,5871
31	0,21	0,26	>10,5871
32	21,42	20,22	>8,7268

Пример Е.

Е.1. Термодинамическая растворимость/растворимость в водном растворе.

Изучение кривой растворимости от рН проводили при температуре окружающей среды в течение 4-дневного периода. Исследование растворимости при насыщении проводили с целью определить максимальную растворимость в определенном буферном растворе. Соединение добавляли к соответствующему буферному раствору до достижения точки насыщения. Затем колбу встряхивали в течение 4 дней при температуре окружающей среды. Через 4 дня растворы фильтровали и впрыскивали в систему СЭЖХ, и концентрацию определяли, используя обычный метод ВЭЖХ.

Результаты

	Соед. № 27	Соед. № 2
Буфер рН 2	<0,01	0,002
10% HP-β-CD буфер рН 2	НО	НО
20% HP-β-CD буфер рН 2	НО	НО
Буфер рН 4	<0,01	<0,002
10% HP-β-CD буфер рН 4	0,22	1,150
20% HP-β-CD буфер рН 4	0,44	0,980
Буфер рН 7,4	<0,01	0,003
10% HP-β-CD буфер рН 7,4	0,25	1,082
20% HP-β-CD буфер рН 7,4	0,59	1,054

НО означает "не определяли".

Е.2. Антимикробный спектр действия.

Минимальные ингибирующие концентрации (MICs) определяли в соответствии с методологией Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) по сравнению с аэробными бактериями (CLSI M07-A8) (см. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2009. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. CLSI document M07-A8, Vol. 29, No. 2.) способом микроразбавления бульона со средой Mueller-Hinton с измененным катионным содержанием (CA-MHB) для большинства организмов, за исключением Haemophilus influenzae, где использовали бульон тестирующей среды Haemophilus (HTM). Описание индивидуальных организмов может быть найдено в таблице. Где возможно, испытывали стандартные штаммы ATCC.

Плотность посевного материала для испытания чувствительности стандартизировали с получением конечного посевного материала с приблизительно  $5 \times 10^5$  КОЕ/мл. MIC бульона определяли как наиболее низкую концентрацию лекарственного средства, которая предотвращает видимый рост после 16-24 ч (зависит от вида) инкубирования при 35°C-37°C.

Таблица. Описание индивидуальных исследуемых организмов

Организм	Характеристики	MIC исследуемой среды
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 29213; эталонный штамм MSSA	MHB
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 43300; эталонный штамм MRSA	MHB
<i>Staphylococcus aureus</i>	NRS119; LZD-R; SCCmec IV; происхождение: США	MHB
<i>Staphylococcus aureus</i>	NRS120; LZD-R; SCCmec IV; происхождение: США	MHB
<i>Staphylococcus aureus</i>	NRS121; LZD-R; SCCmec IV; происхождение: США	MHB
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922; эталонный штамм	MHB
<i>Escherichia coli</i>	Tol C мутант	MHB
<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC 49247; эталонный штамм	бульон HTM
<i>Moraxella catarrhalis</i>	ATCC 8176; b-лактамаза негативный	MHB

Исходные растворы соединений готовили в DMSO с концентрацией 1 мг/мл. Линезолид готовили в DMSO с концентрацией 2 мг/мл. Исходные растворы всех соединений разводили в СА-МНВ с получением диапазона двукратных разбавлений, в зависимости от чувствительности исследуемого организма.

Результаты (если имеются)

Организм	Соединение № и MIC <sub>90</sub> (мкг/мл)			
	27	19	2	10
S.aureus ATCC 29213	0,06	0,125	0,06	
S.aureus ATCC 43300	0,06	0,25	0,06	
S.aureus NRS119	0,06		0,125	
S.aureus NRS120	0,125		0,06	
S.aureus NRS121	0,06		0,125	
Мутант E. coli tolC	>8	1	0,25	
E. coli ATCC 25922	>8	>8	>32	
H. influenza ATCC 49247	>8	>8		
M. catarrhalis ATCC 8176	1			

Е.3. In Vivo фармакокинетика и биодоступность при пероральном приеме.

Фармакокинетика in vivo и биодоступность при пероральном приеме соединения примеров были исследованы/исследуются в самцах мышей Swiss (кормленных) после однократного внутривенного (i.v.) болюсного и перорального (p.o.) введения. Для растворов составов i.v. и p.o., соединение было растворено/растворяют в 20% растворе HP-β-CD. pH состава составляло/составляет примерно pH 4. Все i.v. составы были изотоническими.

Результаты

	Соед. № 10	Соед. № 14	Соед. № 27
<b>i.v.</b>			
Доза (мг/кг)	2,5	2,5	2,5
n	3	3	3
C <sub>0</sub> (нг/мл)	3402	4550	3350
Клиренс плазмы Cl (л/ч/кг)	1,2	0,36	0,75
Vd <sub>z</sub> (л/кг)	2,0	1,0	1,2
AUC <sub>0-1нф</sub> (нг.ч/мл)	2165	6699	3562
Время полужизни (t <sub>1/2</sub> ) (ч)	1,2	2,0	1,1
<b>p.o.</b>			
Доза (мг/кг)	10	10	10
n	3	3	3
C <sub>max</sub> (нг/мл)	3740	3927	4637
T <sub>max</sub> (ч)	0,5	1,0	0,5
AUC <sub>0-1нф</sub> (нг.ч/мл)	7086	23798	12618
Время полужизни (t <sub>1/2</sub> ) (ч)	2,0	2,8	2
Биодоступность при пероральном приеме (%)	78	90	89

Е.4. Эффективность In Vivo.

Концепция изучения in vivo эффекта антибактериального соединения путем лечения внутрибрюшинно инфицированных мышей была введена в 1911 году при изучении действия оптохина против пневмококков (Morgenroth and Levy, 1911). Популярность модели объясняется простотой применения при короткой продолжительности экспериментов, воспроизводимыми инфекциями и простыми конечными точками.

## Метод.

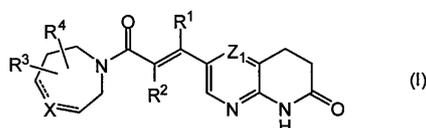
Для инфицирования самок белых мышей Swiss используют чувствительный к метициллину штамм *S. aureus* ATCC 29213. Бактериальную культуру бульона сердечно-мозгового экстракта (ВН) высевают за день до инфицирования, инкубируют при 37°C в течение ночи и разбавляют свежим ВН бульоном до необходимой концентрации. Внутривентриальное (i.p.) введение  $\sim 5 \times 10^9$ - $5 \times 10^9$  колониеобразующих единиц (CFU) выполняют в любой из боковых нижних квадрантов живота. После инфицирования мышей держат в клетках под ежедневным наблюдением с целью обнаружения признаков инфекции или смерти. Для лечения мышей можно использовать как путь p.o., так и путь i.v., и каждую мышь индивидуально обрабатывать путем введения через желудочный зонд, или путем i.v. введения. В этой модели испытывались как растворы, так и суспензии. Параметром, используемым для наблюдения за развитием инфекции и действия лечения, является смерть или выживание животных в течение 3 дней после инфицирования. Поскольку смерть может наступить в результате токсического эффекта, включают контрольную группу из 3 мышей, которых обрабатывали, используя наиболее высокую дозу исследуемого соединения.

## Результаты.

Соединения данного изобретения/примеры демонстрируют хорошие свойства *in vivo* эффективности, например, соединения могут проявлять такие свойства, как измерено с помощью % выживаемости (следуя приведенному выше исследованию).

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

## 1. Соединение формулы (I)



где X представляет собой C и одна из двух связей  $\text{-----}$  представляет собой двойную связь (и другая представляет собой одинарную связь); или

X представляет собой N (в этом случае обе связи  $\text{-----}$  представляют собой одинарную связь);

Z<sub>1</sub> представляет собой CH или N;

R<sup>1</sup> является водородом, C<sub>1-4</sub>алкилом или галогеном;

R<sup>2</sup> является водородом, C<sub>1-4</sub>алкилом или галогеном;

R<sup>3</sup> является водородом, C<sub>1-6</sub>алкилом, гидроксилем или галогеном;

R<sup>4</sup> является водородом, C<sub>1-6</sub>алкилом, галогеном, арилом, гетероарилом, C<sub>1-6</sub>алкилом, замещенным арилом, или C<sub>1-6</sub>алкилом, замещенным гетероарилом;

и когда заместители R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> находятся в соседних положениях, указанные R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> могут быть объединены с образованием радикала формулы =CH-CH=CH-CH= при условии, что X представляет собой углерод, а две связи  $\text{-----}$  представляют собой одинарную связь;

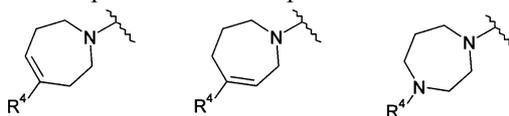
арил является фенилом; фенилом, замещенным одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых в отдельности выбирают из галогена, гидроксила, C<sub>1-4</sub>алкила, полигалогенC<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкокси, полигалогенC<sub>1-4</sub>алкокси, циано-, нитро- и аминогруппы;

гетероарил является фуранилом, тиофенилом, пирролилом, пиразолилом, имидазолилом, изоксазолилом, тиазолилом, триазолилом, тетразолилом, изотиазолилом, тиадиазолилом, оксадиазолилом, пиридинилом, пиридазинилом, пиримидинилом, пиразинилом, бензо[1,3]диоксолилом, бензофуранилом, бензотиазолилом, индолилом, 2,3-дигидро-1H-индолилом, тетрагидротиафенилом или хинолинилом,

где каждый гетероарил может быть замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из галогена, цианогруппы, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкилокси, C<sub>1-4</sub>алкилкарбонила или фенила;

или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты.

## 2. Соединение по п.1, где X-содержащее кольцо представляет собой

3. Соединение по п.1 или 2, где Z<sub>1</sub> представляет собой CH;

R<sup>1</sup> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

R<sup>2</sup> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил.

## 4. Соединение по п.1 или 3 (или в соответствующих случаях по п.2), где

X представляет собой C и одна из двух связей  $\text{-----}$  представляет собой двойную связь (и другая представляет собой одинарную связь); или

X представляет собой N (в этом случае обе связи  $\text{-----}$  представляют собой одинарную связь);

R<sup>1</sup> является водородом;

R<sup>2</sup> является водородом;

$R^3$  является водородом,  $C_{1-6}$ алкилом или галогеном;

$R^4$  является галогеном, арилом, гетероарилом или  $C_{1-6}$ алкилом, замещенным необязательно замещенным арилом;

и когда заместители  $R^3$  и  $R^4$  находятся в соседних положениях, указанные  $R^3$  и  $R^4$  могут быть объединены с образованием радикала формулы  $=CH-CH=CH-CH=$  при условии, что X представляет собой углерод, а две связи  $\text{-----}$  представляют собой одинарную связь;

арил является фенилом; фенилом, замещенным одним или двумя заместителями, каждый из которых в отдельности выбирают из галогена,  $C_{1-4}$ алкила, полигалоген $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкокси и полигалоген $C_{1-4}$ алкокси;

гетероарил является тиофенилом, пирролилом, триазолилом или триазазолилом;

или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, где  $R^1$  является водородом и  $R^2$  является водородом.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, где  $R^3$  представляет собой водород.

7. Соединение по любому из пп. 1-5, где  $R^3$  является  $C_{1-4}$  алкилом или галогеном.

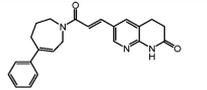
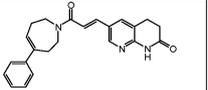
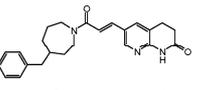
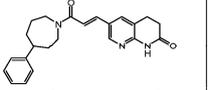
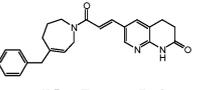
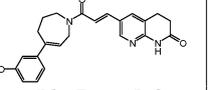
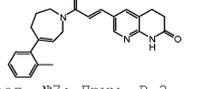
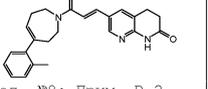
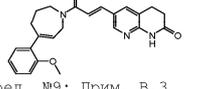
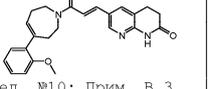
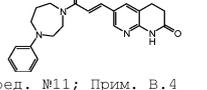
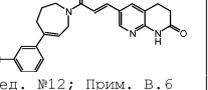
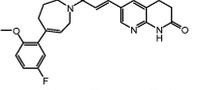
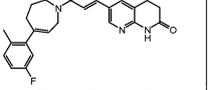
8. Соединение по любому из пп. 1-7, где  $R^4$  является арилом.

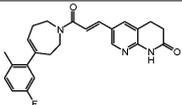
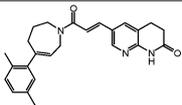
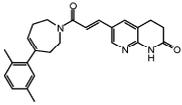
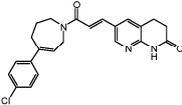
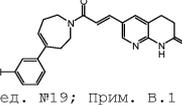
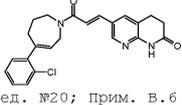
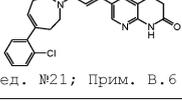
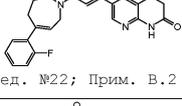
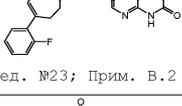
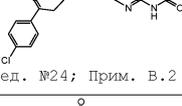
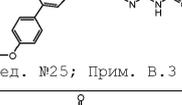
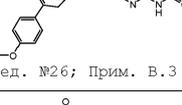
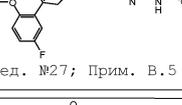
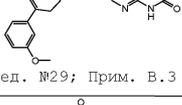
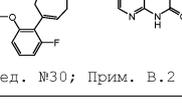
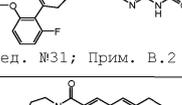
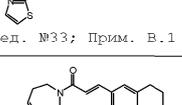
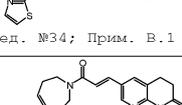
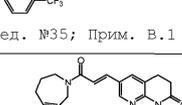
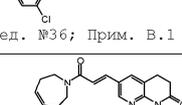
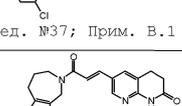
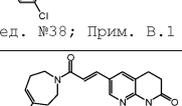
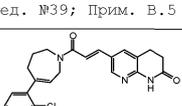
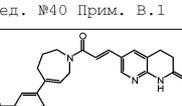
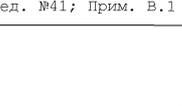
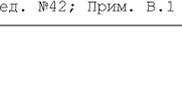
9. Соединение по любому из пп. 1-7, где  $R^4$  является гетероарилом.

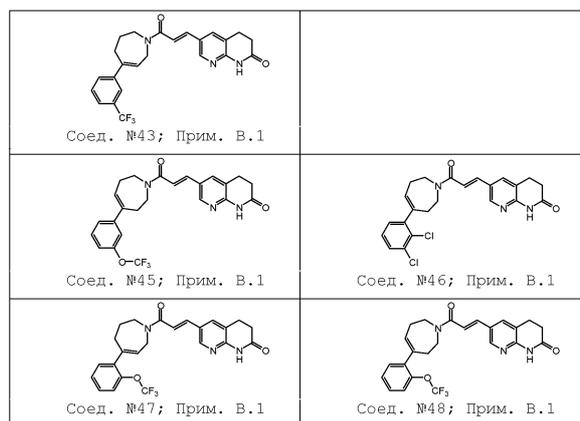
10. Соединение по любому из пп. 1-7, где  $R^4$  является  $C_{1-6}$  алкилом, замещенным арилом.

11. Соединение по любому из пп. 1 или 3-9, где X представляет собой углерод и две связи  $\text{-----}$  представляют собой одинарные связи, и  $R^3$  и  $R^4$  находятся в соседних положениях и вместе образуют радикал формулы  $=CH-CH=CH-CH=$ .

12. Соединение, выбранное из следующих:

	
Соед. №1; Прим. В.1	Соед. №2; Прим. В.1
	
Соед. №3; Прим. В.1	Соед. №4; Прим. В.1
	
Соед. №5; Прим. В.1	Соед. №6; Прим. В.2
	
Соед. №7; Прим. В.2	Соед. №8; Прим. В.2
	
Соед. №9; Прим. В.3	Соед. №10; Прим. В.3
	
Соед. №11; Прим. В.4	Соед. №12; Прим. В.6
	
Соед. №13; Прим. В.2	Соед. №14; Прим. В.3

	
Соед. №15; Прим. В.3	Соед. №16; Прим. В.2
	
Соед. №17; Прим. В.2	Соед. №18; Прим. В.2
	
Соед. №19; Прим. В.1	Соед. №20; Прим. В.6
	
Соед. №21; Прим. В.6	Соед. №22; Прим. В.2
	
Соед. №23; Прим. В.2	Соед. №24; Прим. В.2
	
Соед. №25; Прим. В.3	Соед. №26; Прим. В.3
	
Соед. №27; Прим. В.5	Соед. №28; Прим. В.6
	
Соед. №29; Прим. В.3	Соед. №30; Прим. В.2
	
Соед. №31; Прим. В.2	
	
Соед. №33; Прим. В.1	Соед. №34; Прим. В.1
	
Соед. №35; Прим. В.1	Соед. №36; Прим. В.1
	
Соед. №37; Прим. В.1	Соед. №38; Прим. В.1
	
Соед. №39; Прим. В.5	Соед. №40; Прим. В.1
	
Соед. №41; Прим. В.1	Соед. №42; Прим. В.1



или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Фармацевтическая композиция для лечения бактериальных инфекций, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-12.

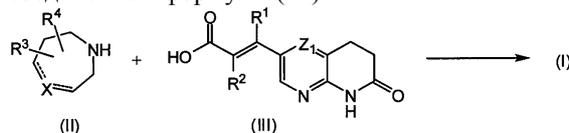
14. Способ получения фармацевтической композиции по п.13, где терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-12 тщательно перемешивают с фармацевтически приемлемым носителем.

15. Применение соединения формулы (I) по любому из пп.1-12 в качестве лекарственного средства для лечения бактериальных инфекций.

16. Применение соединения формулы (I) по любому из пп.1-12 в лечении бактериальных инфекций.

17. Применение по п.16, где бактериальная инфекция вызвана бактерией, которая экспрессирует фермент FabI.

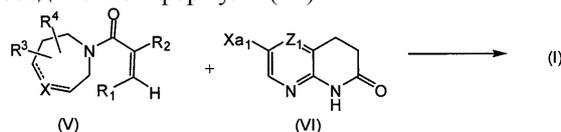
18. Способ получения соединений формулы (I) по п.1 реакцией промежуточного соединения формулы (II) с промежуточным соединением формулы (III)



где переменные имеют значения, как определено в п.1;

или соединение формулы (I) превращают в фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты, или наоборот, соль присоединения кислоты соединения формулы (I) превращают в форму свободного основания, используя щелочь.

19. Способ получения соединений формулы (I) по п.1 реакцией промежуточного соединения формулы (V) с промежуточным соединением формулы (VI)



где  $X^{a1}$  представляет собой пригодную уходящую группу, а другие переменные - как определено в п.1;

или соединение формулы (I) превращают в фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты, или наоборот, соль присоединения кислоты соединения формулы (I) превращают в форму свободного основания, используя щелочь.

