

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

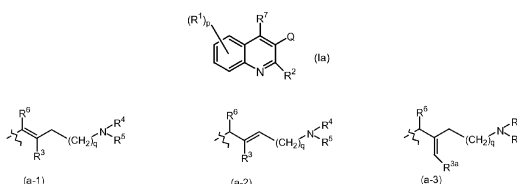
(11) **040841**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | | |
|---------------------------------------|---------------|-------------------------------|
| (45) Дата публикации и выдачи патента | (51) Int. Cl. | <i>C07D 215/227</i> (2006.01) |
| 2022.08.03 | | <i>C07D 215/36</i> (2006.01) |
| (21) Номер заявки | | <i>C07D 401/06</i> (2006.01) |
| 200970534 | | <i>C07D 409/06</i> (2006.01) |
| (22) Дата подачи заявки | | <i>C07D 215/12</i> (2006.01) |
| 2007.12.04 | | <i>C07D 407/04</i> (2006.01) |
| | | <i>A61K 31/47</i> (2006.01) |
| | | <i>A61P 31/04</i> (2006.01) |

(54) **АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛИНА**

- | | |
|---|----------------------|
| (31) 06125546.9 | (56) WO-A-2004011436 |
| (32) 2006.12.06 | WO-A-2005070924 |
| (33) EP | WO-A-2005075428 |
| (43) 2009.10.30 | |
| (86) PCT/EP2007/063312 | |
| (87) WO 2008/068266 2008.06.12 | |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В.
(BE) | |
| (72) Изобретатель:
Гийемон Жером Эмиль Жорж (FR),
Доранж Исмет (SE), Андрис Кунрад
Йозеф Лодевейк Марсель, Коул Анил
(BE) | |
| (74) Представитель:
Веселицкий М.Б., Веселицкая И.А.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Кузнецова Т.В., Соколов Р.А. (RU) | |

- (57) Настоящее изобретение относится к новым замещенным производным хинолина общей формулы (Ia), включая их любую стереохимически изомерную форму, где Q представляет собой радикал формулы (a-1) - (a-3), или его фармацевтически приемлемой соли. Заявлено применение соединения (Ia) для лечения бактериальной инфекции. Заявлена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и, в качестве активного ингредиента, терапевтически эффективное количество соединения (Ia), а также фармацевтическая комбинация для лечения бактериальной инфекции, содержащая соединение (Ia) и один или более дополнительных антибактериальных агентов. Заявлены также применение соединения (Ia) для производства лекарственного средства для лечения бактериальной инфекции и способы получения заявленного соединения.

**B1****040841****040841****B1**

Настоящее изобретение относится к новым замещенным производным хинолина, применимым для лечения бактериальных заболеваний, включая, помимо прочего, заболевания, вызванные патогенными микобактериями, такими как *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium* и *M. marinum*, или патогенными стафилококками или стрептококками.

Уровень техники

Mycobacterium tuberculosis является этиологическим агентом туберкулеза (ТВ), серьезной и потенциально фатальной инфекции, распространенной по всему миру. Оценки Всемирной организации здравоохранения указывают, что более чем 8 млн людей заражаются ТВ каждый год и 2 млн людей умирают от туберкулеза ежегодно. Последнее десятилетие случаи ТВ выросли на 20% по всему миру с наибольшей долей в самых бедных странах. Если эта тенденция сохранится, заболеваемость ТВ увеличится на 41% в следующие двадцать лет. Спустя пятьдесят лет после внедрения эффективной химиотерапии, ТВ остается ведущей после СПИД инфекционной причиной смертности среди взрослых в мире. Эпидемию ТВ осложняет нарастающая волна штаммов с множественной лекарственной резистентностью и губительный симбиоз с ВИЧ. У ВИЧ-положительных субъектов, инфицированных ТВ, в 30 раз чаще развивается активный ТВ, чем у ВИЧ-негативных субъектов, и ТВ является причиной смерти каждого третьего человека с ВИЧ/СПИД по всему миру.

Все существующие подходы к лечению туберкулеза включают комбинацию множества агентов. Например, режим, рекомендованный Министерством здравоохранения США, представляет собой комбинацию изониазида, рифампицина и пиразинамида в течение 2 месяцев, затем изониазид и рифампицин в течение следующих четырех месяцев. Эти лекарства продолжают вводить в течение еще семи месяцев у пациентов, инфицированных ВИЧ. Для пациентов, инфицированных штаммами *M. tuberculosis*, имеющими множественную лекарственную резистентность, такие агенты, как этамбутол, стрептомицин, канамицин, амикацин, капреомицин, этионамид, циклосерин, цiproфлоксацин и офлоксацин, добавляют к комбинированной терапии. Не существует одного агента, который эффективен при клиническом лечении туберкулеза, как не существует комбинации агентов, которая предполагает возможность терапии меньшей продолжительности, чем шесть месяцев.

Существует большая медицинская потребность в новых лекарственных средствах, которые улучшат текущее лечение за счет возможности режимов, которые легче для пациента и обеспечивают приверженность к лечению. Более короткие режимы и те, которые требуют меньшего наблюдения, являются лучшим путем достижения этого. Большая часть пользы от лечения наступает в первые 2 месяца во время интенсивной или бактерицидной фазы, когда четыре лекарственных препарата вводят вместе; бактериальная нагрузка значительно уменьшается, и пациенты становятся незаразными. 4- или 6-месячное продление или стерилизационная фаза требуется для элиминации персистирующих бацилл и сведения к минимуму риска рецидива. Мощное стерилизующее лекарство, которое сокращает лечение до 2 месяцев или менее, будет исключительно полезно. Лекарственные препараты, которые улучшают приверженность к лечению за счет потребности в менее интенсивном наблюдении, также необходимы. Очевидно соединение, которое снижает и общую продолжительность лечения и частоту введения лекарственного средства, будет обеспечивать наибольшую полезность.

Осложнением эпидемии ТВ является увеличение заболеваемости штаммами, имеющими множественную лекарственную резистентность или MDR-TB. До 4% всех случаев в мире рассматриваются как MDR-TB, т.е. которые резистентны к наиболее эффективным препаратам четырехлекарственного стандарта, изониазиду и рифампицину. MDR-TB является летальным, если не лечится, и не может быть адекватно пролечен с помощью стандартной терапии, так что лечение требует до 2 лет терапии препаратами "второй линии". Эти препараты часто токсичные, дорогие и малоэффективные. В отсутствие эффективной терапии заразные пациенты с MDR-TB продолжают распространять заболевание, вызывая новые заражения штаммами MDR-TB. Существует большая медицинская потребность в новом лекарственном препарате с новым механизмом действия, который способен продемонстрировать активность в отношении резистентных к лекарствам штаммов, в частности MDR.

Термин "резистентный к лекарству" при использовании выше и ниже в данном документе является термином, хорошо понятным человеку, сведущему в микробиологии. Резистентная к лекарству микобактерия является микобактерией, которая больше не чувствительна, по меньшей мере, к одному ранее эффективному лекарству; которая развила способность сопротивляться антибактериальному воздействию, по меньшей мере, одного ранее эффективного лекарства. Резистентный к лекарству штамм может передавать эту способность устойчивости своему потомству. Указанная резистентность может быть обусловлена случайными генетическими мутациями в бактериальной клетке, которые изменяют ее чувствительность к одному лекарству или к различным лекарствам. MDR туберкулез является особой формой резистентного к лекарству туберкулеза за счет бактерии, резистентной, по меньшей мере, к изониазиду и рифампицину (с или без резистентности к другим лекарственным средствам), которые являются в настоящее время двумя наиболее мощными антитуберкулезными лекарственными средствами. Так, при использовании ниже или выше в данном документе, "резистентный к лекарственному средству" включает имеющий множественную лекарственную резистентность.

Другим фактором контроля эпидемии ТВ является проблема латентного ТВ. Несмотря на десятки

программ контроля туберкулеза (ТВ), около 2 млн людей инфицировано *M. tuberculosis*, пусть даже бессимптомно. Около 10% из этих людей имеют риск развития активного ТВ в течение их жизни. Глобальная эпидемия ТВ поддерживается заражением ТВ пациентов с ВИЧ и ростом штаммов ТВ с множественной лекарственной резистентностью (MDR-ТВ). Реактивация латентного ТВ является фактором высокого риска развития заболевания и отвечает за 32% смертей у ВИЧ-инфицированных людей. Чтобы контролировать эпидемию ТВ, необходимо открыть новые лекарственные средства, которые могут убивать дремлющие или латентные бактерии. Дремлющий ТВ может быть реактивирован и вызвать заболевание за счет нескольких факторов, таких как подавление иммунитета пациента за счет применения иммуносупрессантов, таких как антитела к фактору некроза опухоли альфа или интерферону гамма. В случае ВИЧ-позитивных пациентов только лишь профилактическое лечение, подходящее для латентного ТВ, представляет собой 2-3 месячные режимы введения рифампицина, пиразинамида. Эффективность режима лечения до сих пор не ясна и, более того, длительность лечения весьма ограничена в условиях ограниченных ресурсов. Таким образом, существует сильная потребность выявить новые лекарственные средства, которые могут действовать в качестве химиопрофилактических агентов для индивидуумов, носящих латентные бактерии ТВ.

Бактерии туберкулеза поступают в организм здоровых людей с вдыхаемым воздухом; их фагоцитируют альвеолярные макрофаги легких. Это приводит к мощному иммунному ответу и образованию гранул, которые состоят из макрофагов, инфицированных *M. Tuberculosis* и окруженных Т-клетками. Через 6-8 недель иммунный ответ хозяина вызывает гибель инфицированных клеток путем некроза и накопление казеозного вещества с некоторым количеством внеклеточных бактерий, окруженных макрофагами, эпителиоидными клетками и слоями лимфоидной ткани на периферии. В случае здоровых индивидуумов большинство микобактерий гибнет в этих условиях, но небольшая часть бактерий выживает и, как полагают, существует в неделящемся, гипометаболическом состоянии и толерантна к уничтожению анти-ТВ лекарственными средствами, такими как изониазид. Эти бактерии могут оставаться в измененных физиологических условиях даже в течение всей жизни индивидуума без проявления каких-либо клинических симптомов заболевания. Однако в 10% случаев эти латентные бактерии могут реактивироваться, вызывая заболевание. Одна из гипотез развития этих персистирующих бактерий заключается в патологических условиях патологических очагов в организме человека, а именно пониженное напряжение кислорода, нехватка питательных веществ и кислый рН. Эти факторы, как полагают, придают этим бактериям фенотипическую толерантность к основным антимикобактериальным лекарственным средствам.

Наряду с контролем эпидемии ТВ существует новая проблема резистентности к антибактериальным агентам первой линии. Некоторые важные примеры включают пенициллин-резистентный *Streptococcus pneumoniae*, ванкомицин-резистентные энтерококки, метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*, мультирезистентные сальмонеллы.

Последствия резистентности к антибактериальным агентам тяжелые. Инфекции, вызванные резистентными микробами, не отвечают на лечение, что приводит к длительной болезни и более высокому риску смерти. Неэффективное лечение также приводит к более длительному периоду контагиозности, что увеличивает число инфицированных людей, находящихся в обществе, и тем самым подвергает население в целом риску заразиться инфекцией, обусловленной резистентным штаммом. Больницы являются ключевым компонентом в борьбе с микробами во всем мире. Комбинация высокочувствительных пациентов, интенсивное и продолжительное применение антимикробных препаратов и перекрестная инфекция приводят к инфекциям с высоко резистентными бактериальными патогенами.

Самолечение антимикробными препаратами является другим серьезным фактором, способствующим резистентности.

Самостоятельно принимаемые антимикробные препараты могут быть нецелесообразными, часто принимаются в неадекватных дозах или могут не содержать адекватного количества активного лекарственного средства.

Приверженность пациентов рекомендованному лечению является другой большой проблемой. Пациенты забывают принимать лекарство, прерывают свое лечение, когда чувствуют себя лучше, или могут быть не в состоянии провести полный курс, таким образом, создавая идеальные условия для микробов скорее адаптироваться, чем погибнуть.

Из-за появляющейся резистентности к множеству антибиотиков лечащие врачи сталкиваются с инфекциями, для которых не существует эффективного лечения. Заболеваемость, смертность и финансовая стоимость таких инфекций становится растущим бременем для здравоохранения по всему миру.

Таким образом, существует большая потребность в новых соединениях для лечения бактериальных инфекций, особенно микобактериальных инфекций, включая резистентные к лекарственным средствам, и латентные микобактериальные инфекции, а также других бактериальных инфекций, особенно вызванных резистентными бактериальными штаммами.

WO 2004/011436, WO 2005/070924, WO 2005/070430 и WO 2005/075428 раскрывают некоторые замещенные производные хинолина, обладающие активностью в отношении микобактерий, в частности в отношении *Mycobacterium tuberculosis*.

WO 2005/117875 описывает замещенные производные хинолина, обладающие активностью в отно-

шении резистентных штаммов микобактерий. WO 2006/067048 раскрывает замещенные производные хинолина, обладающие активностью в отношении латентного туберкулеза. Одно конкретное соединение из этих замещенных производных хинолина описано в Science (2005), 307, 223-227, и его способ действия описан в WO 2006/035051.

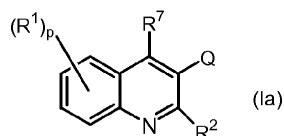
Другие замещенные хинолины раскрыты в US-5965572 (US) для лечения резистентных к антибиотикам инфекций и в WO 00/34265 для подавления роста бактериальных микроорганизмов.

Цель настоящего изобретения - обеспечить новые соединения, в частности, замещенные производные хинолина, обладающие свойством подавления бактериального роста, особенно стрептококков, стафилококков или микобактерий и, следовательно, применения в лечении бактериальных заболеваний, в частности заболеваний, вызванных патогенными бактериями, такими как *Streptococcus pneumonia*, *Staphylococcus aureus* или *Mycobacterium tuberculosis* (включая латентное заболевание и включая штаммы *M. tuberculosis*, резистентные к лекарственным средствам), *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium* и *M. marinum*.

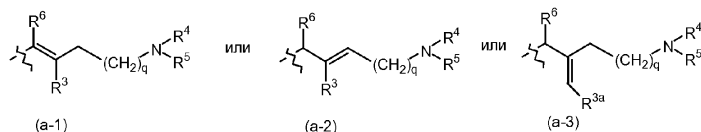
Соединения по настоящему изобретению характеризуются наличием ненасыщенной углеродной цепочки, прикрепленной на 3 положении к ядру хинолина, и, таким образом, имеют отличную базовую структуру по отношению к производным хинолина, описанным в вышеупомянутом уровне. Соединения по настоящему изобретению, следовательно, обладают преимуществом в том, что они способны образовывать меньше энантиомеров. Соединения по настоящему изобретению демонстрируют не только активность против штаммов микобактерий, но они также обладают улучшенной активностью против других бактериальных штаммов, особенно против стрептококков и/или стафилококков.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к новым замещенным производным хинолина в соответствии с формулой (Ia)



включая их любую стереохимически изомерную форму, где Q представляет собой радикал формулы



p представляет собой целое число, равное 1;

q представляет собой целое число, равное нулю, 1, 2, 3;

R¹ представляет собой водород, галоген, алкил, содержащий 1-6 атомов углерода, C₁₋₆алкилокси, фенил или Нет, выбранный из фурила, бензотиенила и пиридила;

R² представляет собой водород, C₁₋₆алкилокси, C₁₋₆алкилтио;

R³ представляет собой алкил, содержащий 1-6 атомов углерода, арилC₁₋₆алкил, арил, где арил выбирают из фенила или нафтила, необязательно замещенного галогеном или C₁₋₆алкилокси;

R^{3a} представляет собой водород, циано;

R⁴ и R⁵ каждый независимо представляет собой алкил, содержащий 1-6 атомов углерода; или

R⁴ и R⁵ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют радикал, выбранный из группы, состоящей из пирролидино, пиперидино, пиперазино, морфолино, гексагидро-1Н-1,4-дизепина, 2,5-дизабазобифидро[2.2.1]гептила, триазолила, каждый радикал необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый заместитель независимо выбран из алкила, содержащего 1-6 атомов углерода;

R⁶ представляет собой фенил, необязательно замещенный галогеном или C₁₋₆алкилокси;

R⁷ представляет собой водород;

или их фармацевтически приемлемые соли.

Всякий раз, когда используется в настоящем описании термин "соединения формулы (Ia)" или "соединения по изобретению", это означает, что также включены их фармацевтически приемлемые соли.

Арил, или Нет, представленные в определениях заместителей соединений формулы (Ia) (см., например, R³), как упомянуто выше или ниже, могут быть присоединены к остатку молекулы соединения формулы (Ia) через любой углерод кольца или гетероатом по соответствию, если иное не определено.

Линии, идущие от заместителей в кольцевые системы, показывают, что связь может быть осуществлена с любым подходящим атомом кольца.

Фармацевтически приемлемые соли, как упомянуто выше или ниже, предназначены, чтобы включать терапевтически активные нетоксичные кислотно-аддитивные формы солей, которые способны образовывать соединения в соответствии с формулой (Ia) Указанные кислотно-аддитивные соли могут быть получены путем обработки основной формы соединений в соответствии с формулой (Ia) подходящими кислотами, например, неорганическими кислотами, например, галогенводородной кислотой, в особенности предпочтительно соляной кислотой, бромистоводородной кислотой, серной кислотой, азотной ки-

слотой и фосфорной кислотой; органическими кислотами, например, уксусной кислотой, гидроксидуксусной кислотой, пропановой кислотой, молочной кислотой, пировиноградной кислотой, щавелевой кислотой, малоновой кислотой, янтарной кислотой, малеиновой кислотой, фумаровой кислотой, яблочной кислотой, винной кислотой, лимонной кислотой, метансульфоновой кислотой, этансульфоновой кислотой, бензолсульфоновой кислотой, *p*-толуолсульфоновой кислотой, цикламовой кислотой, салициловой кислотой, парааминосалициловой кислотой и памовой кислотой.

Соединения формулы (Ia), содержащие кислотные протоны, могут быть преобразованы в их терапевтически активные нетоксичные металло- и аминокислотные формы солей путем обработки подходящими органическими и неорганическими основаниями. Фармацевтически приемлемые соли, как упомянуто выше или ниже, предназначены, чтобы также включать терапевтически активные нетоксичные металло- и аминокислотные формы солей (основно-аддитивные формы солей), которые способны образовывать соединения формулы (Ia). Подходящие основно-аддитивные формы солей включают, например, соли аммония, щелочные и щелочно-земельные соли, например, соли лития, натрия, калия, магния, кальция и им подобные, соли с органическими основаниями, например, первичные, вторичные и третичные алифатические и ароматические амины, такие как метиламин, этиламин, пропиламин, изопропиламин, тетрабутиламиновые изомеры, диметиламин, диэтиламин, диэтанолламин, дипропиламин, диизопропиламин, ди-*n*-бутиламин, пирролидин, пиперидин, морфолин, триметиламин, триэтиламин, трипропиламин, хинуклидин, пиридин, хинолин и изохинолин, бензатин, *N*-метил-*D*-глюкамин, 2-амино-2-(гидроксиметил)-1,3-пропандиол, гидрааминовые соли и соли с аминокислотами, такие как, например, аргинин, лизин и им подобные.

Наоборот, указанные кислотные или основно-аддитивные формы солей могут быть преобразованы в свободные формы путем обработки подходящим основанием или кислотой.

Термин фармацевтически приемлемая соль, также включающий четвертичные соли аммония (четвертичные амины), которые способны образовывать соединения формулы (Ia) путем взаимодействия между основным азотом соединения формулы (Ia) и подходящим агентом кватернизации, таким как, например, необязательно замещенный C₁₋₆алкилгаллоид, арилC₁₋₆алкилгаллоид, C₁₋₆алкилкарбонилгаллоид, арилкарбонилгаллоид, НетC₁₋₆алкилгаллоид или Нет-карбонилгаллоид, например, метилйодид или бензильодид. Предпочтительно Нет представляет собой моноциклический гетероцикл, выбранный из фуранила, пиридила или бензотиенила; каждый моноциклический и бициклический гетероцикл может необязательно быть замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый заместитель независимо выбран из группы галогена, алкила и арила. Предпочтительно агент кватернизации представляет собой C₁₋₆алкилгаллоид. Другие реагенты, с легко уходящими группами, могут также быть использованы, такие как C₁₋₆алкилтрифторметансульфонаты, C₁₋₆алкилметансульфонаты и C₁₋₆алкил *p*-толуолсульфонаты. Четвертичный амин имеет положительно заряженный атом азота. Фармацевтически приемлемые противоионы включают хлор, бром, йод, трифторацетат, ацетат, трифлат, сульфат, сульфонат. Предпочтительно противоион представляет собой йод. Выбранный противоион может быть внедрен, используя ионообменные смолы.

В рамках настоящей заявки соединение в соответствии с изобретением непосредственно предназначено для включения всех их стереохимически изомерных форм. Термин "стереохимически изомерные формы", как используют выше или ниже, определяет все возможные стереоизомерные формы, которыми могут обладать соединения формулы (Ia), фармацевтически приемлемые соли, или физиологически функциональные производные. Если иное не упомянуто или представлено, химическое обозначение соединений означает смесь всех возможных стереохимически изомерных форм.

В особенности, стереогенные центры могут иметь *R*- или *S*-конфигурацию; заместители на двухвалентных циклических (частично) насыщенных радикалах могут иметь или *cis*- или *trans*-конфигурацию. Соединения, охваченные двойными связями, могут иметь *E* (*entgegen*)- или *Z* (*zusammen*)-стереохимию по указанной двойной связи. Термины *cis*-, *trans*-, *R*, *S*, *E* и *Z* хорошо известны среднему специалисту.

Сtereохимически изомерные формы соединений формулы (Ia) очевидно предназначены, чтобы быть охваченными в рамках настоящего изобретения. Специальный интерес представляют те соединения формулы (Ia), которые являются стереохимически чистыми.

Следуя правилам номенклатуры CAS, в случае, когда два стереогенных центра известной абсолютной конфигурации присутствуют в молекуле, указатель *R* или *S* предназначены (основываясь на правиле очередности Кан-Ингольд-Прелога) для младшего пронумерованного хирального центра, реперного центра. Конфигурация второго стереогенного центра обозначается с использованием относительных указателей [R*,R*] или [R*,S*], где R* всегда определяется как реперный центр, а [R*,R*] указывает центры с одинаковой хиральностью, и [R*,S*] указывает центры с разными хиральностями. Например, если младший пронумерованный хиральный центр в молекуле имеет конфигурацию *S*, и второй центр имеет конфигурацию *R*, то стереоуказатель был бы определен, как *S*-[R*,S*]. Если используются "α" и "β": положение заместителя с самым высоким приоритетом на асимметричном атоме углерода у кольцевой системы, имеющей самое низкое количество колец, произвольно установлено как "α" положение средней плоскости, определенной кольцевой системой. Положение заместителя с самым высоким приоритетом на

другом асимметричном атоме углерода в кольцевой системе относительно положения заместителя с самым высоким приоритетом на реперном атоме называется " α ", если оно находится на той же самой стороне средней плоскости, определенной кольцевой системой, или " β ", если оно находится с другой стороны средней плоскости, определенной кольцевой системой.

Когда указывают определенную стереоизомерную форму, то это означает, что указанная форма в основном свободна, то есть связана с менее чем 50%, предпочтительно менее чем 20%, более предпочтительно менее чем 10%, еще более предпочтительно менее чем 5%, далее предпочтительно менее чем 2% и наиболее предпочтительно менее чем 1% другого изомера(ов). Таким образом, когда соединение формулы (Ia), например, определено как (E), это означает, что соединение является в основном не содержащим (Z) изомер.

В частности, ввиду того факта, что соединения формулы (Ia) содержат в заместителе Q по крайней мере 1 двойную связь, то соединения могут иметь конфигурацию E у этой двойной связи, они могут иметь конфигурацию Z у этой двойной связи, или они могут быть смесью E и Z конфигурации у этой двойной связи. Предпочтительно соединение формулы (Ia), как определено выше или в дальнейшем, имеет определенную конфигурацию у этой двойной связи (в основном, не содержащую другой конфигурации).

Соединения формулы (Ia), в которых Q представляет собой радикал формулы (a-2) или (a-3), также содержат по крайней мере один хиральный центр, то есть атом углерода, который присоединяет заместитель Q к хинолиновой группе. Эти соединения могут иметь конфигурацию R у этого атома углерода, конфигурацию S у этого атома углерода, или они могут быть смесью R и S у этого атома углерода. Предпочтительно соединение формулы (Ia), как определено выше или в дальнейшем, имеет определенную конфигурацию у этого атома углерода (в основном, не содержащего другой конфигурации).

Соединения любой формулы (Ia) могут быть синтезированы в виде смесей, в частности рацемических смесей, энантиомеров, которые могут быть отделены друг от друга, следуя известным в данной области методикам разделения. Рацемические соединения формулы (Ia) могут быть преобразованы в соответствующие формы диастереомерных солей реакцией с подходящей хиральной кислотой. Указанные формы диастереомерных солей впоследствии разделяют, например, селективной или фракционной кристаллизацией, и энантиомеры извлекают из них с помощью щелочи. Альтернативный метод разделения энантиомерных форм соединений формулы (Ia) включает жидкостную хроматографию, используя хиральную стационарную фазу. Указанные стереохимически чистые изомерные формы могут также быть получены из соответствующих стереохимически чистых изомерных форм соответствующих исходных веществ, при условии, что реакция осуществляется стереоспецифично. Предпочтительно, если желательно получить определенный стереоизомер, то указанное соединение будет синтезироваться стереоспецифическими методами получения. В этих методах будет полезно использовать энантиомерно чистые исходные вещества.

Таутомерные формы соединений формулы (Ia) предназначаются для включения соединений формулы (Ia), в которых, например, енольная группа преобразована в кетогруппу (кетоенольная таутомерия). Таутомерные формы соединений формулы (Ia) или промежуточных соединений настоящего изобретения предназначены, чтобы быть охваченными объемом настоящего изобретения.

N-оксидные формы соединений настоящего изобретения предназначены для включения соединений формулы (Ia), в которых один или несколько третичных атомов азота окислены до так называемого N-оксида.

Соединения формулы (Ia) могут быть преобразованы в соответствующие N-оксидные формы, следуя известным в данной области методикам для превращения трехвалентного азота в его N-оксидную форму. Указанная реакция N-окисления в основном может выполняться посредством реакции исходного вещества формулы (Ia) с соответствующим органическим или неорганическим пероксидом. Соответствующие неорганические пероксиды включают, например, пероксид водорода, пероксиды щелочного или щелочноземельного металла, например, пероксид натрия, пероксид калия; соответствующие органические пероксиды могут включать пероксикислоты, такие как, например, бензолкарбопероксоевая кислота или галогензамещенная бензолкарбопероксоевая кислота, например, 3-хлорбензолкарбопероксоевая кислота, пероксоалкановые кислоты, например пероксоуксусная кислота, алкилгидропероксиды, например трет-бутилгидропероксид.

Подходящие растворители представляют собой, например, воду, низшие спирты, например этанол и т.п., углеводороды, например толуол, кетоны, например 2-бутанон, галогенированные углеводороды, например дихлорметан, и смеси таких растворителей.

В основе настоящей заявки соединение согласно изобретению неотъемлемо предназначено для включения всех изотопных комбинаций его химических элементов. В основе этой заявки химический элемент, в особенности, когда упоминается соединение согласно формуле (Ia), включает все изотопы и изотопные смеси этого элемента, или природные, или полученные синтетическим путем, или распространенные в природе, или в изотопнообогатенной форме. В частности, когда упоминается водород, то, как будет понятно, он относится к ^1H , ^2H , ^3H и их смеси; когда упоминается углерод, то понятно, что он относится к ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C и их смеси; когда упомянут азот, то понятно, что он относится к ^{13}N , ^{14}N , ^{15}N

и их смеси; когда упоминается кислород, то понятно, что он относится к ^{14}O , ^{15}O , ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O и их смеси; и когда упомянут фтор, то понятно, что он относится к ^{18}F , ^{19}F и их смеси.

Соединение согласно изобретению, поэтому, неотъемлемо включает соединение с одним или более изотопами одного или нескольких элементов и их смесей, включая радиоактивное соединение, также названное, как меченное радиоизотопом соединение, в котором один или более нерадиоактивных атомов замещены одним из его радиоактивных изотопов. Термин "меченное радиоизотопом соединение" предназначается для любого соединения согласно формуле (Ia), его фармацевтически приемлемой соли, который содержит, по крайней мере, один радиоактивный атом. Например, соединение может быть мечено позитроном или гамма-излучающим радиоактивным изотопом. Для методик радиолигандного связывания (исследование мембранного рецептора), ^3H -атом или ^{125}I -атом - атом, выбираемый для замещения. Для визуализации чаще используют позитрон-активные (PET) радиоактивные изотопы ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , все из которых являются полученным ускорителем и имеют периоды полураспада 20, 100, 2 и 10 мин соответственно. Так как периоды полураспада этих радиоактивных изотопов настолько коротки, то возможно использовать их только в учреждениях, которые имеют ускоритель на месте для их производства, таким образом ограничивая их использование. Наиболее широко используемый из них - ^{18}F , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{201}Tl и ^{123}I . Обращение с этими радиоактивными изотопами, их производство, выделение и включение в молекулу известно квалифицированному в данной области специалисту.

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

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

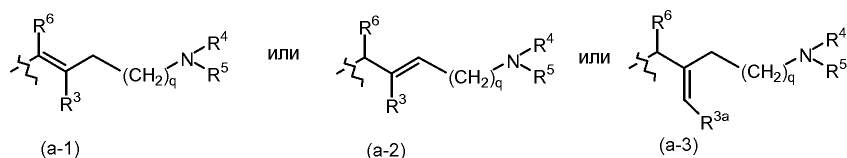
В рамках настоящей заявки алкил представляет собой углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, имеющий от 1 до 6 атомов углерода; или представляет собой циклический насыщенный углеводородный радикал, имеющий от 3 до 6 атомов углерода; или представляет собой циклический насыщенный углеводородный радикал, имеющий от 3 до 6 атомов углерода, присоединенных к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, имеющему от 1 до 6 атомов углерода; где каждый атом углерода может быть необязательно замещен циано, гидроксидом, C_{1-6} алкилокси или оксо. Предпочтительно алкил представляет собой углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, имеющий от 1 до 6 атомов углерода; или представляет собой циклический насыщенный углеводородный радикал, имеющий от 3 до 6 атомов углерода; где каждый атом углерода может быть необязательно замещен гидроксидом или C_{1-6} алкилокси.

Предпочтительно алкил представляет собой метил, этил или циклогексилметил, более предпочтительно метил или этил. Интересующим воплощением алкила во всех определениях, используемых выше или ниже, является C_{1-6} алкил, который представляет собой углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, имеющий от 1 до 6 атомов углерода, такой как, например, метил, этил, пропил, 2-метилэтил, пентил, гексил и им подобные. Предпочтительной подгруппой C_{1-6} алкила является C_{1-4} алкил, который представляет собой углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, имеющий от 1 до 4 атомов углерода, такой как, например, метил, этил, пропил, 2-метилэтил и им подобные.

В рамках настоящей заявки C_{2-6} алкенил представляет собой углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, имеющий от 2 до 6 атомов углерода, содержащий двойную связь, такой как этенил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил и им подобные; C_{2-6} алкинил представляет собой углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, имеющий от 2 до 6 атомов углерода, содержащий тройную связь, такой как этинил, пропирил, бутинил, пентинил, гексинил и им подобные; C_{3-6} циклоалкил представляет собой циклический насыщенный углеводородный радикал, имеющий от 3 до 6 атомов углерода, и является базовым в циклопропиле, циклобутиле, циклопентиле, циклогексиле.

В рамках настоящей заявки, галоген представляет собой заместитель, выбранный из группы фтора, хлора, брома и йода, и галогеналкил представляет собой углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, имеющий от 1 до 6 атомов углерода, или циклический насыщенный углеводородный радикал, имеющий от 3 до 6 атомов углерода, или циклический насыщенный углеводородный радикал, имеющий от 3 до 6 атомов углерода, присоединенных к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, имеющему от 1 до 6 атомов углерода; где один или большее число атомов углерода замещены одним или большим числом атомов галогена. Предпочтительно галоген представляет собой бром, фтор или хлор; в особенности предпочтительно хлор или бром. Предпочтительно галогеналкил представляет собой полигалоген C_{1-6} алкил, который определяют как моно- или полигалогензамещенный C_{1-6} алкил, например, метил с одним или большим числом атомов фтора, например, дифторметил или трифторметил, 1,1-дифторэтил и им подобные. В случае, если больше чем один атом галогена присоединен к алкилу или C_{1-6} алкильной группе в пределах определения галогеналкила или полигалоген C_{1-6} алкила, они могут быть одинаковыми или различными.

Первое интересующее воплощение относится к соединению формулы (Ia), где Q представляет собой радикал формулы

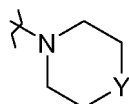


p представляет собой целое число, равное 1, 2, 3 или 4;

q представляет собой целое число, равное нулю, 1, 2, 3 или 4;

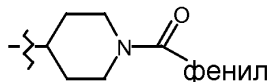
R^1 представляет собой водород, циано, формил, карбоксил, галоген, алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, галогеналкил, гидроксильный, алкилокси, алкилтио, алкилтиоалкил, $-C=N-OR^{11}$, amino, моно- или ди(алкил)амино, aminoалкил, моно- или ди(алкил)аминоалкил, алкилкарбониламиноалкил, aminoкарбонил, моно- или ди(алкил)аминокарбонил, арилалкил, арилкарбонил, $R^{5a}R^{4a}N$ алкил, ди(арил) алкил, арил, $R^{5a}R^{4a}N-$, $R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-$ или Het;

R^2 представляет собой водород, алкилокси, арил, арилокси, гидроксильный, меркапто, алкилоксиалкилокси, алкилтио, моно- или ди(алкил)амино, пирролидино или радикал формулы



где Y представляет собой CH_2 , O, S, NH или N-алкил;

R^3 представляет собой алкил, арилалкил, арил-О-алкил, арилалкил-О-алкил, арил, Het, Het-алкил, Het-О-алкил, Het-алкил-О-алкил или



R^{3a} представляет собой водород, циано, алкил, арилалкил, арил-О-алкил, арилалкил-О-алкил, арил, Het, Het-алкил, Het-О-алкил или Het-алкил-О-алкил;

R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой водород, алкил, алкилоксиалкил, арилалкил, Het-алкил, моно- или диалкиламиноалкил, Het, арил или $-C(=NH)-NH_2$; или

R^4 и R^5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют радикал, выбранный из группы, состоящей из пирролидино, пиперидино, пиперазино, морфолино, 4-тиоморфолино, 2,3-дигидроизоиндол-1-ила, триазолидин-3-ила, 1,2,3,6-тетрагидропиридила, гексагидро-1Н-азепинила, гексагидро-1Н-1,4-дiazепинила, гексагидро-1,4-оксазепинила, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ила, 2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептила, пирролина, пирролила, имидазолидинила, пиразолидинила, 2-имидазолинила, 2-пиразолинила, имидазолила, пиразолила, триазолила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила и триазинила, каждый радикал необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый заместитель независимо выбран из алкила, галогеналкила, алкилкарбонила, галогена, арилалкила, гидроксильный, алкилокси, amino, моно- или диалкиламино, алкилтио, алкилтиоалкила, арила, пиридинила, пиримидинила, пиперидинила или пирролидинила, необязательно замещенного арилалкилом;

R^{4a} и R^{5a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют радикал, выбранный из группы, состоящей из пирролидино, пиперидино, пиперазино, морфолино, 4-тиоморфолино, 2,3-дигидроизоиндол-1-ила, триазолидин-3-ила, 1,2,3,6-тетрагидропиридила, гексагидро-1Н-азепинила, гексагидро-1Н-1,4-дiazепинила, гексагидро-1,4-оксазепинила, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ила, пирролина, пирролила, имидазолидинила, пиразолидинила, 2-имидазолинила, 2-пиразолинила, имидазолила, пиразолила, триазолила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила и триазинила, каждый радикал необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый заместитель независимо выбран из алкила, галогеналкила, галогена, арилалкила, гидроксильный, алкилокси, amino, моно- или диалкиламино, алкилтио, алкилтиоалкила, арила, пиридинила или пиримидинила;

R^6 представляет собой арил¹ или Het;

R^7 представляет собой водород, галоген, алкил, арил или Het;

R^8 представляет собой водород или алкил;

R^9 представляет собой оксо; или

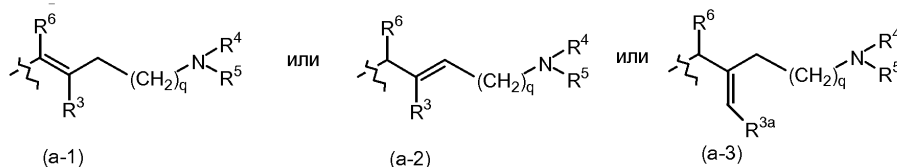
R^8 и R^9 вместе образуют радикал $-CH=CH-N=$;

R^{11} представляет собой водород или алкил;

арил представляет собой гомоцикл, выбранный из фенила, нафтила, аценафтила или тетрагидронафтила, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый заместитель независимо выбран из гидроксильный, галогена, циано, нитро, amino, моно- или диалкиламино, алкила, галогеналкила, алкилокси, галогеналкилокси, карбоксила, алкилоксикарбонила, aminoкарбонила, морфолинила или моно- или диалкиламинокарбонила; арил¹ представляет собой гомоцикл, выбранный из фенила, нафтила, аценафтила или тетрагидронафтила, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый заместитель независимо выбран из гидроксильный, галогена, циано, нитро, amino, моно- или диалкиламино, алкила, галогеналкила, алкилокси, алкилтио, галогеналкилокси, карбоксила, алкилоксикарбонила, aminoкарбонила, морфолинила, Het или моно- или диалкиламинокарбонила;

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

Второе интересное воплощение относится к соединению формулы (Ia), где Q представляет собой радикал формулы

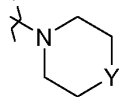


p представляет собой целое число, равное 1, 2, 3 или 4;

q представляет собой целое число, равное нулю, 1, 2, 3 или 4;

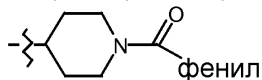
R¹ представляет собой водород, циано, формил, карбоксил, галоген, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, галогенC₁₋₆алкил, гидроксид, C₁₋₆алкилокси, C₁₋₆алкилтио, C₁₋₆алкилтиоC₁₋₆алкил, -c=N-OR¹¹, amino, моно- или ди(C₁₋₆алкил) amino, aminoC₁₋₆алкил, моно- или ди (C₁₋₆алкил) aminoC₁₋₆алкил, C₁₋₆алкилкарбониламиноC₁₋₆алкил, аминокарбонил, моно- или ди (C₁₋₆алкил) аминокарбонил, арилC₁₋₆алкил, арилкарбонил, R^{5a}R^{4a}NC₁₋₆-алкил, ди(арил)C₁₋₆алкил, арил, R^{5a}R^{4a}N-, R^{5a}R^{4a}N-C (=O)- или Het;

R² представляет собой водород, C₁₋₆алкилокси, арил, арилокси, гидроксид, меркапто, C₁₋₆алкилоксиC₁₋₆алкилокси, C₁₋₆алкилтио, моно- или ди(C₁₋₆алкил)амино, пирролидино или радикал формулы



где Y представляет собой CH₂, O, S, NH или N-C₁₋₆алкил;

R³ представляет собой C₁₋₆алкил, арилC₁₋₆алкил, арил-O-C₁₋₆алкил, арил-C₁₋₆алкил-O-C₁₋₆алкил, арил, арил-арил, Het, Het-C₁₋₆алкил, Het-O-C₁₋₆алкил, Het-C₁₋₆алкил-O-C₁₋₆алкил или



R^{3a} представляет собой водород, циано, C₁₋₆алкил, арилC₁₋₆алкил, арил-O-C₁₋₆алкил, арил-C₁₋₆алкил-O-C₁₋₆алкил, арил, арил-арил, Het, Het-C₁₋₆алкил, Het-O-C₁₋₆алкил или Het-C₁₋₆алкил-O-C₁₋₆алкил;

R⁴ и R⁵ каждый независимо представляет собой водород, C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкилоксиC₁₋₆алкил, арилC₁₋₆алкил, Het-C₁₋₆алкил, моно-или диC₁₋₆алкиламиноC₁₋₆алкил, бицикло[2.2.1]гептил, Het, арил или -C(=NH)-NH₂; или

R⁴ и R⁵ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют радикал, выбранный из группы, состоящей из пирролидино, пиперидино, пиперазино, морфолино, 4-тиоморфолино, 1,1-диоксидтиоморфолинила, азетидинила, 2,3-дигидроизоиндол-1-ила, тиазолидин-3-ила, 1,2,3,6-тетрагидропиридила, гексагидро-1Н-азепинила, гексагидро-1Н-1,4-дiazепинила, гексагидро-1,4-оксазепинила, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ила, 2,5-дiazабцикло[2.2.1]гептила, пирролинила, пирролила, имидазолидинила, пиразолидинила, 2-имидазолинила, 2-пиразолинила, имидазолила, пиразолила, триазолила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила и триазинила, каждый радикал необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый заместитель независимо выбран из алкила, галогенC₁₋₆алкила, C₁₋₆алкилкарбонила, галогена, арилC₁₋₆алкила, гидроксид, C₁₋₆алкилокси, amino, моно-или диC₁₋₆алкиламино, aminoC₁₋₆алкила, моно- или диC₁₋₆алкиламиноC₁₋₆алкила, C₁₋₆алкилтио, C₁₋₆алкилтиоC₁₋₆алкила, арила, пиридила, пиримидинила, пиперидинила, необязательно замещенного C₁₋₆алкилом, или пирролидинила, необязательно замещенного арилC₁₋₆алкилом;

R^{4a} и R^{5a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют радикал, выбранный из группы, состоящей из пирролидино, пиперидино, пиперазино, морфолино, 4-тиоморфолино, 2,3-дигидроизоиндол-1-ила, тиазолидин-3-ила, 1,2,3,6-тетрагидропиридила, гексагидро-1Н-азепинила, гексагидро-1Н-1,4-дiazепинила, гексагидро-1,4-оксазепинила, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ила, пирролинила, пирролила, имидазолидинила, пиразолидинила, 2-имидазолинила, 2-пиразолинила, имидазолила, пиразолила, триазолила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила и триазинила, каждый радикал необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый заместитель независимо выбран из C₁₋₆алкила, галогенC₁₋₆алкила, галогена, арилC₁₋₆алкила, гидроксид, C₁₋₆алкилокси, amino, моно- или диC₁₋₆алкиламино, C₁₋₆алкилтио, C₁₋₆алкилтиоC₁₋₆алкила, арила, пиридила или пиримидинила;

R⁶ представляет собой арил¹ или Het;

R^7 представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил, арил или Het;

R^8 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^9 представляет собой оксо; или

R^8 и R^9 вместе образуют радикал $-CH=CH-N=$;

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

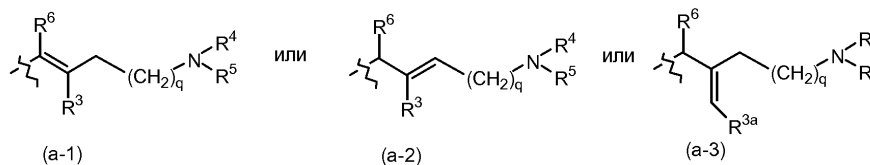
арил представляет собой гомоцикл, выбранный из фенила, нафтила, аценафтила или тетрагидронафтила, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый заместитель независимо выбран из гидрокси, галогена, циано, нитро, amino, моно- или ди C_{1-6} алкиламино, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного фенилом, галоген C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкилокси, галоген C_{1-6} алкилокси, карбоксила, C_{1-6} алкилоксикарбонила, аминокарбонила, морфолинила или моно- или ди C_{1-6} алкиламинокарбонила;

арил¹ представляет собой гомоцикл, выбранный из фенила, нафтила, аценафтила или тетрагидронафтила, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый заместитель независимо выбран из гидрокси, галогена, циано, нитро, amino, моно- или ди C_{1-6} алкиламино, C_{1-6} алкила, галоген C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкилокси, C_{1-6} алкилтио, галоген C_{1-6} алкилокси, карбоксила, C_{1-6} алкилоксикарбонила, аминокарбонила, морфолинила, Het или моно-или ди C_{1-6} алкиламинокарбонила;

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

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

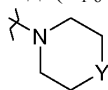
Третье интересующее воплощение относится к соединению формулы (Ia), где Q представляет собой радикал формулы



p представляет собой целое число, равное 1, 2, 3 или 4; q представляет собой целое число, равное нулю, 1, 2, 3 или 4;

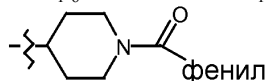
R^1 представляет собой водород, циано, формил, карбоксил, галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, полигалоген C_{1-6} алкил, гидрокси, C_{1-6} алкилокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилокси C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкилтио C_{1-6} алкил, гидрокси C_{1-6} алкил, $-C=N-OR^{11}$, amino, моно- или ди (C_{1-6} алкил) amino, amino C_{1-6} алкил, моно- или ди(C_{1-6} алкил) amino C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкилкарбониламино C_{1-6} алкил, аминокарбонил, моно- или ди(C_{1-6} алкил)аминокарбонил, арил C_{1-6} алкил, арилкарбонил, $R^{5a}R^{4a}NC_{1-6}$ алкил, ди(арил) C_{1-6} алкил, арил, $R^{5a}R^{4a}N-$, $R^{5a}R^{4a}N-C(=O)$ - или Het;

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



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

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, арил C_{1-6} алкил, арил-O- C_{1-6} алкил, арил C_{1-6} алкил-O- C_{1-6} алкил, арил, Het, Het- C_{1-6} алкил, Het-O- C_{1-6} алкил или Het C_{1-6} алкил-O- C_{1-6} алкил или



R^{3a} представляет собой водород, циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, арил C_{1-6} алкил, арил-O- C_{1-6} алкил, арил C_{1-6} алкил-O- C_{1-6} алкил, арил, Het, Het- C_{1-6} алкил, Het-O- C_{1-6} алкил или Het C_{1-6} алкил-O- C_{1-6} алкил;

R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкилокси C_{1-6} алкил, арил C_{1-6} алкил, Het C_{1-6} алкил, моно- или ди (C_{1-6} алкил) amino C_{1-6} алкил, Het, арил или $-C(=NH)-NH_2$; или

R^4 и R^5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют радикал, выбранный из группы, состоящей из пирролидино, пиперидино, пиперазино, морфолино, 4-тиоморфолино, 2,3-дигидроизоиндол-1-ила, тиазолидин-3-ила, 1,2,3,6-тетрагидропиридила, гексагидро-1H-азепинила, гексагидро-1H-1,4-дiazepинила, гексагидро-1,4-оксазепинила, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ила, 2,5-дiazабцикло[2.2.1]гептила, пирролинила, пирролила, имидазолидинила, пиразолидинила, 2-имидазолинила, 2-пиразолинила, имидазолила, пиразолила, триазолила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила и триазинила, каждый радикал необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый заместитель независимо выбран из C_{1-6} алкила, полигалоген C_{1-6} алкила,

C₁₋₆алкилкарбонила, галогена, арилC₁₋₆алкила, гидрокси, C₁₋₆алкилокси, C₁₋₆алкилоксиC₁₋₆алкила, amino, моно- или ди(C₁₋₆алкил) amino, C₁₋₆алкилтио, C₁₋₆алкилоксиC₁₋₆алкила, C₁₋₆алкилтиоC₁₋₆алкила, арила, пиридила, пиримидинила, пиперидинила или пирролидинила, необязательно замещенного арилC₁₋₆алкилом;

R^{4a} и R^{5a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют радикал, выбранный из группы, состоящей из пирролидино, пиперидино, пиперазино, морфолино, 4-тиоморфолино, 2,3-дигидроизоиндол-1-ила, тиазолидин-3-ила, 1,2,3,6-тетрагидропиридила, гексагидро-1H-азепинила, гексагидро-1H-1,4-дiazепинила, гексагидро-1,4-оксазепинила, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ила, пирролинила, пирролила, имидазолидинила, пиразолидинила, 2-имидазолинила, 2-пиразолинила, имидазолила, пиразолила, триазолила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила и триазинила, каждый радикал необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый заместитель независимо выбран из C₁₋₆алкила, полигалогенC₁₋₆алкила, галогена, арилC₁₋₆алкила, гидрокси, C₁₋₆алкилокси, C₁₋₆алкилоксиC₁₋₆алкила, amino, моно- или ди(C₁₋₆ алкил) amino, C₁₋₆алкилтио, C₁₋₆алкилоксиC₁₋₆алкила, C₁₋₆алкилтиоC₁₋₆алкила, арила, пиридила или пиримидинила;

R⁶ представляет собой арил¹ или Нет;

R⁷ представляет собой водород, галоген, C₁₋₆алкил, арил или Нет;

R⁸ представляет собой водород или C₁₋₆алкил;

R⁹ представляет собой оксо; или R⁸ и R⁹ вместе образуют радикал -CH=CH-N=;

R¹¹ представляет собой водород или C₁₋₆алкил;

арил представляет собой гомоцикл, выбранный из фенила, нафтила, аценафтила или тетрагидронафтила, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый заместитель независимо выбран из гидрокси, галогена, циано, нитро, amino, моно- или ди (C₁₋₆алкил) amino, C₁₋₆алкила, полигалогенC₁₋₆алкила, C₁₋₆алкилокси, галогенC₁₋₆алкилокси, карбоксила, C₁₋₆алкилоксикарбонила, аминокарбонила, морфолинила или моно- или ди(C₁₋₆алкил)аминокарбонила;

арил¹ представляет собой гомоцикл, выбранный из фенила, нафтила, аценафтила или тетрагидронафтила, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый заместитель независимо выбран из гидрокси, галогена, циано, нитро, amino, моно- или ди(C₁₋₆алкил)амино, C₁₋₆алкила, полигалогенC₁₋₆алкила, C₁₋₆алкилокси, C₁₋₆алкилтио, галогенC₁₋₆алкилокси, карбоксила, C₁₋₆алкилоксикарбонила, аминокарбонила, морфолинила, Нет или моно-или ди(C₁₋₆алкил)аминокарбонила;

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

каждый моноциклический и бициклический гетероцикл необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый заместитель независимо выбран из галогена, гидрокси, C₁₋₆алкила или C₁₋₆алкилокси.

Четвертое интересующее воплощение относится к соединению формулы (Ia) или любой его подгруппы, как упомянуто выше, в виде интересующего воплощения, где R¹ представляет собой водород, циано, галоген, алкил, галогеналкил, гидрокси, алкилокси, алкилтио, алкилоксиалкил, алкилтиоалкил, арилалкил, ди(арил)алкил, арил или Нет; предпочтительно R¹ представляет собой водород, галоген, арил, Нет, алкил или алкилокси; более предпочтительно R¹ представляет собой галоген. Более предпочтительно R¹ представляет собой бром. Или R¹ представляет собой формил, карбоксил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, -C=N-OR¹¹, amino, моно- или ди(алкил)амино, aminoалкил, моно- или ди(алкил)аминоалкил, алкилкарбониламиноалкил, аминокарбонил, моно- или ди(алкил)аминокарбонил, арилкарбонил, R^{5a}R^{4a}N алкил, R^{5a}R^{4a}N-, R^{5a}R^{4a}N-C (=O)-; более предпочтительно C₂₋₆алкенил, C₂₋₆ алкинил, -C=N-OR¹¹, amino, моно- или ди(алкил)амино, aminoалкил, моно- или ди(алкил)аминоалкил, алкилкарбониламиноалкил, аминокарбонил, моно или ди (алкил) аминокарбонил, R^{5a}R^{4a}N алкил, R^{5a}R^{4a}N-, R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-; даже более предпочтительно C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, -C=N-OR¹¹, R^{5a}R^{4a}N алкил, R^{5a}R^{4a}N-, R^{5a}R^{4a}N-C (=O)-; даже еще особенно C₂₋₆ алкенил или -C=N-OR¹¹.

Пятое интересующее воплощение относится к соединению формулы (Ia) или любой его подгруппы, как упомянуто выше, в виде интересующего воплощения, где r равен 1.

Шестое интересующее воплощение относится к соединению формулы (Ia) или любой его подгруппы, как упомянуто выше, в виде интересующего воплощения, где R² представляет собой водород, алкилокси или алкилтио, в особенности предпочтительно водород, C₁₋₆алкилокси или C₁₋₆алкилтио. Более предпочтительно R² представляет собой C₁₋₆алкилокси, предпочтительно метилокси.

Седьмое интересующее воплощение относится к соединению формулы (Ia) или любой его подгруппы, как упомянуто выше, в виде интересующего воплощения, где R³ представляет собой алкил, арилалкил, арил или Нет; в особенности предпочтительно C₁₋₆алкил, арилC₁₋₆алкил, арил или Нет; более предпочтительно C₁₋₆алкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный нафтил, арилC₁₋₆алкил, где арил представляет собой необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный нафтил, или Нет; даже более предпочтительно C₁₋₆алкил, фенил, нафтил, арилC₁₋₆алкил, где арил представляет собой фенил или нафтил, или тиенил. Предпочтительно R³ представляет собой C₁₋₆ алкил, в осо-

бенности предпочтительно метил; фенил; нафтил; фенил C_{1-6} алкил или нафтил C_{1-6} алкил; более предпочтительно R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, в особенности предпочтительно метил, фенил, нафтил или фенил C_{1-6} алкил.

Восьмое интересующее воплощение относится к соединению формулы (Ia) или любой его подгруппы, как упомянуто выше, в виде интересующего воплощения, где R^3 представляет собой водород, циано, C_{1-6} алкил, арил C_{1-6} алкил, арил, Het или Het- C_{1-6} алкил; в особенности предпочтительно циано, C_{1-6} алкил или арил C_{1-6} алкил; более предпочтительно фенил C_{1-6} алкил.

Девятое интересующее воплощение относится к соединению формулы (Ia) или любой его подгруппы, как упомянуто выше, в виде интересующего воплощения, где q равен 1, 2 или 3. Более предпочтительно q соответствует 1.

Десятое интересующее воплощение относится к соединению формулы (Ia) или любой его подгруппы, как упомянуто выше, в виде интересующего воплощения, где R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил, в особенности предпочтительно C_{1-6} алкил, более предпочтительно метил или этил. Предпочтительно R^4 и R^5 представляют собой метил.

Одиннадцатое интересующее воплощение относится к соединению формулы (Ia) или любой его подгруппы, как упомянуто выше, в виде интересующего воплощения, где R^4 и R^5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют радикал, выбранный из группы, состоящей из пиперидино, пиперазино, морфолино, имидазолила, триазолила, каждое из указанных колец необязательно замещено C_{1-6} алкилом; более предпочтительно пиперидино, пиперазино или морфолино, каждое из указанных колец необязательно замещено C_{1-4} алкилом; даже более предпочтительно пиперидино, пиперазино, необязательно замещенное C_{1-4} алкилом, или морфолино; или R^4 и R^5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют радикал, выбранный из группы, состоящей из 1,1-диоксидтиоморфолинила, азетидинила, 2,3-дигидроизоиндол-1-ила, тиазолидин-3-ила, 1, 2, 3, 6-тетрагидропиридила, гексагидро-1H-азепинила, гексагидро-1H-1,4-дiazепинила, гексагидро-1,4-оксазепинила, 1, 2, 3, 4-тетрагидроизохинолин-2-ила, 2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептила, каждое из указанных колец необязательно замещено C_{1-6} алкилом или арил C_{1-6} алкилом; более предпочтительно гексагидро-1H-1,4-дiazепинила или 2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептила, каждое из указанных колец необязательно замещено C_{1-6} алкилом или арил C_{1-6} алкилом.

Двенадцатое интересующее воплощение относится к соединению формулы (Ia) или любой его подгруппы, как упомянуто выше, в виде интересующего воплощения, где R^6 представляет собой фенил, необязательно замещенный галогеном, циано или C_{1-6} алкилокси; в особенности предпочтительно фенил, необязательно замещенный галогеном.

Тринадцатое интересующее воплощение относится к соединению формулы (Ia) или любой его подгруппы, как упомянуто выше, в виде интересующего воплощения, где R^7 представляет собой водород.

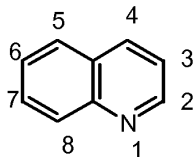
Четырнадцатое интересующее воплощение относится к соединению формулы (Ia) или любой его подгруппы, как упомянуто выше, в виде интересующего воплощения, где соединение представляет собой соединение формулы (Ia).

Семнадцатое интересующее воплощение относится к соединению формулы (Ia) или любой его подгруппы, как упомянуто выше, в виде интересующего воплощения, где Q представляет собой радикал формулы (a-1) или (a-2).

Восемнадцатое интересующее воплощение представляет собой соединение формулы (Ia) или любой его подгруппы, как упомянуто выше, в виде интересующего воплощения, где арил представляет собой нафтил или фенил, более предпочтительно фенил, каждый необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из галогена, например, хлора; циано; алкила, например, метила; или алкилокси, например, метилокси.

Девятнадцатое интересующее воплощение относится к соединению формулы (Ia) или любой его подгруппы, как упомянуто выше, в виде интересующего воплощения, где R^1 расположен по 6 положению хинолинового кольца.

В рамках настоящей заявки хинолиновое кольцо соединений формулы (Ia) пронумеровано следующим образом:



Двадцатым интересующим воплощением является применение соединения формулы (Ia) или любой его подгруппы, как упомянуто выше, в виде интересующего воплощения, для производства лекарственного средства для лечения бактериальной инфекции, вызванной грамположительной бактерией.

Двадцать первым интересующим воплощением является применение соединения формулы (Ia) или любой его подгруппы, как упомянуто выше, в виде интересующего воплощения, для производства лекарственного средства для лечения бактериальной инфекции где соединение формулы (Ia) имеет

IC₉₀<15 мкл/мл по отношению к по крайней мере одной бактерии, в особенности предпочтительно грам-положительной бактерии; предпочтительно IC₉₀<10 мкл/мл; более предпочтительно IC₉₀<5 мкл/мл;

IC₉₀ значение определяют, как описано ниже.

Двадцать второе интересующее воплощение относится к соединению формулы (Ia) или любой его подгруппы, как упомянуто выше, в виде интересующего воплощения, где использованы одно или более предпочтительно все из следующих определений:

R¹ представляет собой водород, галоген, арил, Het, алкил или алкилокси; в особенности предпочтительно водород, галоген, арил, Het, C₁₋₆алкил или C₁₋₆алкилокси; более предпочтительно галоген, предпочтительно бром;

R² представляет собой водород, алкилокси или алкилтио, в особенности предпочтительно водород, C₁₋₆алкилокси или C₁₋₆ алкилтио; более предпочтительно C₁₋₆алкилокси, предпочтительно метилокси;

R³ представляет собой алкил, арилалкил, арил или Het; в особенности предпочтительно C₁₋₆алкил, арилC₁₋₆алкил, арил или Het; более предпочтительно C₁₋₆алкил, в особенности предпочтительно метил, фенил, нафтил или фенилC₁₋₆алкил;

R⁴ и R⁵ представляет собой C₁₋₆алкил; в особенности предпочтительно метил; или R⁴ и R⁵ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют радикал, выбранный из группы, состоящей из пиперидино, пиперазино, морфолино, имидазолила, триазолила, гексагидро-1Н-1,4-дiazепинила или 2,5-дiazабикло[2.2.1]гептила, каждое из указанных колец необязательно замещено C₁₋₆алкилом или арилC₁₋₆алкилом; более предпочтительно пиперидино, пиперазино, необязательно замещенного C₁₋₄алкилом, морфолино, гексагидро-1Н-1,4-дiazепинила, необязательно замещенного C₁₋₆алкилом, или 2,5-дiazабикло[2.2.1]гептила, необязательно замещенного арилC₁₋₆алкилом; в особенности предпочтительно R⁴ и R⁵ представляет собой C₁₋₆алкил, предпочтительно метил;

R⁶ представляет собой фенил, необязательно замещенный галогеном, циано или C₁₋₆алкилокси; в особенности предпочтительно фенил, необязательно замещенный галогеном;

R⁷ представляет собой водород;

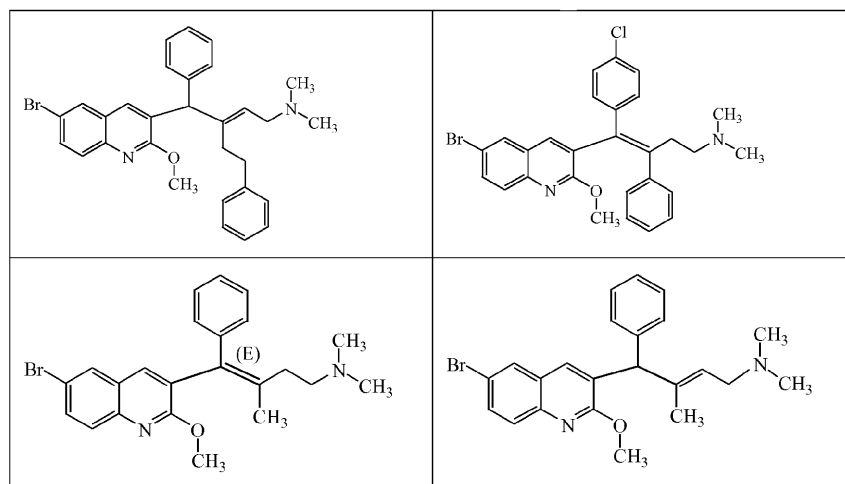
q имеет значение 1, 2 или 3;

r имеет значение 1;

Q представляет собой радикал формулы (a-1), (a-2) или (a-3); в особенности предпочтительно (a-1) или (a-2).

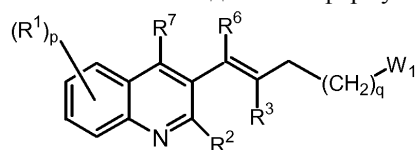
Предпочтительно в соединениях формулы (Ia) или любой их подгруппы, как упомянуто выше, в виде интересующего воплощения, термин "алкил" представляет собой C₁₋₆алкил, более предпочтительно C₁₋₄алкил, и термин галогеналкил представляет собой полигалогенC₁₋₆алкил.

Более предпочтительные соединения формулы (Ia) представляют собой соединения, выбранные из



их фармацевтически приемлемая соль.

Кроме того, изобретение также относится к соединению формулы



(IIIa)

его фармацевтически приемлемой соли.

Фармакология

Соединения по настоящему изобретению неожиданно продемонстрировали пригодность для лечения бактериальной инфекции, включая микобактериальную инфекцию, в частности, заболеваний, вы-

званных патогенными микобактериями, такими как *Mycobacterium tuberculosis* (включая ее латентную и резистентную к лекарственным средствам форму), *M. bovis*, *M. avium*, *M. leprae* и *M. marinum*. Настоящее изобретение, таким образом, также относится к соединениям формулы (Ia), как описано выше, к их фармацевтически приемлемым солям, для применения в медицине, в частности, для применения в качестве лекарства для лечения бактериальной инфекции, включая микобактериальную инфекцию.

Далее, настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (Ia), как описано выше, к их фармацевтически приемлемым солям, так же как и к любым их фармацевтическим композициям, как описано ниже, для производства лекарственного средства для лечения бактериальной инфекции, включая микобактериальную инфекцию.

Наряду с их активностью в отношении микобактерий, соединения по изобретению также активны в отношении других бактерий. Как правило, бактериальные патогены могут быть классифицированы как грамположительные или грамотрицательные патогены. Антибиотики с активностью в отношении и грамположительных и грамотрицательных патогенов обычно рассматриваются как имеющие широкий спектр действия. Соединения настоящего изобретения считаются активными в отношении грамположительных и/или грамотрицательных бактериальных патогенов, в частности, в отношении грамположительных бактериальных патогенов. В частности, настоящие соединения являются активными в отношении, по меньшей мере, одной грамположительной бактерии, предпочтительно в отношении нескольких грамположительных бактерий, более предпочтительно в отношении одной или более грамположительных бактерий и/или одной или более грамотрицательных бактерий.

Настоящие соединения обладают бактерицидной или бактериостатической активностью.

Примеры грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий включают *Staphylococci*, например, *S. aureus*; *Enterococci*, например *E. faecalis*; *Streptococci*, например *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *S. pyogenes*; *Bacilli*, например *Bacillus subtilis*; *Listeria*, например *Listeria monocytogenes*; *Haemophilus*, например *H. influenzae*; *Moraxella*, например *M. catarrhalis*; *Pseudomonas*, например *Pseudomonas aeruginosa*; и *Escherichia*, например *E. coli*. Грамположительные патогены, например, *Staphylococci*, *Enterococci* и *Streptococci*, имеют особое значение из-за развития резистентных штаммов, которые и трудно лечить, и трудно полностью истребить, например, в больничной среде, если они однажды были заселены. Примерами таких штаммов являются резистентные к метициллину *Staphylococcus aureus* (MRSA), резистентные к метициллину коагулаза-негативные стафилококки (MRCNS), резистентные к пенициллину *Streptococcus pneumoniae* и мультирезистентные *Enterococcus faecium*.

Соединения по настоящему изобретению также показали активность в отношении резистентных штаммов бактерий.

Соединения по настоящему изобретению особенно активны в отношении *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*, включая резистентные *Staphylococcus aureus*, такие как, например, резистентные к метициллину *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Таким образом, настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (Ia), их фармацевтически приемлемых солей так же, как и любых их фармацевтических композиций, как описано ниже, для производства лекарственного средства для лечения бактериальной инфекции, включая инфекцию, вызванную стафилококками и/или стрептококками.

Не ограничиваясь какой-либо теорией, предполагается, что активность настоящих соединений заключается в ингибировании АТФ-синтетазы F1F0, в частности в ингибировании комплекса F0 АТФ-синтетазы F1F0, более конкретно в ингибировании субъединицы "c" комплекса F0 АТФ-синтетазы F1F0, что приводит к гибели бактерий за счет истощения клеточных уровней АТФ бактерий. Следовательно, в частности, соединения по настоящему изобретению активны в отношении тех бактерий, жизнеспособность которых зависит от правильной работы АТФ-синтетазы F1F0.

Бактериальные инфекции, которые могут быть пролечены настоящими соединениями, включают, например, инфекции центральной нервной системы, инфекции наружного уха, инфекции среднего уха, такие как острый средний отит, инфекции внутричерепных пазух, инфекции глаз, инфекции ротовой полости, такие как инфекции зубов, десен и слизистой оболочки, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции нижних дыхательных путей, инфекции мочеполовой системы, желудочно-кишечные инфекции, гинекологические инфекции, септицемию, инфекции костей и суставов, инфекции кожи и кожных структур, бактериальный эндокардит, ожоги, антибактериальная профилактика в хирургии и антибактериальная профилактика у больных с иммунодефицитом, таких как пациенты, получающие химиотерапию по поводу рака, или пациенты с пересаженными органами.

Если сказано в данном документе выше или ниже о том, что соединения могут лечить бактериальную инфекцию, это означает, что соединения могут лечить инфекцию, вызванную одним или более штаммами.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и, в качестве активного ингредиента, терапевтически эффективное количество соединения по изобретению. Соединения по изобретению могут быть приготовлены в виде различных фармацевтических форм для введения. В качестве подходящих композиций могут быть приведены все композиции, обычно используемые для системного введения лекарственных средств. Для приготовления фар-

мацевтических композиций по данному изобретению эффективное количество конкретного соединения, по необходимости в виде соли, в качестве активного ингредиента, комбинируют в гомогенной смеси с фармацевтически приемлемым носителем, при этом носитель может иметь множество различных форм, в зависимости от формы препарата, желательной для введения. Эти фармацевтические композиции предпочтительны в единой лекарственной форме, подходящей, в частности, для введения перорально или путем парентеральной инъекции. Например, в ходе приготовления композиций в пероральной лекарственной форме любая из обычных фармацевтических сред может быть использована, такая как, например, вода, гликоли, масла, спирты и т.п. в случае жидких препаратов для приема внутрь, таких как суспензии, сиропы, эликсиры, эмульсии и растворы; или твердые носители, такие как крахмалы, сахара, каолин, разбавители, смазывающие вещества, связывающие вещества, дезинтегрирующие агенты и т.п., в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. Благодаря легкости их применения таблетки и капсулы представляют собой наиболее предпочтительные пероральные лекарственные формы, в этом случае твердые фармацевтические носители несомненно используются. Для парентеральных композиций носитель будет обычно включать стерильную воду, по крайней мере, в большой степени, хотя другие ингредиенты, например, для усиления растворимости могут быть добавлены. Растворы для инъекций, например, могут быть приготовлены, при этом носитель включает солевой раствор, раствор глюкозы или смесь солевого раствора с раствором глюкозы. Суспензии для инъекций могут также быть приготовлены, в этом случае подходящие жидкие носители, суспендирующие агенты и т.п. могут применяться. Также предусмотрены твердые формы препаратов, которые предназначены для превращения незадолго перед применением в жидкие препараты.

В зависимости от способа введения фармацевтическая композиция будет предпочтительно содержать от 0,05 до 99% по массе, более предпочтительно от 0,1 до 70% по массе, еще более предпочтительно от 0,1% до 50% по массе активного ингредиента(ов) и от 1 до 99,95% по массе, более предпочтительно от 30 до 99,9% по массе, еще более предпочтительно от 50 до 99,9% по массе фармацевтически приемлемого носителя, все проценты рассчитаны от общей массы композиции.

Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать различные другие ингредиенты, известные в данной области, например, смазывающее средство, стабилизатор, буферный агент, эмульгатор, регулирующий вязкость агент, поверхностно-активное вещество, консервант, ароматизатор или краситель.

Особенно предпочтительно приготавливать вышеупомянутые фармацевтические композиции в дозированных лекарственных формах для простоты введения и универсальности дозирования. Дозированная лекарственная форма при упоминании в данном описании означает физически отдельные единицы, подходящие в качестве единичных дозровок, каждая единица содержит predetermined количество активного ингредиента, рассчитанного так, чтобы оказать желаемый терапевтический эффект, в ассоциации с необходимым фармацевтическим носителем. Примерами таких дозированных лекарственных форм являются таблетки (включая таблетки с насечкой или покрытые оболочкой), капсулы, пилюли, пакетики порошка, пластинки, суппозитории, растворы или суспензии для инъекций и т.п. и их отдельные составляющие. Суточная доза соединения по изобретению будет, несомненно, варьировать в зависимости от применяемого соединения, способа введения, желаемого эффекта лечения и микробактериального заболевания, по поводу которого проводится лечение. Тем не менее, как правило, удовлетворительные результаты будут получены, если соединение согласно изобретению вводится в суточной дозе, не превышающей 1 г, например в диапазоне от 10 до 50 мг/кг массы тела.

Учитывая тот факт, что соединения формулы (Ia) активны в отношении бактериальных инфекций, настоящие соединения могут быть комбинированы с другими антибактериальными агентами с целью эффективной борьбы с бактериальными инфекциями.

Таким образом, настоящее соединение также относится к фармацевтической комбинации (a) соединения по изобретению и (b) одного или более других антибактериальных агентов.

Настоящее изобретение также относится к комбинации (a) соединения по изобретению и (b) одного или более других антибактериальных агентов для применения в качестве лекарственного средства.

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

Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и, в качестве активного ингредиента, терапевтически эффективное количество (a) соединения по изобретению, и (b) один или более других антибактериальных агентов, также включена в настоящее изобретение.

Соотношение по весу (a) соединения по изобретению и (b) другого антибактериального агента(ов) при введении в виде комбинации может быть определено специалистом в данной области. Указанное соотношение и точная дозировка и частота введения зависят от конкретного соединения по изобретению и другого антибактериального агента(ов), конкретного заболевания, по поводу которого проводится лечение, тяжести заболевания, по поводу которого проводится лечение, возраста, веса, пола, диеты, времени введения и общего состояния здоровья конкретного пациента, способа введения, так же как и от других лекарственных препаратов, которые может принимать индивидуум, что хорошо известно специалисту в данной области. Более того, доказано, что эффективное суточное количество может быть снижено

или увеличено в зависимости от ответа проходящего лечение субъекта и/или в зависимости от оценки лечащего врача, назначившего соединения по данному изобретению. Конкретное соотношение по весу данного соединения формулы (Ia) и другого антибактериального агента может находиться в диапазоне от 1/10 до 10/1, более конкретно от 1/5 до 5/1, еще более конкретно от 1/3 до 3/1.

Соединения по изобретению и один или более других антибактериальных агентов могут быть комбинированы в едином препарате, или они могут быть приготовлены в отдельных препаратах так, что они могут быть введены одновременно, отдельно или последовательно. Таким образом, настоящее изобретение также относится к продукту, содержащему (а) соединение согласно изобретению и (б) один или более других антибактериальных агентов, в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в лечении бактериальной инфекции.

Другие антибактериальные агенты, которые могут быть комбинированы с соединениями формулы (Ia), являются, например, антибактериальными агентами, известными в данной области. Другие антибактериальные агенты включают антибиотики группы β -лактамов, такие как природные пенициллины, полусинтетические пенициллины, природные цефалоспорины, полусинтетические цефалоспорины, цефамицины, 1-оксацефемы, препараты clavulanовой кислоты, пенемы, карбапенемы, нокардицины, монобактамы; тетрациклины, ангидротетрациклины, антрациклины; аминогликозиды; нуклеозиды, такие как N-нуклеозиды, C-нуклеозиды, карбоциклические нуклеозиды, бластицидин S; макролиды, такие как макролиды с 12-членным кольцом, макролиды с 14-членным кольцом, макролиды с 16-членным кольцом; ансамицины; пептиды, такие как блеомицины, грамицидины, полимиксины, бацитрацины, пептидные антибиотики с большим кольцом, содержащие лактоновые связи, актиномицины, амфომидин, капреомицин, дистамицин, эндурацидины, микамицин, неокарзиностатин, стендомицин, БИОМИЦИН, виргиниамицин; циклогексимид; циклосерин; вариотин; саркомицин А; новобиоцин; гризеофульвин; хлорамфеникол; митомицины; фузагиллин; моненсины; пирролнитрин; фосфомидин; фузидовая кислота; D-(β -гидроксифенил)глицин; D-фенилглицин; энедины.

Конкретными антибиотиками, которые могут быть комбинированы с настоящими соединениями формулы (Ia), являются, например, бензилпенициллин (калия, прокаин, бензатин), феноксиметилпенициллин (калия), фентициллин калия, пропициллин, карбенициллин (динатрия, фенил натрия, инданил натрия), сульбенициллин, тикарциллин динатрия, метициллин натрия, оксациллин натрия, клоксациллин натрия, диклоксациллин, флуоксациллин, ампициллин, мезлоциллин, пиперациллин натрия, амоксициллин, циклациллин, гексациллин, сульбактам натрия, талампициллина гидрохлорид, бакампициллина гидрохлорид, пивмециллин, цефалексин, цефаклор, цефалоглицин, цефадроксил, цефрадин, цефроксадин, цефапирин натрия, цефалотин натрия, цефазетрил натрия, цефсулодин натрия, цефалоридин, цефатризин, цефоперазон натрия, цефамандол, вефотиама гидрохлорид, цефазолин натрия, цефтизоксим натрия, цефотаксим натрия, цефменоксима гидрохлорид, цефуроксим, цефтриаксон натрия, цефтазидим, цефокситин, цефметазол, цефотетан, латамоксеф, clavulanовая кислота, имипенем, азтреонам, тетрациклин, хлортетрациклина гидрохлорид, деметилхлортетрациклин, окситетрациклин, метациклин, доксициклин, ролитетрациклин, миноциклин, даунорубицина гидрохлорид, доксорубицин, акларубицин, канамицина сульфат, беканамицин, тобрамицин, гентамицина сульфат, дибекацин, амикацин, микрономицин, рибостамицин, неомицина сульфат, паромомицина сульфат, стрептомицина сульфат, дигидрострептомицин, дестомицин А, гигромицин В, апрамицин, сизомицин, нетилмицина сульфат, спектиномицина гидрохлорид, астромицина сульфат, валидамицин, казугамицин, полиоксин, бластицидин S, эритромицин, эритромицина эстолат, олеандомицина фосфат, трацетилолеандомицин, китасамицин, йосамицин, спирамицин, тилозин, ивермектин, мидекамицин, блеомицина сульфат, пепломицина сульфат, грамицидин S, полимиксин В, бацитрацин, колистина сульфат, колистинметансульфонат натрия, энрамицин, микамицин, виргиниамицин, капреомицина сульфат, БИОМИЦИН, энвиомицин, ванкомицин, актиномицин D, неокарзиностатин, бестатин, пепстатин, монензин, лазалоцид, салиномицин, амфотерицин В, нистатин, натамицин, трихомицин, митрамицин, линкомицин, клиндамицин, клиндамицина пальмитата гидрохлорид, флавофосфолипид, циклосерин, пецилоцин, гризеофульвин, хлорамфеникол, хлорамфеникола пальмитат, митомицин С, пирролнитрин, фосфомидин, фузидовая кислота, бикозамицин, тиамулин, сикканин.

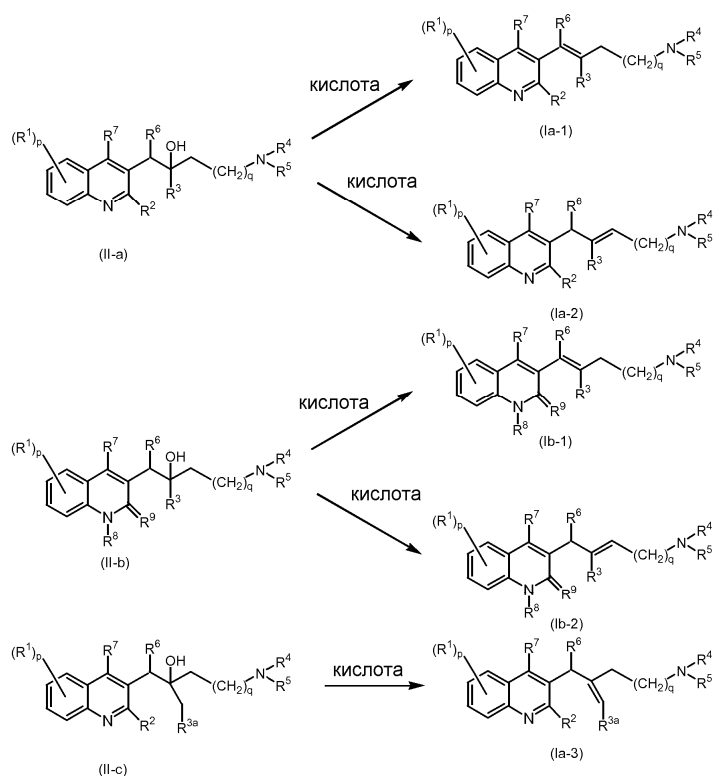
Другими антимикробными агентами, которые могут быть комбинированы с соединениями формулы (Ia), являются, например, рифампицин (=рифампин); изониазид; пиразинамид; амикацин; этионамид; этамбутол; стрептомицин; пара-аминосалициловая кислота; циклосерин; капреомицин; канамицин; тиацетазон; РА-824; хинолоны/фторхинолоны, такие как, например, моксифлоксацин, гагифлоксацин, офлоксацин, цiproфлоксацин, спарфлоксацин; макролиды, такие как, например, кларитромицин, клофазимин, амоксициллин с clavulanовой кислотой; рифамицины; рифабутин; рифапентин; соединения, раскрытые в WO 2004/011436.

Общая методика получения

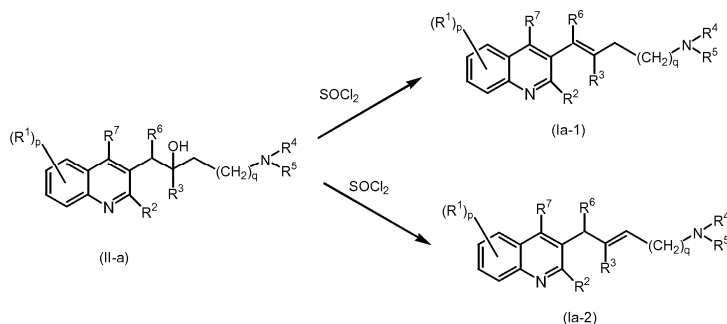
Соединения по изобретению могут, как правило, быть получены с помощью последовательности стадий, каждая из которых известна среднему специалисту.

Соединения формулы (Ia), где Q представляет собой радикал формулы (a-1), (a-2) или (a-3), указан-

ные соединения представлению формулой (Ia-1), (Ia-2), (Ia-3), могут быть получены путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (II-a) или (II-c) с подходящей кислотой, такой как, например, полифосфорная кислота.



Соединения формулы (Ia-1), (Ia-2) могут также быть получены путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (II-a) с SOCl_2 в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, пиридин, триэтиламин, диизопропиламин, диизопропилэтиламин.

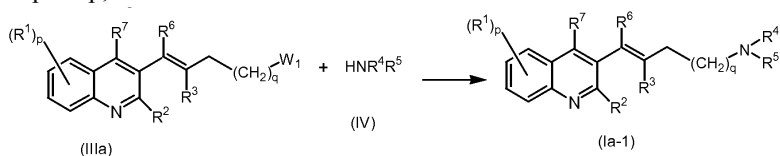


Реакция в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, полифосфорная кислота, является предпочтительной для получения соединений формулы (Ia-1). Реакция в присутствии SOCl_2 является предпочтительной для получения соединений формулы (Ia-2).

Вместо SOCl_2 также может быть использован диэтиламинсульфотрифторид или другие реагенты, которые хорошо известны среднему специалисту.

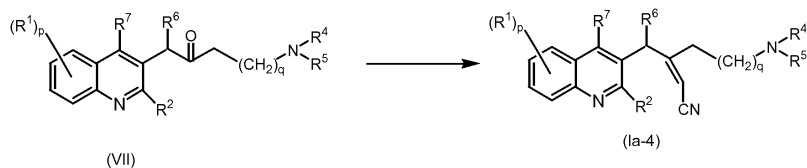
Как считают, средний специалист может установить подходящие значения температур, растворитель и продолжительность реакций, для того чтобы оптимизировать указанные выше реакции, в случае получения требуемого соединения.

Соединения формулы (Ia-1) могут также быть получены путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (IIIa), где W_1 представляет собой подходящую уходящую группу, такую как, например, группу галогена, например, хлора, с помощью промежуточного соединения формулы (IV) в присутствии подходящего основания, такого как, например, Na_2CO_3 , и подходящего растворителя, такого как, например, спирт, например, метанол.



Соединения формулы (Ia) где Q представляют собой радикал формулы (a-3) и где R^3 представляет

собой циано, указанные соединения, представленные формулой (Ia-4), могут быть получены путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (VII) с диэтилцианометилацетатом в присутствии гидроксида натрия и подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран.



Соединения формулы (Ia) могут, кроме того, быть получены путем превращения соединения формулы (Ia) друг в друга в соответствии с известной в технологии группой реакций перегруппировки.

Соединения формулы (Ia) могут быть преобразованы в соответствующие N-оксидные формы, следуя известной в технологии методике превращения трехвалентного атома азота в его N-оксидную форму. Указанная реакция N-оксидирования может, как правило, быть осуществлена путем взаимодействия исходного продукта формулы (Ia) с подходящим органическим или неорганическим пероксидом. Подходящие неорганические пероксиды включают, например, пероксид водорода, пероксиды щелочных металлов или щелочно-земельных металлов, например, пероксид натрия, пероксид калия; подходящие органические пероксиды могут включать пероксикислоты, такие как, например, бензолкарбонпероксоевая кислота или галогензамещенная бензолкарбонпероксоевая кислота, например, 3-хлорбензолкарбонпероксоевая кислота, пероксоалкановые кислоты, например, пероксоуксусная кислота, алкилгидропероксиды, например, трет-бутилгидропероксид. Подходящими растворителями являются, например, вода, низшие спирты, например, этанол и им подобные, гидрокарбонаты, например, толуол, кетоны, например, 2-бутанон, галогенированные углеводороды, например, дихлорметан, и смеси таких растворителей.

Соединения формулы (Ia) где R^1 представляет собой галоген, например, бром, могут быть преобразованы в соединения формулы (Ia), где R^1 представляет собой Het, путем взаимодействия с $Het-B(OH)_2$ в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, $Pd(OAc)_2$ или $Pd(PPh_3)_4$, в присутствии подходящего основания, такого как, например, K_3PO_4 или Na_2CO_3 , и подходящего растворителя, такого как, например, толуол или 1,2-диметоксиэтан (DME).

Подобным образом, соединения формулы (Ia), в которых R^1 представляет собой галоген, например, бром, могут быть преобразованы в соединения формулы (Ia), в которых R^1 представляет собой алкил, например, метил, путем обработки подходящим агентом алкилирования, таким как $CH_3B(OH)_2$ или $(CH_3)_4Sn$, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, $Pd(PPh_3)_4$, в подходящем растворителе, таком как, например, толуол или 1,2-диметоксиэтан (DME).

Соединения формулы (Ia), где R^1 представляет собой галоген, в особенности предпочтительно бром, могут быть преобразованы в соединения формулы (Ia), где R^1 представляет собой водород, путем взаимодействия с $HCOONH_4$ в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, палладий на угле, и в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, спирт, например, метанол. Аналогичные условия реакции могут быть использованы для превращения соединения формулы (Ia), где R^4 или R^5 представляет собой бензил, в соединения формулы (Ia), где R^4 или R^5 представляет собой водород.

Соединения формулы (Ia), где R^1 представляет собой галоген, в особенности предпочтительно бром, могут также быть преобразованы в соединения, где R^1 представляет собой формил, путем взаимодействия с N,N-диметилформамидом в присутствии $nBuLi$ и подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран. Указанные соединения могут затем дополнительно преобразованы в соединения формулы (Ia), где R^1 представляет собой $-CH_2-OH$, путем взаимодействия с подходящим агентом восстановления, таким как, например, $NaBH_4$, и в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, спирт, например, метанол и тетрагидрофуран.

Соединения формулы (Ia), где R^1 представляет собой C_{2-6} алкенил, могут быть получены путем взаимодействия соединения формулы (Ia), где R^1 представляет собой галоген, например, бром и им подобные, с трибутил(C_{2-6} алкенил) оловом, таким как, например, трибутил(винил)олово, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, $Pd(PPh_3)_4$, в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, N,N-диметилформамид. Данную реакцию предпочтительно проводят при повышенной температуре.

Соединения формулы (Ia) где R^1 представляет собой $R^{5a}R^{4a}N-$, могут быть получены из соединения формулы (Ia), где R^1 представляет собой галоген, например, бром и им подобные, путем взаимодействия с $R^{5a}R^{4a}NH$ в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, трис(дипензиденацетон)палладий, подходящего лиганда, такого как, например, 2-(ди-трет-бутилфосфино)бифенил, подходящего основания, такого как, например, трет-бутоксид натрия, и подходящего растворителя, такого как, например, толуол.

Соединения формулы (Ia), где R^1 представляет собой $-C=N-OR^{11}$, могут быть получены из соединения формулы (Ia), где R^1 представляет собой формил, путем взаимодействия с гидрохлоридом гидроксиламина или гидрохлоридом C_{1-6} алкоксиламина в присутствии подходящего растворителя, такого как,

например, пиридин.

Соединения формулы (Ia), где R^1 представляет собой $-CH_2-NH_2$, могут быть получены из соединения формулы (Ia), где R^1 представляет собой формил, путем восстановления в присутствии H_2 , подходящего катализатора, такого как, например, палладий на угле, и подходящего растворителя, такого как, например, NH_3 /спирт, например, NH_3 /метанол. Соединения формулы (Ia), где R^1 представляет собой $-CH_2-NH_2$, могут быть преобразованы в соединение формулы (Ia), где R^1 представляет собой $-CH_2-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$, путем взаимодействия с подходящим альдегидным или кетоновым реагентом, таким как, например, параформальдегид или формальдегид, в присутствии цианоборгидрида натрия, уксусной кислоты и подходящего растворителя, такого как, например ацетонитрил.

Соединения формулы (Ia), где R^1 представляет собой $R^{5a}R^{4a}N-CH_2-$, могут быть получены путем взаимодействия соединения формулы (Ia), где R^1 представляет собой формил, с подходящим реагентом формулы $R^{5a}R^{4a}N-N$ в присутствии подходящего агента восстановления, такого как, например, BH_3CN , подходящего растворителя, такого как, например, ацетонитрил и тетрагидрофуран, и подходящей кислоты, такой как, например, уксусная кислота.

Соединения формулы (Ia), где R^1 представляет собой амино, могут быть получены путем взаимодействия соединения формулы (Ia), где R^1 представляет собой карбоксил, с подходящим азидом, таким как, например, дифенилфосфорилазид (DPPA), и подходящим основанием, таким как, например, триэтиламин, в подходящем растворителе, таком как, например, толуол. Полученный продукт подвергают реакции по Куртису, и при введении триметилсилилэтанола формируется промежуточное карбаматное соединение. На следующей стадии это промежуточное соединение взаимодействует с бромидом тетрабутиламмония (ТВАВ) в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, чтобы получить аминопроизводное.

Соединения формулы (Ia), где R^1 представляет собой аминокарбонил, моно- или ди(алкил)аминокарбонил или $R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-$, могут быть получены путем взаимодействия соединения формулы (Ia), где R^1 представляет собой карбоксил, с подходящим амином, подходящим реагентом связывания, таким как, например, гидроксibenзотриазол, подходящим реагентом активирования, таким как, например, 1,1'-карбонилдиимидазол или N,N'-дициклогексилкарбодиимид или 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид, подходящим основанием, таким как, например, триэтиламин, и подходящим растворителем, таким как, например, тетрагидрофуран и хлористый метилен.

Соединения формулы (Ia), где R^1 представляет собой арилкарбонил, могут быть получены путем взаимодействия на первой стадии (a) соединения формулы (Ia), где R^1 представляет собой галоген, например, бром и им подобные, с подходящим ариальдегидом в присутствии $nBuLi$ и в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран. Данную реакцию предпочтительно проводят при пониженной температуре, такой как, например $-70^\circ C$. На следующей стадии (b) продукт, полученный на стадии (a), окисляют подходящими окислителями, таким как, например, оксид марганца, в присутствии подходящего растворителя, такого как, например хлористый метилен.

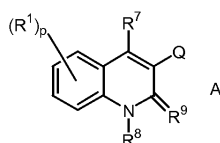
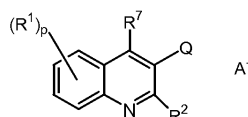
Соединения формулы (Ia), где R^4 и R^5 представляет собой остаток кольца, замещенный алкилкарбониллом, могут быть получены из соответствующего соединения, где остаток кольца является незамещенным путем взаимодействия с подходящим ацилхлоридом, например, ацетилхлоридом, в присутствии подходящего основания, такого как, например, триэтиламин, и подходящего растворителя, такого как, например, хлористый метилен.

Соединения формулы (Ia), где R^4 и R^5 представляют собой незамещенный остаток кольца, могут быть получены из соответствующего соединения, где остаток кольца замещен арилалкилом, путем взаимодействия с формиатом аммония в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, палладий на угле, и подходящего растворителя, такого как, например, спирт, например метанол.

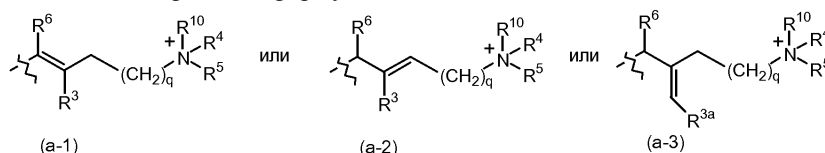
Соединения формулы (Ia), где R^6 представляет собой фенил, замещенный галогеном, могут быть преобразованы в соединение формулы (Ia), где R^6 представляет собой фенил, замещенный Net , путем взаимодействия с $Net-B(OH)_2$ в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, $Pd(PPh_3)_4$, в присутствии подходящего основания, такого как, например, Na_2CO_3 , и подходящего растворителя, такого как, например, толуол или 1,2-диметоксиэтан (DME), и спирта, например метанола.

Соединения формулы (Ia), где R^4 и R^5 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, чтобы образовать 1,1-диоксидтиоморфолинил, могут быть получены из соответствующего тиоморфолинового производного путем взаимодействия с подходящим органическим или неорганическим пероксидом. Подходящие неорганические пероксиды включают, например, пероксид водорода, пероксиды щелочно металла или щелочно-земельного металла, например, пероксид натрия, пероксид калия; подходящие органические пероксиды могут включать пероксикислоты, такие как, например, бензолкарбопероксоевая кислота или галоген, замещенный бензолкарбопероксоевой кислотой, например, 3-хлорбензолкарбопероксоевая кислота, пероксоалкановые кислоты, например, пероксоуксусная кислота, алкилгидропероксиды, например, трет-бутилгидропероксид. Подходящими растворителями являются, например, вода, низшие спирты, например, этанол и им подобные, гидрокарбоны, например, толуол, кетоны, например, 2-бутанон, галогенированные углеводороды, например, дихлорметан, и смеси таких растворителей.

Соединения формулы (Ia) могут также быть преобразованы в четвертичный амин путем взаимодействия с подходящим агентом кватернизации, таким как, например, необязательно замещенный C₁₋₆ алкилгалоид, арилC₁₋₆алкилгалоид, C₁₋₆алкилкарбонилгалоид, арилкарбонилгалоид, Het¹ C₁₋₆алкилгалоид или Het¹ карбонилгалоид, например, метилиодид или бензилиодид, в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, ацетон, где Het¹ представляет собой фуранил или тиенил, или бициклический гетероцикл, выбранный из бензофуранила или бензотиенила; каждый моноциклический и бициклический гетероцикл может необязательно быть замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый заместитель независимо выбран из группы галогена, C₁₋₆алкила и арила. Указанные четвертичные амины представлены с помощью указанной ниже формулы, где R¹⁰ представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆ алкилкарбонил, арилC₁₋₆алкил, арилкарбонил, Het¹ C₁₋₆алкил или Het¹ карбонил, и где A⁻ представляет собой фармацевтически приемлемый противоион, такой как, например, ион йода,



где Q представляет собой радикал формулы

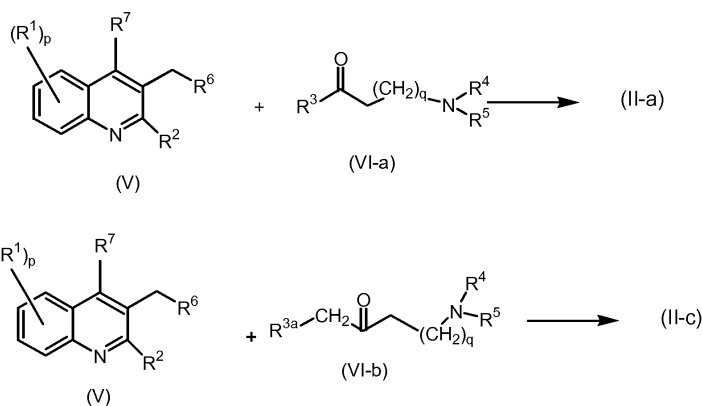


Очевидно, что в предшествующих и в последующих реакциях реакционные продукты могут быть выделены из реакционной среды и, при необходимости, в дальнейшем очищены в соответствии с методиками, как правило, известными в технологии, такие как экстрагирование, кристаллизация и хроматография. Очевидно, что реакционные продукты, которые существуют в более чем одной энантиомерной форме, могут быть выделены из их смесей путем известных методик, в особенности препаративной хроматографией, такой как препаративная HPLC, хиральной хроматографией. Индивидуальные диастереомеры или индивидуальные энантиомеры могут также быть получены с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии (SCF).

Исходные продукты и промежуточные соединения представляют собой соединения, которые являются или коммерчески доступными, или могут быть получены в соответствии с обычными реакционными методиками, как правило, известными в технологии. Например, промежуточные соединения формулы от (IIa) до (IId) могут быть получены в соответствии с методиками, описанными в WO 2004/011436, WO 2005/070924, WO 2005/070430 или WO 2005/075428, содержание которых включено в настоящее описание ссылкой.

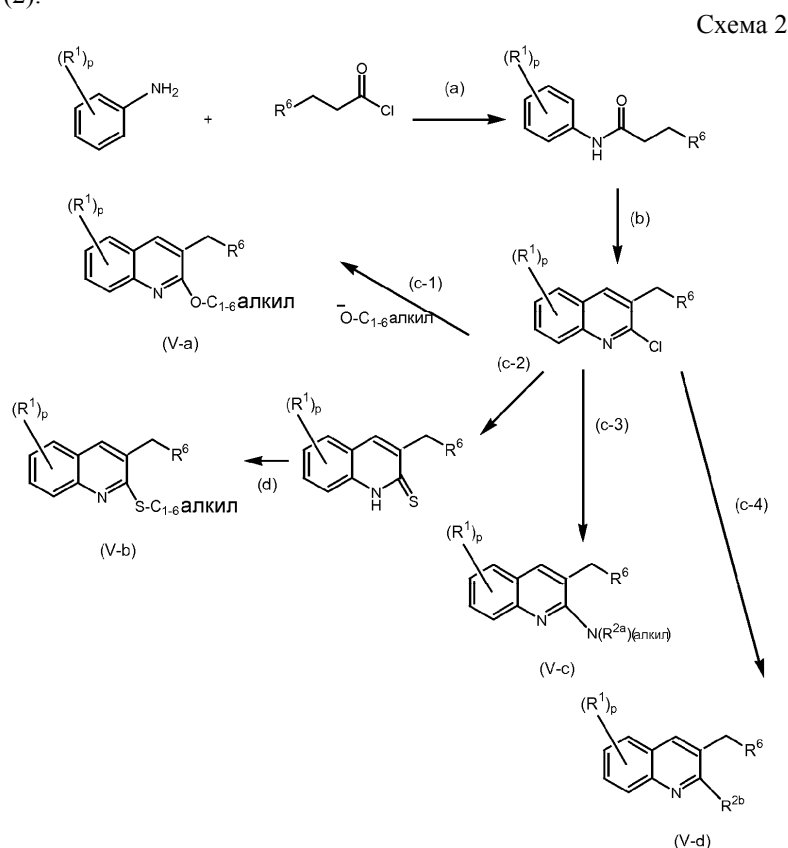
В особенности, промежуточные соединения формулы (IIa) и (IIc) могут быть получены путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (V) с промежуточным соединением формулы (VI-a) или (VI-b) в соответствии со следующей реакционной схемой (1).

Схема 1



используя nBuLi в смеси диизопропиламина и тетрагидрофурана, где все радикалы определены в формуле (Ia). Перемешивание может увеличить скорость реакции. Реакция может легко быть осуществлена в интервале температур между -20 и -70°C.

Промежуточные соединения формулы (V) могут быть получены в соответствии со следующей реакционной схемой (2).

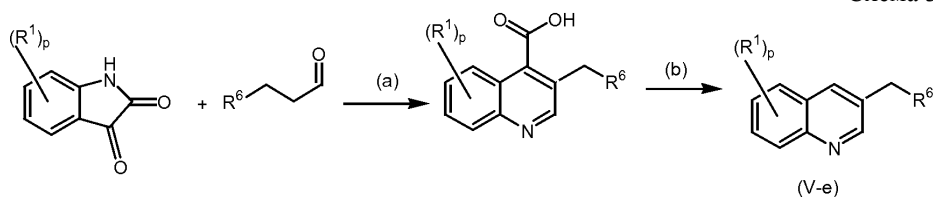


где все радикалы определены в формуле (Ia). Реакционная схема (2) включает стадию (a), в которой надлежащим образом замещенный анилин взаимодействует с подходящим ацилхлоридом, таким как, например, 3-фенилпропионилхлорид, 3-фторбензолпропионилхлорид или п-хлорбензолпропионилхлорид, в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин, и подходящего реакционно-инертного растворителя, такого как хлористый метилен или этилендихлорид. Реакция может легко быть осуществлена в интервале температур между комнатной температурой и температурой кипения. На следующей стадии (b) аддукт, полученный на стадии (a), взаимодействует с фосфорилхлоридом (POCl₃) в присутствии N,N-диметилформаида (формилирование по Вилсмейеру-Хааку (Vilsmeier-Haack) с последующей циклизацией). Реакция может легко быть осуществлена в интервале температур между комнатной температурой и температурой кипения. На следующей стадии (c-1) конкретная R²-группа, где R² представляет собой, например, радикал C₁₋₆ алкилокси, вводится путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии (b), с O-C₁₋₆алкилом в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, HO-C₁₋₆алкил. Промежуточное соединение, полученное на стадии (b), может также быть превращено в промежуточное соединение, где R² представляет собой, например, радикал C₁₋₆алкилтио, путем взаимодействия с S=C(NH₂)₂ в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, спирт, например, этанол, или смесь спирт/вода, необязательно в присутствии подходящего основания, такого как, например KOH, (см. стадию (c-2)) с последующим взаимодействием с C₁₋₆алкилом-I в присутствии подходящего основания, такого как, например K₂CO₃, и подходящего растворителя, такого как, например, 2-пропанон (см. стадию (d)). Промежуточное соединение, полученное на стадии (b), может также быть превращено в промежуточное соединение, где R² представляет собой -N(R^{2a}) (алкил), где R^{2a} представляет собой водород или алкил, путем взаимодействия с подходящей солью NH(R^{2a}) (алкила) в присутствии подходящего основания, такого как, например, карбоната калия, и подходящего растворителя, такого как, например, ацетонитрил (стадия (c-3)). Промежуточное соединение, полученное на стадии (b), может также быть превращено в промежуточное соединение, где R² представляет собой C₁₋₆алкилоксиC₁₋₆алкилокси, необязательно замещенный C₁₋₆ алкилокси, указанный R², представленный R^{2b}, путем взаимодействия с C₁₋₆алкилоксиC₁₋₆алкилОН, необязательно замещенный C₁₋₆алкилокси, в присутствии NaNH и подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран (стадия (c-4)).

Промежуточные соединения формулы (V), где R² и R⁷ представляют собой водород, указанные промежуточные соединения, представленные формулой (V-e), могут быть получены в соответствии со следующей реакционной схемой (3), где на первой стадии (a) замещенный индол-2,3-дион взаимодействует с необязательно замещенным 3-фенилпропиональдегидом в присутствии подходящего основания,

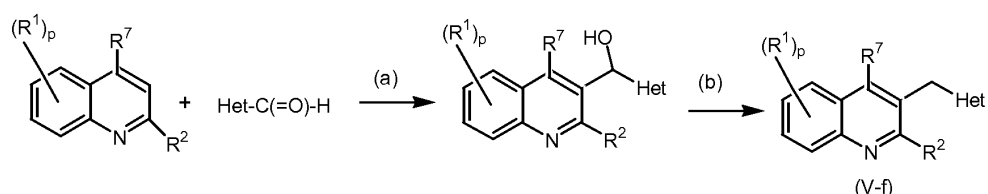
такого как гидроксид натрия (реакция Пфитзингера (Pfitzinger)), после которой соединение карбоновой кислоты декарбоксилируют на следующей стадии (b) при высокой температуре в присутствии подходящего реакционно-инертного растворителя, такого как дифениловый эфир.

Схема 3



Промежуточные соединения формулы (V), где R^6 представляет собой Het, указанные промежуточные соединения, представленные формулой (V-f), могут быть получены в соответствии со следующей реакционной схемой 3а.

Схема 3а

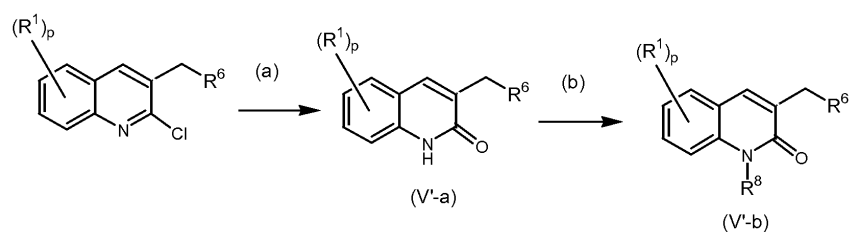


Реакционная схема (3а) включает стадию (а), на которой подходящий остаток хинолина взаимодействует с Het-C(=O)-H , используя $n\text{BuLi}$ в смеси с подходящим основанием, таким как, например, 2,2,6,6-тетраметилпиперидин и подходящим растворителем, таким как, например, тетрагидрофуран.

Перемешивание может увеличить скорость реакции. Реакция может легко быть осуществлена в интервале температур между -20 и -70°C . На следующей стадии (b) продукт, полученный на стадии (а), превращают в промежуточное соединение формулы (V-f) путем взаимодействия с подходящей кислотой, такой как, например, трифторуксусная кислота и триизопропилсилан, в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, хлористый метилен.

Промежуточные соединения формулы (V), в особенности (V'-a) или (V'-b), могут быть получены в соответствии со следующей реакционной схемой (4).

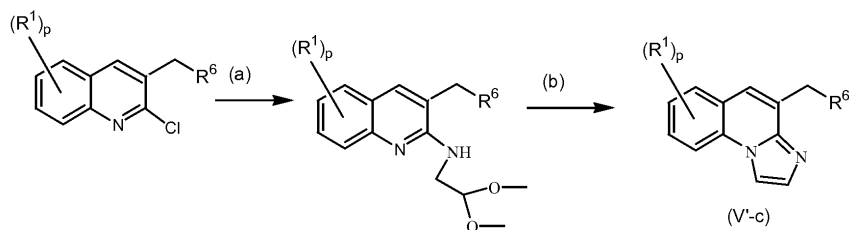
Схема 4



Реакционная схема (4) включает стадию (а), на которой остаток хинолина превращают в хинолиновый остаток путем взаимодействия с подходящей кислотой, такой как, например, соляная кислота. На следующей стадии (b) вводят R^8 заместитель путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии (а), с подходящим агентом алкилирования, таким как, например, алкилийодид, например, метилиодид, в присутствии подходящего основания, такого как, например, NaOH или хлорид бензилтриэтиламмония, подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран.

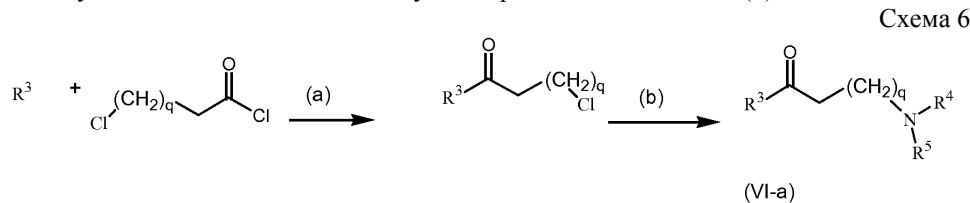
Промежуточные соединения формулы (V), где R^8 и R^9 взяты вместе, чтобы образовать радикал $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{}$, указанные промежуточные соединения, представленные формулой (V'-c), могут быть получены в соответствии со следующей реакционной схемой (5).

Схема 5



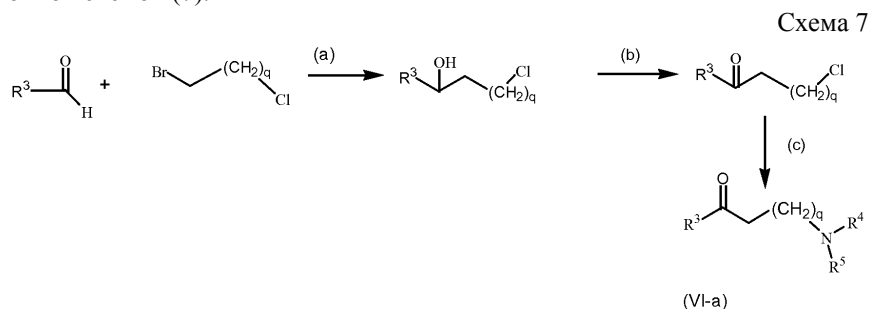
Реакционная схема (5) включает стадию (а), на которой промежуточное соединение взаимодействует с $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CH(OC}_3\text{H}_7)_2$. На следующей стадии (b) конденсированный имидазолильный остаток образуется путем взаимодействия с уксусной кислотой в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, ксилол.

Промежуточные соединения формулы (VI-a) представляют собой соединения, которые являются или коммерчески доступными, или могут быть получены в соответствии с обычными реакционными методиками, как правило, известными в технологии. Например, промежуточные соединения формулы (VI-a) могут быть получены в соответствии со следующей реакционной схемой (6).



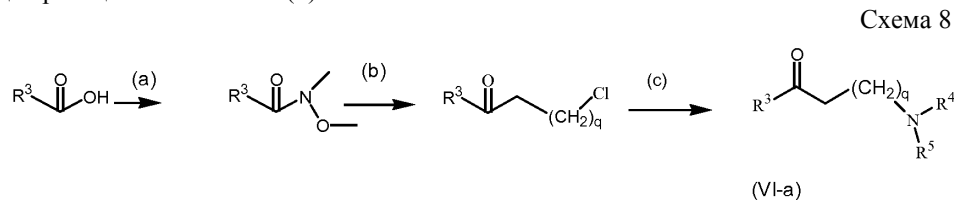
Реакционная схема (6) включает стадию (a), на которой R^3 , в особенности надлежащим образом замещенный арил, более предпочтительно надлежащим образом замещенный фенил, взаимодействует по реакции Фриделя-Крафтса с подходящим ацилхлоридом, таким как 3-хлорпропионилхлорид или 4-хлорбутирилхлорид, в присутствии подходящей кислоты Льюиса, такой как, например, $AlCl_3$, $FeCl_3$, $SnCl_4$, $TiCl_4$ или $ZnCl_2$, и подходящего реакционно-инертного растворителя, такого как хлористый метилен или этилендихлорид. Реакция может легко быть осуществлена в интервале температур между комнатной температурой и температурой кипения. На следующей стадии (b) аминогруппу ($-NR^4R^5$) вводят путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии (a), с первичным или вторичным амином (HNR^4R^5).

Промежуточные соединения формулы (VI-a) могут также быть получены в соответствии со следующей реакционной схемой (7).



Реакционная схема (7) включает стадию (a), на которой $R^3-C(=O)-H$, например, надлежащим образом замещенный арилкарбоксияльдегид, более предпочтительно надлежащим образом замещенный фенил или нафтилкарбоксияльдегид, взаимодействует с подходящим промежуточным соединением, таким как, например, 1-бром-4-хлорбутан, в присутствии реагента Гриньяра и подходящего растворителя, такого как, например, диэтиловый эфир, тетрагидрофуран. Реакция может легко быть осуществлена при пониженной температуре, например $5^\circ C$. На следующей стадии (b) окисление проводят в присутствии реагента Джонса в подходящем растворителе, таком как, например, ацетон. На следующей стадии (c) аминогруппу ($-NR^4R^5$) вводят путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии (b), с первичным или вторичным амином HNR^4R^5 в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, ацетонитрил, и подходящего основания, такого как, например, K_2CO_3 .

Альтернативно промежуточные соединения формулы (VI-a) могут быть получены в соответствии со следующей реакционной схемой (8).

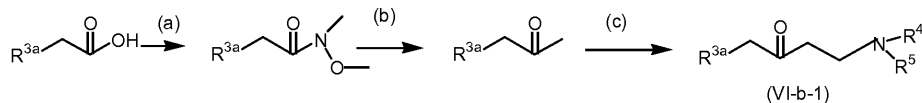


Реакционная схема (8) включает стадию (a), на которой, например, подходящая кислота взаимодействует с $NH(CH_3)_2$ (OCH_3) в присутствии 1,1'-карбонилдиимдазола и подходящего растворителя, такого как, например, CH_2Cl_2 . На следующей стадии (b) продукт, полученный на стадии (a), взаимодействует с подходящими реагентами Гриньяра, например, 4-хлорбутилмагнийбромидом, в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран. На следующей стадии (c) аминогруппу ($-NR^4R^5$) вводят путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии (b), с первичным или вторичным амином HNR^4R^5 в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, ацетонитрил, и подходящего основания, такого как, например, K_2CO_3 .

Промежуточные соединения формулы (VI-b) представляют собой соединения, которые являются или коммерчески доступными, или могут быть получены в соответствии с обычными реакционными методиками, как правило, известными в технологии. Например, промежуточные соединения формулы (VI-b), где q

имеет значение 1, указанные промежуточные соединения, представленные формулой (VI-b-1), могут быть получены в соответствии со следующей реакционной схемой (9).

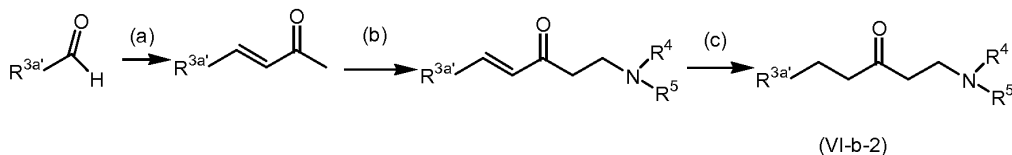
Схема 9



Реакционная схема (9) включает стадию (a), на которой, например, подходящая кислота взаимодействует с $\text{NH}(\text{CH}_3)$ (OCH_3) в присутствии 1,1'-карбонилдимидазола и подходящего растворителя, такого как, например CH_2Cl_2 . На следующей стадии (b) продукт, полученный на стадии (a), взаимодействует с реагентами Гриньяра CH_3MgCl в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран. На следующей стадии (c) аминогруппу ($-\text{NR}^4\text{R}^5$) вводят путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии (b), с первичным или вторичным амином HNR^4R^5 в присутствии $\text{CH}_2(=\text{O})$, подходящей кислоты, такой как, например, соляная кислота и ей подобные, и подходящего растворителя, такого как, например, спирт, например этанол.

Промежуточные соединения формулы (VI-b), где $\text{R}^{3a}\text{-CH}_2\text{-}$ представляет собой $\text{R}^{3a'}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ (который является возможным для таких промежуточных соединений формулы (VI-b), где R^{3a} представляет собой алкил, арилалкил, арил-О-алкил или арилалкил-О-алкил, и $\text{R}^{3a'}$ является тем же самым как R^{3a} , но на 1 атом углерода меньше в алкильной цепи, присоединенной к CH_2), и где q имеет значение 1, указанные промежуточные соединения, представленные формулой (VI-b-2), могут быть получены в соответствии со следующей реакционной схемой (10).

Схема 10



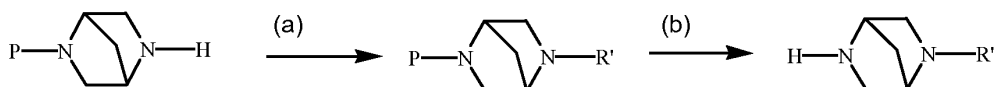
Реакционная схема 10 включает стадию (a), где подходящий альдегид взаимодействует с ацетоном в присутствии подходящего основания, такого как, например, гидроксид натрия. На следующей стадии (b) продукт, полученный на стадии (a), взаимодействует с первичным или вторичным амином HNR^4R^5 в присутствии $\text{CH}_2(=\text{O})$, подходящей кислоты, такой как, например, соляная кислота и ей подобные, и подходящего растворителя, такого как, например, спирт, например, этанол. На следующей стадии (c) продукт, полученный на стадии (b) гидрируют (H_2) в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, палладий на угле, и подходящего растворителя, такого как, например, вода и спирт, например этанол.

Промежуточные соединения формулы (IV), где R^3 представляет собой галогензамещенный фенил, могут быть преобразованы в промежуточные соединения формулы (IV), где R^3 представляет собой фенил, замещенный арилом, путем взаимодействия с арилбороновой кислотой в присутствии подходящего основания, такого как, например, фосфат калия, подходящего катализатора, такого как, например, ацетат палладия, и подходящего лиганда, такого как, например, 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил, в подходящем растворителе, таком как, например, толуол.

Промежуточные соединения формулы (IV), где R^3 представляет собой галогензамещенный фенил, могут также быть преобразованы в промежуточные соединения формулы (IV), где R^3 представляет собой фенил, замещенный C_{2-6} алкенилом, необязательно замещенный фенилом, путем взаимодействия с подходящим C_{2-6} алкеном, таким как, например, стирол, в присутствии подходящего основания, такого как, например, триэтиламин, подходящего катализатора, такого как, например, ацетат палладия, и подходящего лиганда, такого как, например, три-о-толилфосфин, в подходящем растворителе, таком как, например, ДМФА.

В случаях с указанными выше реакционными схемами, подходящий амин HNR^4R^5 представляет собой замещенный 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептил, указанный амин может быть получен в соответствии со следующей реакционной схемой (11).

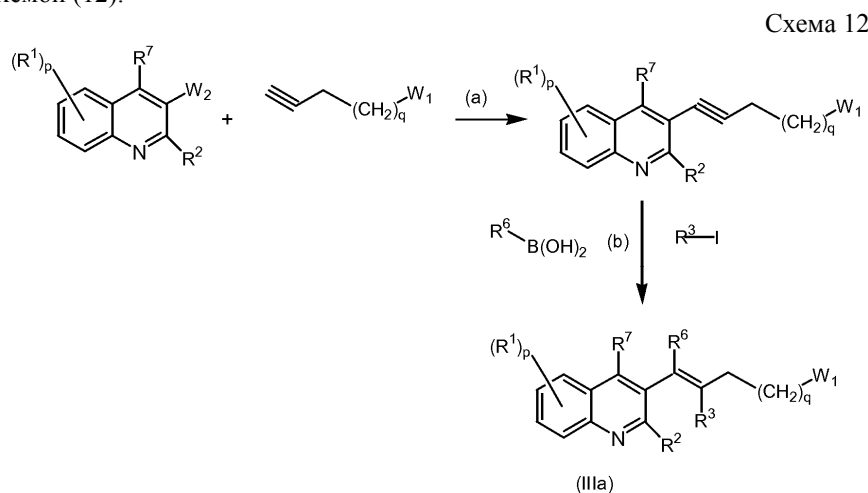
Схема 11



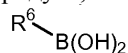
Реакционная схема (11) включает стадию взаимодействия надлежащим образом защищенного 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептила, где P представляет собой, например, трет-бутилоксикарбонил, с подходящими реагентами формулы $\text{W-R}'$, где W представляет собой подходящую уходящую группу, такую как, например, галоген, например, бром и подобные, и где R' представляет собой заместитель, введенный в присутствии подходящего основания, такого как, например, K_2CO_3 , NaHCO_3 или триэтиламин, подходящую фазу реагент передачи, такого как, например, хлорид тетра-н-бутиламмония, подходящего раство-

рителя, такого как, например, ацетонитрил, и необязательно KI для повышения скорости реакции. На следующей стадии (b) защитную группу удаляют путем взаимодействия с подходящей кислотой, такой как, например, трифторуксусная кислота, в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, хлористый метилен.

Промежуточные соединения формулы (III-a) могут быть получены в соответствии со следующей реакционной схемой (12).

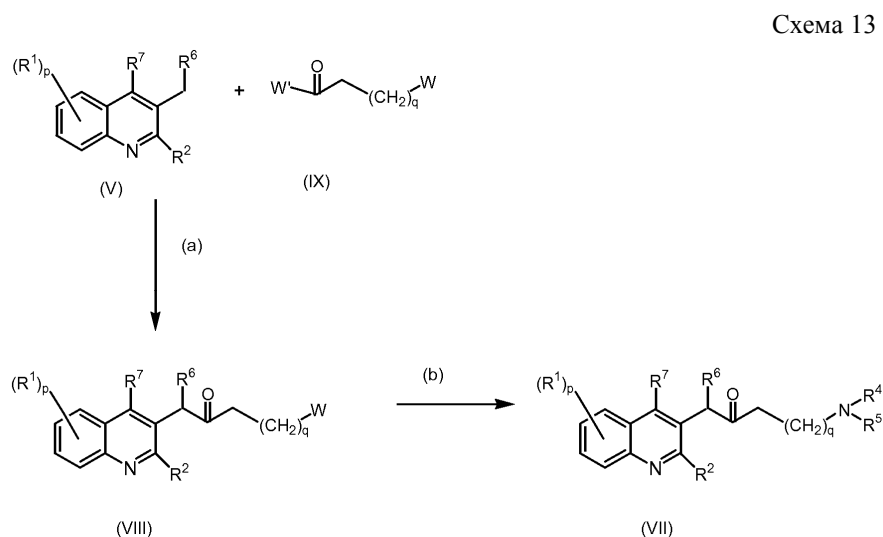


Реакционная схема (12) включает стадию (a), где подходящее производное хинолина, где W_2 представляет собой подходящую уходящую группу, такую как, например, галоген, например, бром, взаимодействует с подходящим алкиновым производным, где W_1 представляет собой подходящую уходящую группу, такую как, например, галоген, например, хлор, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, $PdCl_2(PhCN)_2$, подходящего лиганда, такого как, например, X-PHOS, подходящего основания, такого как, например, CS_2CO_3 , и подходящего растворителя, такого как, например, N,N-диметилформамид. На следующей стадии (b) продукт, полученный на стадии (a), взаимодействует с



в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, $PdCl_2(PhCN)_2$, подходящего основания, такого как, например, $KHCO_3$, и подходящего растворителя, такого как, например, 1-метил-2-пирролидинон и вода.

Промежуточные соединения формулы (VII) могут быть получены в соответствии с реакционной схемой 13.



На реакционной схеме 13 на стадии (a) промежуточные соединения формулы (V) взаимодействуют с промежуточным соединением формулы (IX), где W' представляет собой подходящую уходящую группу, такую как, например, 1H-бензотриазол, а W представляет собой подходящую уходящую группу, такую как, например, галоген, например, хлор, в присутствии $nBuLi$, подходящего основания, такого как, например, N-(1-метилэтил)-2-пропанамин, и подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран. Реакция может легко быть осуществлена в интервале температур между -20 и $-70^\circ C$. На следующей стадии (b) полученное промежуточное соединение формулы (VIII) взаимодействует с первичным или вторичным амином HNR^4R^5 в присутствии подходящего основания, такого как, например, кар-

бонат калия, и подходящего растворителя, такого как, например, ацетонитрил.

Следующие примеры иллюстрируют настоящее изобретение без его ограничения.

Экспериментальная часть

Для некоторых соединений или промежуточных соединений в этом отношении не была экспериментально определена абсолютная стереохимическая конфигурация стереогенного атома(ов) углерода или конфигурация при двойной связи. В этих случаях стереохимическую изомерную форму, которую выделяют первой, определяют как "А", и вторую как "В", без дальнейшей ссылки на фактическую стереохимическую конфигурацию. Однако указанные "А" и "В" изомерные формы могут быть однозначно охарактеризованы средним специалистом, используя известные в технологии способы, такие как, например, дифракция рентгеновских лучей или ЯМР. Это, как полагают, находится в пределах знания среднего специалиста, чтобы признать, что самый соответствующий метод определяет фактическую стереохимическую конфигурацию. В случае, если "А" и "В" представляют собой стереоизомерные смеси, в специфических смесях энантиомеров, они могут быть затем разделены, посредством чего соответствующие первые выделенные фракции определяют как "А1", соответственно "В1", и вторые как "А2", соответственно "В2", без дальнейшей ссылки на фактическую стереохимическую конфигурацию. Однако указанные "А1", "А2" и "В1", "В2" изомерные формы, в частности "А1", "А2" и "В1", "В2" энантиомерные формы, могут быть однозначно охарактеризованы средним специалистом, используя известные в технологии способы, такие как, например, дифракция рентгеновских лучей. Например, промежуточные соединения формул (II-a), (II-b), (II-c) или (II-d) обозначены как конкретный диастереоизомер (в основном не содержащий другого диастереоизомера(ов)). В случае если в указанных промежуточных соединениях формул (II-a), (II-b), (II-c) или (II-d) имеются два хиральных центра, это означает, что промежуточное соединение представляет собой смесь, в особенности рацемическую смесь (R,S) и (S,R) энантиомеров или рацемическую смесь (R,R) и (S,S) энантиомера. В дальнейшем смеси двух энантиомеров обозначены как диастереоизомер А или В. Обозначена ли смесь как А или В, зависит от того, выделена ли она первой в методике синтеза (то есть А) или второй (то есть В). Когда указанное промежуточное соединение обозначено как специфический энантиомер (в основном не содержащий других энантиомеров), это означает, что промежуточное соединение представляет собой (R,S), (S,R), (R,R) или (S,S) энантиомер. В дальнейшем указанные специфические энантиомеры обозначают как А1, А2, В1 или В2. Обозначен ли энантиомер как А1, А2, В1 или В2, зависит от того, выделен ли он первым или вторым (1 или 2) в методике синтеза и выделен ли он из А (А1, А2) или В (В1, В2) диастереоизомера.

В некоторых случаях, когда промежуточное соединение, обозначенное как специфический диастереоизомер или энантиомер, преобразуют в другое промежуточное соединение, последнее может унаследовать обозначение от прежнего для диастереоизомера (А или В) или энантиомера (А1, А2, В1, В2). Всякий раз, когда это применяется, это также относится к конечному соединению.

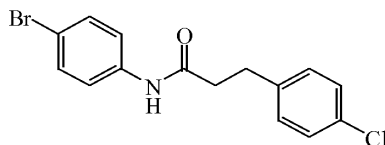
В дальнейшем, "DMF" определяют как N,N-диметилформамид, "THF" определяют как тетрагидрофуран, "DIPE" определяют как диизопропиловый эфир, "DCM" определяют как дихлорметан, "PPA" определяют как полифосфорную кислоту.

Экспериментальная часть

А. Получение промежуточных соединений.

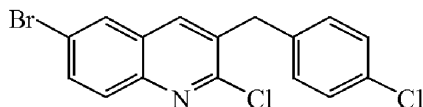
Пример А1.

а) Получение промежуточного соединения 1.



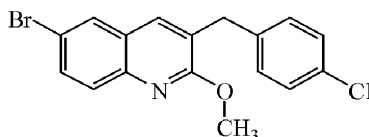
4-Хлорбензолпропаноилхлорид (0,466 моль) медленно добавляют при температуре 5°C к раствору 4-бромбензоламина (0,388 моль) в Et₃N (70 мл) и CH₂Cl₂ (700 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение часа. Добавляют H₂O. Осадок отфильтровывают, промывают H₂O и сушат. Остаток перекристаллизовывают из диэтилового эфира. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 110 г промежуточного соединения 1 (83%) (темп. плав. 194°C).

б) Получение промежуточного соединения 2.



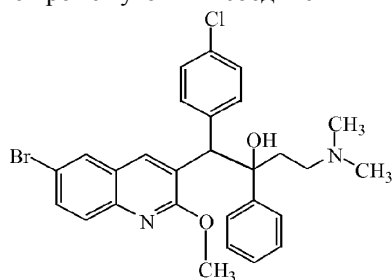
POCl₃ (192,6 мл) медленно добавляют при температуре 5°C к ДМФА (35,4 мл). Промежуточное соединение 1 (получают в соответствии с методикой, приведенной на стадии А1.а) (0,296 моль). Смесь перемешивают при температуре 80°C в течение 12 часов, выливают медленно на лед и экстрагируют CH₂Cl₂. Органический слой отделяют, сушат (MgSO₄), фильтруют и растворитель упаривают. Продукт используют без дополнительной очистки. Выход: 150 г промежуточного соединения 2.

с) Получение промежуточного соединения 3.



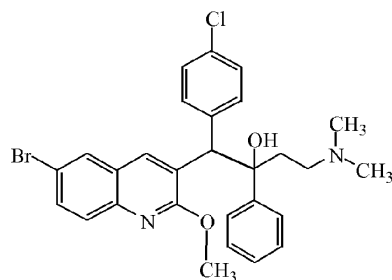
Смесь промежуточного соединения 2 (получают в соответствии с методикой, приведенной на стадии A1.b) (0,409 моль) в CH_3ONa (300 мл) и CH_3OH (300 мл) перемешивают и нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 15 ч. Смесь выливают на лед и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель упаривают. Остаток (150 г) очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (элюент: смесь циклогексан/ CH_2Cl_2 90/10; 35-70 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель упаривают. Остаток кристаллизуют из диэтилового эфира. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 27 г промежуточного соединения 3 (18%) (темп. плав. 100°C).

d) Получение промежуточных соединений 4 и 39.



dia A

Промежуточное соединение 4



dia B

Промежуточное соединение 39

$n\text{BuLi}$ 1,6M (0,061 моль) медленно добавляют при температуре -20°C к раствору N-(1-метилэтил)-2-пропанамина (0,061 моль) в ТГФ (85 мл). Смесь перемешивают при температуре -20°C в течение 30 мин и затем охлаждают до температуры -70°C . Медленно добавляют раствор промежуточного соединения 3 (получают в соответствии с методикой, приведенной на стадии A1.c) (0,055 моль) в ТГФ (200 мл). Смесь перемешивают при температуре -70°C в течение 30 мин. Добавляют раствор 3-(диметиламино)-1-фенил-1-пропанола (0,066 моль) в ТГФ (120 мл). Смесь перемешивают при температуре -70°C в течение часа, затем гидролизуют при температуре -30°C с помощью воды со льдом и экстрагируют EtOAc . Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель упаривают.

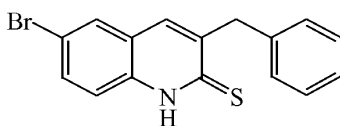
Остаток (31 г) очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99,5/0,5/0,05; 20-40 мкм). Три чистые фракции собирают и их растворители упаривают. Выход: 6,5 г фракции 1, 2,4 г фракции 2 и 2,4 г фракции 3. Фракцию 1 и фракцию 2 (фракция 3 представляет собой смесь) кристаллизуют из диэтилового эфира. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 5,19 г промежуточного соединения 4 (диастереомер А) (17%) и 1,8 г промежуточного соединения 39 (диастереомер В) (6%).

Следующие промежуточные соединения получают в соответствии с предыдущей методикой и очищают, как показано.

Промежуточные соединения 40 и 41	Остаток (4,7 г) очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 92/8/0,2; 15-40 мкм). Две фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: 0,45 г фракции 1 и 0,4 г фракции 2. Фракцию 1 и фракцию 2 кристаллизуют из DIPE. Остаток отфильтровывают и сушат. Выход: 0,367 г промежуточного соединения 40 (диастереомер А) (темп. плав. 160°C) и 0,298 г промежуточного соединения 41 (диастереомер В) (темп. плав. 194°C).	<p>dia A Промежуточное соединение 40</p> <p>dia B Промежуточное соединение 41</p>
----------------------------------	--	---

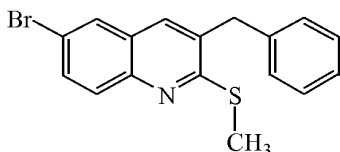
Пример А2.

а) Получение промежуточного соединения 5.



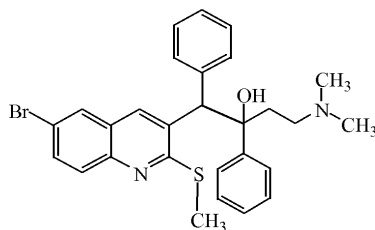
Смесь 6-бром-2-хлор-3-(фенилметил)-хинолина (получают в соответствии с методиками, приведенными в WO 2005/070924, содержание которого включено в настоящее описание ссылкой) (0,045 моль) и тиомочевины (0,05 моль) в этаноле (150 мл) перемешивают и нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 8 ч и затем доводят до комнатной температуры. Добавляют раствор КОН (0,068 моль) в H₂O (15 мл). Смесь перемешивают и нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение часа и выливают на лед. Осадок отфильтровывают, промывают H₂O и сушат. Выход: 11 г промежуточного соединения 5 (74%).

б) Получение промежуточного соединения 6.

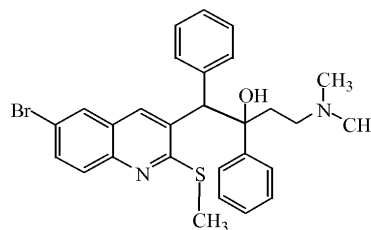


CH₃I (0,037 моль) медленно добавляют при комнатной температуре к смеси промежуточного соединения 5 (получают в соответствии с методикой, приведенной на стадии А2.а) (0,033 моль) и K₂CO₃ (0,037 моль) в 2-пропаноне (150 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 8 часов, выливают в H₂O и экстрагируют CH₂Cl₂. Органический слой отделяют, сушат (MgSO₄), фильтруют и растворитель упаривают. Выход: 11,2 г первой фракции (97%). Часть указанной фракции (2 г) кристаллизуют из диэтилового эфира. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 1,45 г промежуточного соединения 6 (70%) (темп. плав. 88°C).

с) Получение промежуточных соединений 7 и 8.



А
Промежуточное соединение 7

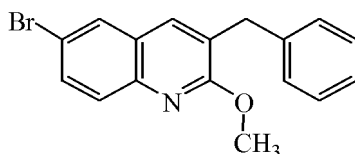


В
Промежуточное соединение 8

nBuLi 1,6М в гексане (0,027 моль) медленно добавляют при температуре -20°C к раствору N-(1-метилэтил)-2-пропанамина (0,027 моль) в ТГФ (40 мл). Смесь охлаждают вновь до температуры -70°C. Медленно добавляют раствор промежуточного соединения 6 (0,024 моль) в ТГФ (100 мл). Смесь перемешивают при температуре -70°C в течение 30 мин. Медленно добавляют раствор 3-(диметиламино)-1-фенил-1-пропана (0,029 моль) в ТГФ (60 мл). Смесь перемешивают при температуре -70°C в течение 2 часов, гидролизуют при температуре -20°C с помощью воды со льдом и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, сушат (MgSO₄), фильтруют и растворитель упаривают. Остаток (13,2 г) очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (элюент: CH₂Cl₂/CH₃ОН/NH₄ОН 99,25/0,75/0,1; 20-45 мкм). Две чистые фракции собирают и их растворители упаривают. Фракцию 1 кристаллизуют из диэтилового эфира. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 1 г промежуточного соединения 7 (8%) (темп. плав. 208°C). Фракцию 2 кристаллизуют из диэтилового эфира и DIPE. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 1,75 г промежуточного соединения 8 (13%) (темп. плав. 196°C).

Пример А3.

а) Получение промежуточного соединения 9.

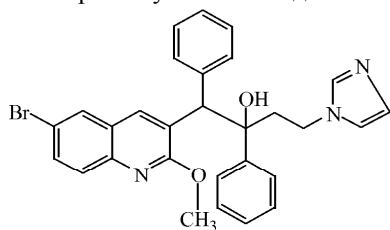


Смесь 6-бром-2-хлор-3-(фенилметил)-хинолина (получают в соответствии с методиками, приведенными в WO 2005/070924, содержание которого включено в настоящее описание ссылкой) (0,233 моль) в CH₃ONa 30% в CH₃ОН (222,32 мл) и CH₃ОН (776 мл) перемешивают и нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение ночи, затем выливают на лед и экстрагируют CH₂Cl₂. Органи-

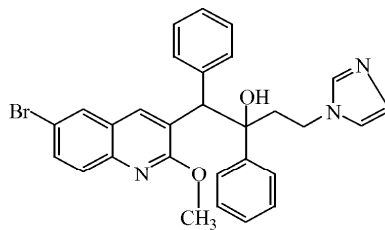
ческий слой отделяют, сушат ($MgSO_4$), фильтруют и растворитель упаривают. Остаток очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (элюент:

CH_2Cl_2 /циклогексан 20/80 и затем 100/0; 20-45 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: 25 г промежуточного соединения 9 (33%).

b1) Получение промежуточных соединений 10 и 11.



dia A
Промежуточное соединение 10

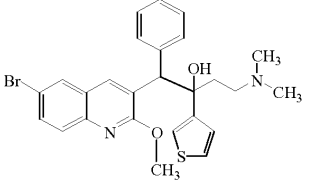
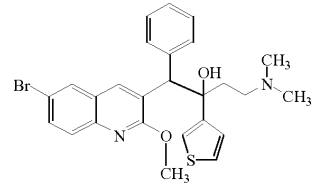
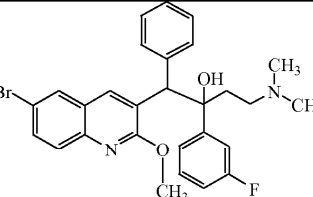
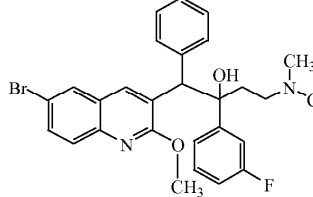


dia B
Промежуточное соединение 11

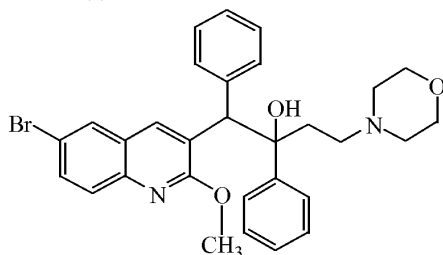
$nBuLi$ 1,6 M в гексане (0,04 моль) медленно добавляют при температуре $-20^\circ C$ к раствору N-(1-метилэтил)-2-пропанамина (0,04 моль) в ТГФ (60 мл). Смесь перемешивают при температуре $-20^\circ C$ в течение 15 мин и затем охлаждают до температуры $-60^\circ C$. Медленно добавляют раствор промежуточного соединения 9 (получают в соответствии с методикой, приведенной на стадии А3.а) (0,037 моль) в ТГФ (120 мл). Смесь перемешивают при температуре $-60^\circ C$ в течение 30 мин. Добавляют раствор 3-(1H-имидазол-1-ил)-1-фенил-1-пропанола (0,044 моль) в ТГФ (90 мл). Смесь перемешивают при температуре $-60^\circ C$ в течение часа, затем гидролизуют при температуре $-30^\circ C$ с помощью воды со льдом и экстрагируют $EtOAc$. Органический слой отделяют, сушат ($MgSO_4$), фильтруют и растворитель упаривают.

Остаток (31 г) очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (элюент: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 98/2/0,1; 20-45 мкм). Две чистые фракции собирают и их растворители упаривают. Выход: 1,2 г фракции 1 и 1,9 г фракции 2. Фракцию 1 кристаллизуют из диэтилового эфира. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 1,05 г промежуточного соединения 10 (6%) (темп. плав. $216^\circ C$). Фракцию 2 кристаллизуют из 2-пропанола и диэтилового эфира. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 1,64 г промежуточного соединения 11 (8,5%) (темп. плав. $230^\circ C$).

Следующие промежуточные соединения получают в соответствии с предыдущей методикой и очищают, как показано.

Промежуточные соединения 42 и 43	Остаток (20 г) очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (элюент: CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH/NH ₄ OH 99/1/0,1; 15-40 мкм). Две чистые фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: 1,7 г фракции 1 и 3,8 г фракции 2. Фракцию 1 кристаллизуют из DIPE. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 1,1 г промежуточного соединения 42 (6%). Фракцию 2 кристаллизуют из диэтилового эфира. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 2,2 г промежуточного соединения 43 (12%).	 <p style="text-align: center;">diaA Промежуточное соединение 42</p>  <p style="text-align: center;">diaB Промежуточное соединение 43</p>
Промежуточные соединения 44 и 45	Остаток (20 г) очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (элюент: CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH/NH ₄ OH 99,5/0,5/0,1; 15-40 мкм). Три чистые фракции собирают и их растворитель упаривают. Выход: 2,8 г фракции 1, 3,4 г фракции 2 и 2,7 г фракции 3. Фракцию 1 и фракцию 2 кристаллизуют из DIPE. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 1,45 г промежуточного соединения 44 (7%) и 1,55 г промежуточного соединения 45 (8%).	 <p style="text-align: center;">diaA Промежуточное соединение 44</p>  <p style="text-align: center;">diaB Промежуточное соединение 45</p>

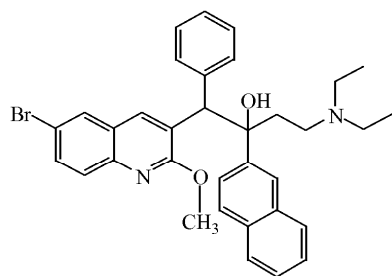
b2) Получение промежуточного соединения 12.



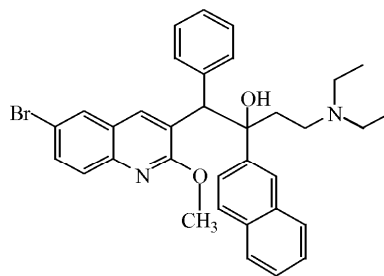
dia A+ dia B: 60/40

nBuLi 1,6 M (0,007 моль) в гексане добавляют по каплям при температуре -20°C к раствору N-(1-метилэтил)-2-пропанамина (0,0069 моль) в ТГФ (10 мл) в токе N₂. Смесь перемешивают при температуре 80°C в течение 20 мин, затем охлаждают до температуры -70°C. Добавляют раствор промежуточного соединения 9 (получают в соответствии с методикой, приведенной на стадии А3.а) (0,006 моль) в ТГФ (10 мл). Смесь перемешивают при температуре -70°C в течение 2 ч. Добавляют раствор 3-(4-морфолинил)-1-фенил-1-пропанола (0,0091 моль) в ТГФ (10 мл). Смесь перемешивают при температуре -70°C в течение 2 ч, затем доводят до температуры -30°C, выливают в H₂O при температуре 0°C и экстрагируют CH₂Cl₂. Органический слой отделяют, сушат (MgSO₄), фильтруют и растворитель упаривают. Остаток (4,1 г) очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (элюент: CH₂Cl₂ 100; 15-40 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: 0,9 г промежуточного соединения 12 (27%).

b3) Получение промежуточных соединений 17 и 18.



dia A
Промежуточное соединение 17

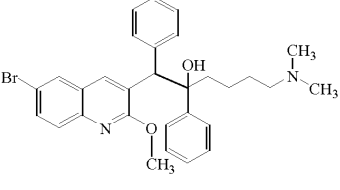
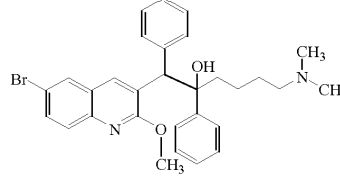


dia B
Промежуточное соединение 18

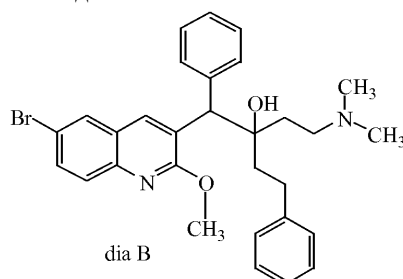
nBuLi 1,6 М (0,008 моль) в гексане добавляют по каплям при температуре -20°C к раствору N-(1-метилэтил)-2-пропанамина (0,008 моль) в ТГФ (16 мл) в токе N_2 . Смесь перемешивают при температуре -20°C в течение 20 мин, затем охлаждают до температуры -70°C . Добавляют раствор промежуточного соединения 9 (получают в соответствии с методикой, приведенной на стадии А3.а) (0,0067 моль) в ТГФ (25 мл). Смесь перемешивают в течение часа и 30 мин. Добавляют раствор 3-(диэтиламино)-1-(2-нафталенил)-1-пропанола (0,008 моль) в ТГФ (25 мл). Смесь перемешивают при температуре -70°C в течение 3 ч, затем выливают на лед при температуре -30°C и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель упаривают.

Остаток очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,1; 15-40 мкм). Две фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: 1,8 г фракции 1 и 0,5 г фракции 2. Обе фракции очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (элюент: смесь циклогексан/EtOAc 70/30; 15-40 мкм). Две фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: 0,47 г фракции А и 0,43 г фракции В. Обе фракции кристаллизуют из DИPE/диэтиловый эфир. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,32 г промежуточного соединения 17 (8,2%) (тем. плав.: 134°C) и 0,23 г промежуточного соединения 18 (5%) (тем. плав.: 184°C).

Следующие промежуточные соединения получают в соответствии с предыдущей методикой и очищают, как показано.

<p>Промежуточные соединения 46 и 47</p>	<p>Остаток (6 г) очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 94/6/0,2; 15-40 мкм). Две фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: 1,25 г промежуточного соединения 46 (26%) и 0,9 г промежуточного соединения 47 (19%).</p>	 <p>dia A Промежуточное соединение 46</p>  <p>dia B Промежуточное соединение 47</p>
---	--	---

b4) Получение промежуточного соединения 19.



dia B

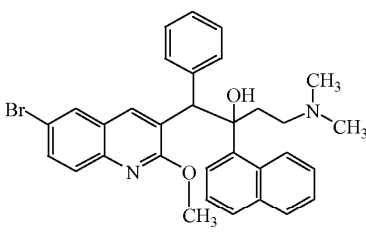
nBuLi 1,6 М (0,01 моль) в гексане добавляют по каплям при температуре -20°C к раствору N-(1-метилэтил)-2-пропанамина (0,01 моль) в ТГФ (15 мл) в токе N_2 . Смесь перемешивают при температуре -20°C в течение 15 мин, затем охлаждают до температуры -70°C . Добавляют по каплям раствор промежу-

точного соединения 9 (получают в соответствии с методикой, приведенной на стадии А3.а) (0,0009 моль) в ТГФ (30 мл). Смесь перемешивают при температуре -70°C в течение 30 минут. Добавляют раствор 1-(диметиламино)-5-фенил-3-пентанона (0,0128 моль) в ТГФ (15 мл). Смесь перемешивают при температуре -70°C в течение 2 ч, выливают при температуре -30°C на лед и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель упаривают.

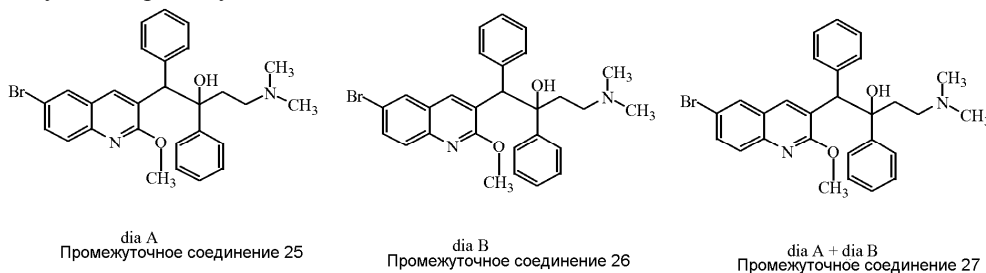
Остаток (5,5 г) очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2; 15-40 мкм). Три фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: 0,8 г фракции 1, 0,65 г фракции 2 и 0,216 г фракции 3.

Фракцию 3 кристаллизуют из петролейного эфира. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,136 г промежуточного соединения 19 (5%).

Следующие промежуточные соединения получают в соответствии с предыдущей методикой.

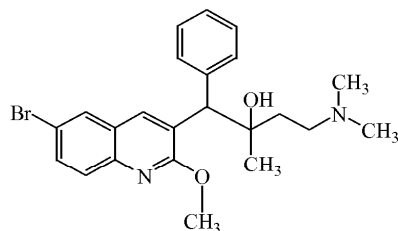
Промежуточное соединение 48	Остаток (350 г) очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{iPrOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99,5/0,5/0,2; 20-45 мкм). Три фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: 133 г исходного продукта А, 20,1 г фракции В (dia В) и 33 г фракции С (dia В). Фракцию С кристаллизуют из DIPE. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 25 г промежуточного соединения 48 (В1)	 <p style="text-align: center;">(R*,R*) Промежуточное соединение 48 (В1)</p>
-----------------------------	--	--

b5) Получение промежуточных соединений 25, 26 и 27.

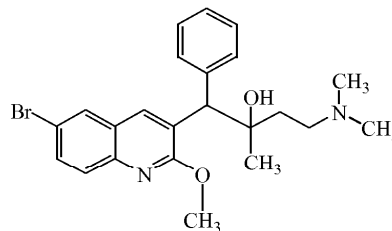


$n\text{BuLi}$ 1,6 М (0,0686 моль) в гексане добавляют по каплям при температуре -78°C в токе N_2 к раствору N-(1-метилэтил)-2-пропанамина (0,0686 моль) в ТГФ (70 мл) и смеси дают возможность нагреться до температуры 0°C . Добавляют по каплям промежуточное соединение 9 (получают в соответствии с методикой, приведенной на стадии А3.а) (0,624 моль) в ТГФ (205 мл) при температуре -78° , и полученную смесь перемешивают при температуре -78°C в течение часа. Добавляют 3-(диметиламино)-1-фенил-1-пропанон (0,0748 моль) в ТГФ (133 мл), смесь перемешивают при температуре -78°C в течение часа и затем дают возможность нагреться до температуры 0°C . Смесь выливают в насыщенный раствор NH_4Cl и экстрагируют EtOAc . Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель упаривают. Остаток очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0,1; 15-40 мкм). Две чистые фракции собирают и их растворители упаривают. Фракцию 1 (3,56 г) кристаллизуют из 2-пропанона и диэтилового эфира. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 1,14 г промежуточного соединения 25 (4%). Фракцию 2 (7,67 г) кристаллизуют из 2-пропанона и диэтилового эфира. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 2,65 г промежуточного соединения 26 (8%). Маточные слои фракций 1 и 2 объединяют и растворитель упаривают. Выход: 4,53 г промежуточного соединения 27.

бб) Получение промежуточных соединений 28 и 29.



dia A
Промежуточное соединение 28



dia B
Промежуточное соединение 29


nBuLi 1,6 М (0,04 моль) в гексане добавляют по каплям при температуре -78°C в токе N_2 к раствору N-(1-метилэтил)-2-пропанамина (0,04 моль) в ТГФ (70 мл). Температуру смеси доводят до 0°C и затем охлаждают вновь до температуры -78°C . Добавляют по каплям раствор промежуточного соединения 9 (получают в соответствии с методикой, приведенной на стадии А3.а) (0,0365 моль) в ТГФ (70 мл). Смесь перемешивают при температуре -78°C в течение часа. Добавляют раствор 4-(диметиламино)-2-бутанона (0,0438 моль) в ТГФ (70 мл). Смесь перемешивают при температуре -78°C в течение часа, доводят до температуры -30°C , выливают на лед и экстрагируют EtOAc.

Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель упаривают.

Остаток (17 г) очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,2; 15-40 мкм). Две чистые фракции собирают и их растворители упаривают. Остаток кристаллизуют из диэтилового эфира. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 1,2 г промежуточного соединения 28 (9,2%) и 1 г промежуточного соединения 29 (7,4%).

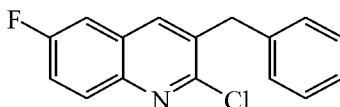
Следующие промежуточные соединения получают в соответствии с предыдущей методикой и очищают, как показано.

<p>Промежуточные соединения 49 и 50</p>	<p>Остаток (23 г) очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0,1). Две чистые фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: 2,5 г фракции 1 и 2 г фракции 2. Фракцию 1 кристаллизуют из DIPE. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 1,93 г промежуточного соединения 49 (13%)(темп. плав. 180°C). Фракцию 2 кристаллизуют из EtOAc. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 1,23 г промежуточного соединения 50 (10,6%) (темп. плав. 142°C).</p>	<p>dia A Промежуточное соединение 49</p> <p>dia B Промежуточное соединение 50</p>
---	--	---

<p>Промежуточные соединения 51 и 52</p>	<p>Остаток (20,8 г) очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0,1). Две чистые фракции собирают и их растворители упаривают. Фракцию 1 кристаллизуют из DIPE. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 1,21 г промежуточного соединения 51 (7,3%) (темп. плав. 150°C). Фракцию 2 кристаллизуют из EtOAc. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 4,13 г промежуточного соединения 52 (34%) (темп. плав. 230°C).</p>	 <p>dia A Промежуточное соединение 51</p> <p>dia B Промежуточное соединение 52</p>
---	---	--

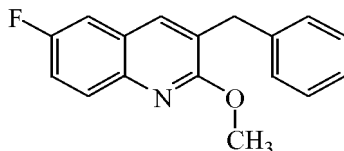
Пример А4.

а) Получение промежуточного соединения 13.



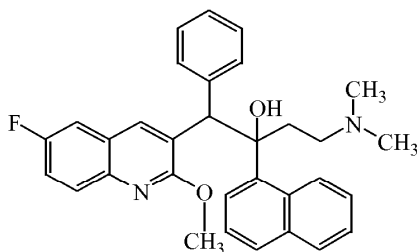
POCl_3 (3,453 моль) медленно добавляют при температуре 5°C к ДМФА (120 мл). После завершения добавления добавляют 4'-фтор-гидроциннаманилд (0,492 моль). Смесь перемешивают при температуре 80°C в течение ночи, затем доводят до комнатной температуры и выливают на лед. Добавляют EtOAc. Смесь перемешивают в течение часа, пока добавляют лед, и затем экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают дважды H_2O , сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель упаривают. Выход: 80,2 г промежуточного соединения 13 (60%).

б) Получение промежуточного соединения 14.

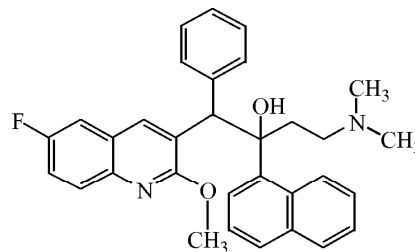


Смесь промежуточного соединения 13 (получают в соответствии с методикой, приведенной на стадии А4.а) (0,295 моль) в CH_3ONa 30% в CH_3OH (250 мл) и CH_3OH (250 мл) перемешивают при температуре 80°C в течение ночи. Температуру смеси доводят до комнатной, выливают на лед и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают H_2O , сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель упаривают. Остаток (57 г) очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{циклогексан}$ 20/80; 20-45 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: 27 г промежуточного соединения 14 (34%).

в) Получение промежуточных соединений 15 и 16.



dia A
Промежуточное соединение 15



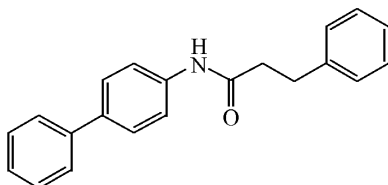
dia B
Промежуточное соединение 16

$n\text{BuLi}$ 1,6 М (0,067 моль) в гексане добавляют по каплям при температуре -30°C в токе N_2 к раствору N-(1-метилэтил)-2-пропанамина (0,067 моль) в ТГФ (150 мл). Смесь перемешивают при температуре -20°C в течение 30 мин и затем охлаждают до температуры -70°C . Добавляют по каплям раствор промежуточного соединения 14 (получают в соответствии с методикой, приведенной на стадии А4.б) (0,044 моль) в ТГФ (50 мл). Смесь перемешивают при температуре -70°C в течение 45 мин. Добавляют по каплям рас-

твор 3-(диметиламино)-1-фенил-1-пропанона (0,053 моль) в ТГФ (50 мл). Смесь перемешивают при температуре -60°C в течение 2 часов, гидролизуют с помощью воды со льдом и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель упаривают. Остаток (22 г) очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99,25/0,75/0,1; 15-40 мкм). Три чистые фракции собирают и их растворители упаривают. Выход: 4 г фракции 1, 3 г фракции 2 и 1,3 г фракции 3. Фракцию 1 кристаллизуют из EtOAc и диэтилового эфира. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 2,9 г промежуточного соединения 15 (14,8%). Фракцию 2 кристаллизуют из EtOAc и диэтилового эфира. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 1,5 г промежуточного соединения 16 (7,7%).

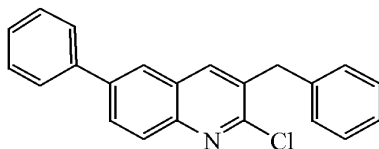
Пример А5.

а) Получение промежуточного соединения 20.



Бензолпропаноилхлорид (0,53 моль) медленно добавляют при температуре 5°C в токе N_2 к раствору [1,1'-бифенил]-4-амина (0,443 моль) и Et_3N (0,719 моль) в CH_2Cl_2 (750 мл). После завершения добавления смесь перемешивают при температуре 5°C в течение часа, при комнатной температуре в течение 2 ч и выливают в HCl 3N и лед. Добавляют CH_2Cl_2 . Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, промывают H_2O , сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель упаривают. Остаток помещают в диэтиловый эфир, отфильтровывают и сушат. Выход: 112 г промежуточного соединения 20 (84%).

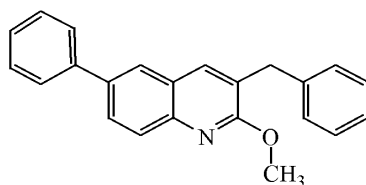
б) Получение промежуточного соединения 21.



POCl_3 (2,24 моль) добавляют по каплям при температуре 5°C к ДМФА (76,8 мл). Добавляют промежуточное соединение 20 (получают в соответствии с методикой, приведенной на стадии А5.а) (0,32 моль). Смесь перемешивают при температуре 80°C в течение ночи, затем выливают на лед, перемешивают в течение 30 минут и экстрагируют EtOAc.

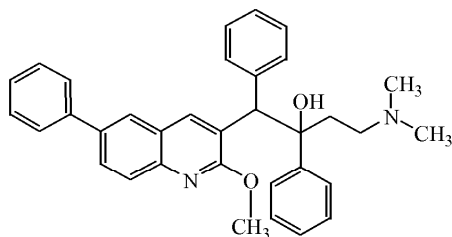
Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель упаривают. Остаток (136 г) очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{циклогексан}$ 70/30; 20-45 мкм). Требуемые фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: 26 г промежуточного соединения 21 (84%).

с) Получение промежуточного соединения 22.

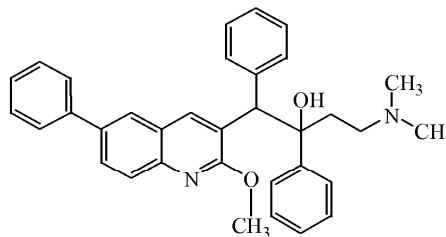


Смесь промежуточного соединения 21 (получают в соответствии с методикой, приведенной на стадии А5.б) (0,0788 моль) в CH_3ONa 30% в CH_3OH (50 мл) и CH_3OH (200 мл) перемешивают при температуре 80°C в течение ночи. Температуру смеси доводят до комнатной, выливают на воду со льдом и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают H_2O , сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель упаривают. Остаток (30 г) очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{циклогексан}$ 70/30; 20-45 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: 17 г промежуточного соединения 22 (66%).

d1) Получение промежуточных соединений 23 и 24.



dia A
Промежуточное соединение 23



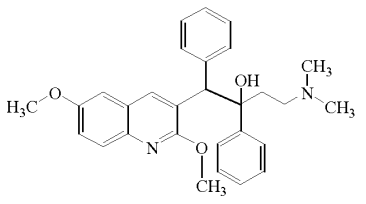
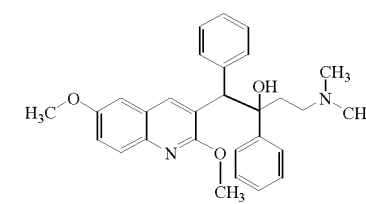
dia B
Промежуточное соединение 24

nBuLi 1,6 M (0,055 моль) в гексане добавляют по каплям при температуре -30°C в токе N_2 к раствору N-(1-метилэтил)-2-пропанамина (0,055 моль) в ТГФ (150 мл). Смесь перемешивают при температуре -20°C в течение 30 минут и затем охлаждают до температуры -70°C . Добавляют по каплям раствор промежуточного соединения 22 (получают в соответствии с методикой, приведенной на стадии А5.с) (0,036 моль) в ТГФ (50 мл). Смесь перемешивают при температуре -70°C в течение 45 мин. Добавляют по каплям раствор 3-(диметиламино)-1-фенил-1-пропанола (0,044 моль) в ТГФ (50 мл). Смесь перемешивают при температуре -70°C в течение 2 ч, гидролизуют с помощью воды со льдом и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель упаривают.

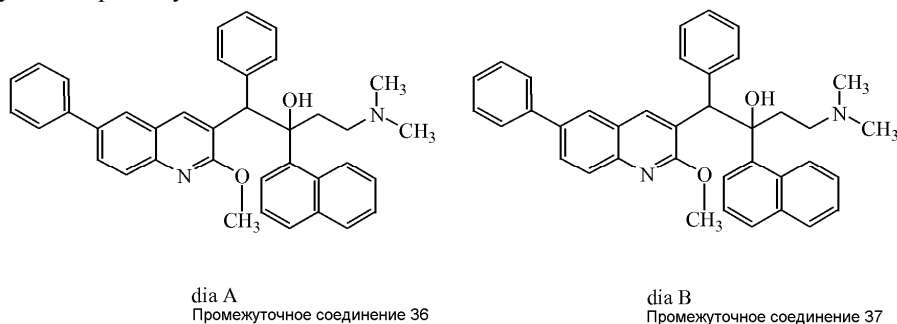
Остаток (19 г) очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99,5/0,5/0,1; 15-40 мкм). Две чистые фракции собирают и их растворители упаривают. Выход: 1,3 г фракции 1 и 1,5 г фракции 2. Фракцию 1 кристаллизуют из EtOAc и диэтилового эфира. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,85 г промежуточного соединения 23 (4,7%) (темп. плав. 174°C). Фракцию 2 кристаллизуют из диэтилового эфира и DIPE. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 1 г промежуточного соединения 24 (5,5%) (темп. плав. 192°C).

Следующие промежуточные соединения получают в соответствии с предыдущей методикой и очищают, как показано.

Промежуточные соединения 53 и 54	<p>Остаток (21 г) очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99,5/0,5/0,1; 20-45 мкм). Две чистые фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: 1,8 г фракции 1 и 1,5 г фракции 2. Фракцию 1 кристаллизуют из DIPE. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 1,7 г промежуточного соединения 55 (8%) (темп. плав. 148°C). Фракцию 2 кристаллизуют из диэтилового эфира. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 1,1 г промежуточного соединения 54 (7%) (темп. плав. 165°C).</p>	<p>dia A Промежуточное соединение 53</p> <p>dia B Промежуточное соединение 54</p>
----------------------------------	--	---

<p>Промежуточные соединения 55 и 56</p>	<p>Остаток (23 г) очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 9,5/0,5/0,1; 20-45 мкм). Две чистые фракции собирают и их растворители упаривают. Фракцию 1 кристаллизуют из диэтилового эфира. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 1,8 г промежуточного соединения 55 (8%) (темп. плав. 165°C). Фракцию 2 кристаллизуют из диэтилового эфира и DIPE. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 1,6 г промежуточного соединения 56 (7%) (темп. плав. 165°C).</p>	 <p style="text-align: center;">dia A Промежуточное соединение 55</p>  <p style="text-align: center;">dia B Промежуточное соединение 56</p>
---	--	---

d2) Получение промежуточного соединения 36 и 37.

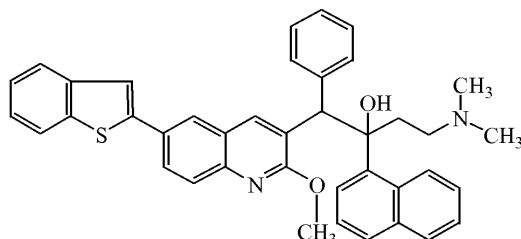


Смесь гидрохлорида N-(1-метилэтил)-2-пропанамина (1:1) (0,0102 моль) в ТГФ (10 мл) перемешивают при температуре -20°C.

Добавляют по каплям nBuLi 1,6 М в гексане (0,0102 моль). Смесь выдерживают при данной температуре в течение 15 минут, затем охлаждают до температуры -70°C. Добавляют по каплям раствор промежуточного соединения 22 (получают в соответствии с методикой, приведенной на стадии A5.c) (0,0092 моль) в ТГФ (10 мл) при температуре -70°C. Смесь перемешивают при этой температуре в течение 30 мин. Добавляют по каплям раствор 3-(диметиламино)-1-(1-нафталенил)-1-пропанола (0,0111 моль) в ТГФ (10 мл). Смесь перемешивают при температуре -70°C в течение 3 ч, затем выливают на воду со льдом, NaCl и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель упаривают. Выход: 6 г. Данную фракцию очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0,1; 15-40 мкм). Две фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: 0,3 г фракции 1 и 0,4 г фракции 2. Фракцию 1 кристаллизуют из диэтилового эфира. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,1 г промежуточного соединения 36 (2%) (темп. плав. 248°C) (dia A). Фракцию 2 кристаллизуют из диэтилового эфира. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,28 г промежуточного соединения 37 (6%) (темп. плав. 214°C) (dia B).

Пример A6.

Получение промежуточного соединения 32.

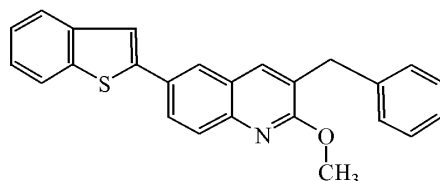


Метилбензол (2 мл) добавляют к смеси бензо[b]тиен-2-илбороновой кислоты (0,0016 моль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,002 г), K_3PO_4 (0,0021 моль) и дидициклогексил(2',6'-диметокси[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфина (0,008 г) в токе N_2 . Смесь перемешивают в течение 5 мин. Добавляют раствор соединения 15 из WO 2004/011436 (dia B) (0,00108 моль) в метилбензоле (1 мл). Смесь перемешивают при температуре 100°C в

течение 4 ч. Остаток очищают с помощью хроматографии на колонке с кромасилом (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1, затем $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,5; 10 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: 0,125 г промежуточного соединения 32 (dia B) (19%).

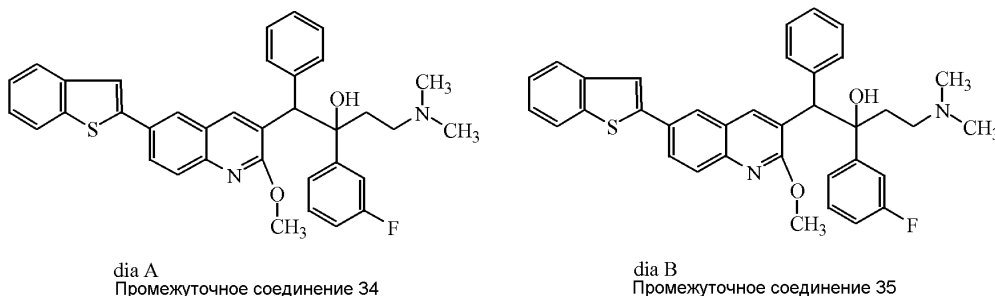
Пример А7.

а) Получение промежуточного соединения 33.



Смесь промежуточного соединения 9 (получают в соответствии с методикой, приведенной на стадии А3.а) (0,0076 моль), бензо[*b*]тиен-2-илбороновой кислоты (0,009 моль), K_2CO_3 (0,02 моль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,0003 моль) в $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (2 мл) и толуол (25 мл) перемешивают и нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 16 часов, затем охлаждают до комнатной температуры и экстрагируют EtOAc . Органический слой промывают насыщенным водным раствором NaCl , сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель упаривают. Остаток (4 г) очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{циклогексан}$ 30/70; 15-40 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: 1,45 г промежуточного соединения 33.

б) Получение промежуточных соединений 34 и 35.

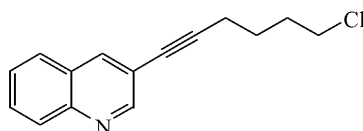


$n\text{BuLi}$ 1,6 М в гексане (0,0045 моль) добавляют при температуре -70°C к смеси гидрохлорида *N*-(1-метилэтил)-2-пропанамина (1:1) (0,0044 моль) в ТГФ (10 мл). Смесь перемешивают при температуре -20°C в течение 20 мин.

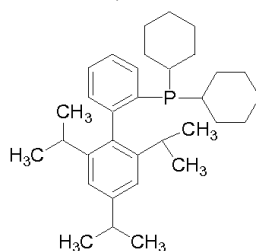
Добавляют раствор промежуточного соединения 33 (получают в соответствии с методикой, приведенной на стадии А7.а) (0,0037 моль) в ТГФ (10 мл) при температуре -70°C . Смесь перемешивают при температуре -70°C в течение 2 ч. Добавляют раствор 3-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)-1-пропанола (0,0037 моль) в ТГФ (5 мл) при температуре -70°C . Смесь перемешивают при температуре -70°C в течение 3 часов. Добавляют 10% NH_4Cl . Смесь экстрагируют EtOAc . Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель упаривают. Выход: 3 г. Данную фракцию очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0,1; 15-40 мкм). Две фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: 0,35 г фракции 1 и 0,38 г фракции 2. Фракцию 1 кристаллизуют из DIPE . Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,249 г промежуточного соединения 34 (темп, плавл.: 225°C). Фракцию 2 кристаллизуют из DIPE . Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,303 г промежуточного соединения 35 (темп, плавл.: 216°C).

Пример А8.

а) Получение промежуточного соединения 68.



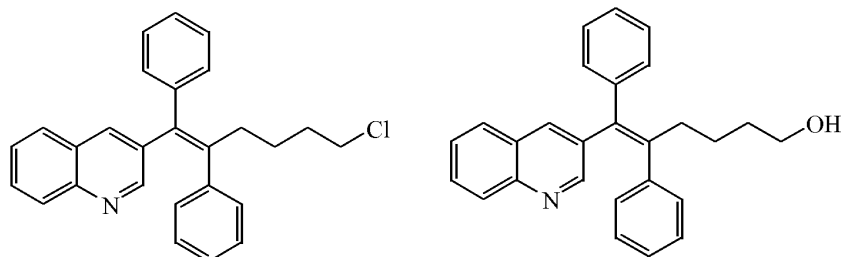
Суспензию $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ (0,25 г, 0,00065 моль),



(*X*-phos) (0,002 моль) и Cs_2CO_3 (0,13 моль) в ДМФА (65 мл) продувают N_2 . Добавляют 3-

бромхиолин (13,5 г, 0,065 моль) и полученную смесь перемешивают в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем добавляют по каплям 6-хлор-1-гексин (9,1 г, 0,078 моль) и полученную смесь перемешивают в течение 6 часов при температуре 80°C. Добавляют дополнительное количество 6-хлор-1-гексина (0,039 моль) и реакционную смесь перемешивают в течение еще часа при температуре 80°C, затем в течение 18 ч при комнатной температуре. Смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют водой (100 мл), затем экстрагируют CH₂Cl₂ (3×200 мл). Органический слой отделяют, промывают рассолом, затем отделяют вновь. Объединенные органические слои сушат (MgSO₄), фильтруют и растворитель упаривают. Остаток очищают с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (Колонка: Xterra Prep MS C18, длина: 10 см, внутр. диам.: 19 мм, размер частиц: 5 мкм; элюент: (0,2% NH₄HCO₃ в H₂O)/CH₃OH (необязательно)/CH₃CN градиент). Продукт фракций объединяют и растворитель упаривают, что дает промежуточное соединение 68 (9 г, 57%).

б) Получение промежуточных соединений 69 и 70.



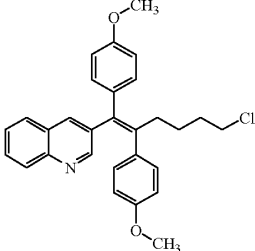
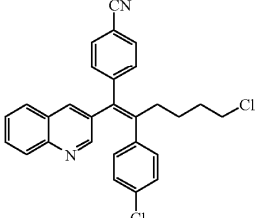
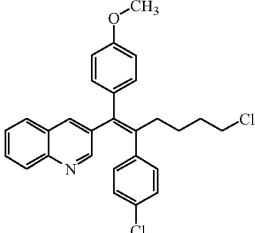
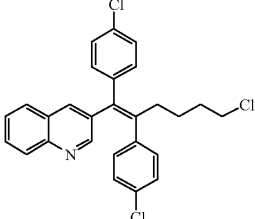
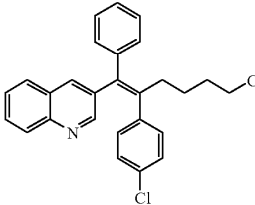
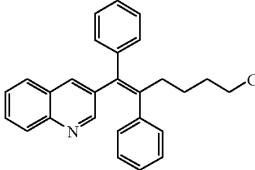
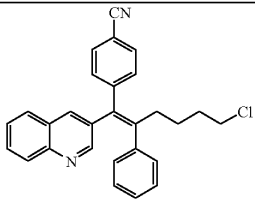
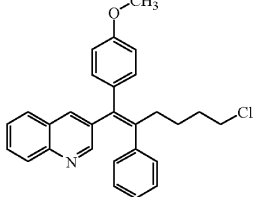
Промежуточное соединение 69

Промежуточное соединение 70

Смесь промежуточного соединения 68 (получают в соответствии с методикой, приведенной на стадии А8.а) (0,00205 моль), (4-хлорфенил)-бороновой кислоты (0,0062 моль, 3 экв.), йодбензола (0,0041 моль, 2 экв.), КНСО₃ (0,0041 моль) в 1-метил-2-пирролидиноне (16 мл) и воды (4 мл) перемешивают в течение 10 минут при температуре 100°C. Добавляют суспензию PdCl₂ (PhCN)₂ (0,000021 моль) в 1-метил-2-пирролидиноне (0,16 мл) и полученную смесь перемешивают 18 часов при температуре 100°C. Растворитель затем упаривают. Остаток распределяют между водой (1,5 мл) и CH₂Cl₂ (9 мл). Смесь энергично перемешивают и затем фильтруют через Isolute HM-N фильтр. Фильтровальный остаток промывают дважды CH₂Cl₂ (4,5 мл) и один раз CH₂Cl₂ (3 мл). Растворитель упаривают, и остаток очищают с помощью HPLC с обращенной фазой. Выход: промежуточное соединение 69 (53 мг) и промежуточное соединение 70 (106 мг). Следующие промежуточные соединения, представленные в табл. 1 (E/Z конфигурацию не определяют), получают в соответствии с предыдущей методикой.

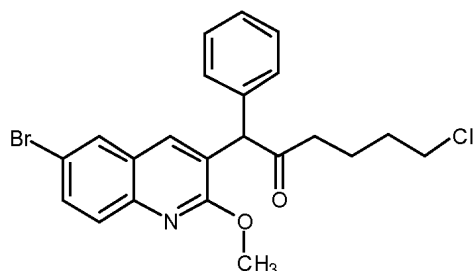
Таблица 1

Промежуточное соединение No.	Структура
57	
58	
59	

60	 <chem>COc1ccc(cc1)C(=C2C=CC3=CC=CC=C3N2)C(=C4=CC=C(C=C4)Cl)CCCCCl</chem>
61	 <chem>N#Cc1ccc(cc1)C(=C2C=CC3=CC=CC=C3N2)C(=C4=CC=C(C=C4)Cl)CCCCCl</chem>
62	 <chem>COc1ccc(cc1)C(=C2C=CC3=CC=CC=C3N2)C(=C4=CC=C(C=C4)Cl)CCCCCl</chem>
63	 <chem>Clc1ccc(cc1)C(=C2C=CC3=CC=CC=C3N2)C(=C4=CC=C(C=C4)Cl)CCCCCl</chem>
64	 <chem>c1ccccc1C(=C2C=CC3=CC=CC=C3N2)C(=C4=CC=C(C=C4)Cl)CCCCCl</chem>
65	 <chem>c1ccccc1C(=C2C=CC3=CC=CC=C3N2)C(=C4=CC=CC=C4)CCCCCl</chem>
66	 <chem>N#Cc1ccc(cc1)C(=C2C=CC3=CC=CC=C3N2)C(=C4=CC=CC=C4)CCCCCl</chem>
67	 <chem>COc1ccc(cc1)C(=C2C=CC3=CC=CC=C3N2)C(=C4=CC=CC=C4)CCCCCl</chem>

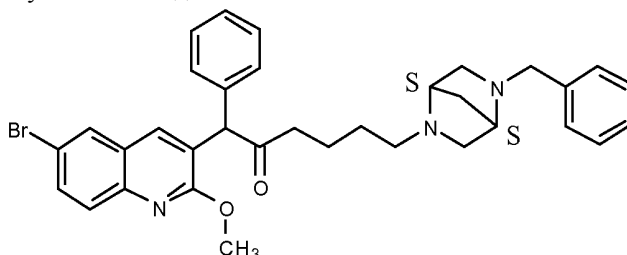
Пример А9.

а) Получение промежуточного соединения 71.



nBuLi 1,6М в гексане (0,0346 моль) добавляют по каплям при температуре -20°C к раствору N-(1-метилэтил)-2-пропанамина (0,0346 моль) в ТГФ (70 мл) в токе N_2 . Смесь перемешивают при температуре -20°C в течение 20 минут, затем охлаждают до температуры -70°C . Добавляют раствор 6-бром-2-метокси-3-(фенилметил)-хинолина (промежуточное соединение 3 (пр. А3) WO 2004/011436) (0,029 моль) в ТГФ (90 мл). Смесь перемешивают при температуре -70°C в течение часа. Добавляют раствор 1-(5-хлор-1-оксопентил)-1Н-бензотриазола (0,0576 моль) в ТГФ (100 мл). Смесь перемешивают при температуре -70°C в течение 3 ч. Добавляют H_2O . Смесь экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают H_2O , затем насыщенным водным раствором NaCl, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель упаривают. Остаток (19 г) очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (элюент: смесь циклогексан/AcOEt 93/7; 20-45 мкм). Фракцию собирают и растворитель упаривают. Выход: 3,85 г сырого остатка (30%). После кристаллизации из DIPE, осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 2,65 г промежуточного соединения 71 (21%).

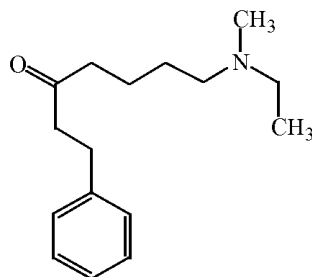
б) Получение промежуточного соединения 72.



Смесь промежуточного соединения 71 (0,00224 моль), дигидробромида (1S,4S)-2-бензил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептана (0,0045 моль) и карбоната калия (0,009 моль) в ацетонитриле (20 мл) перемешивают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 24 часов и затем охлаждают до комнатной температуры. Добавляют H_2O . Смесь экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают H_2O , затем насыщенным водным раствором NaCl, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель упаривают. Остаток (1,55 г) очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,1; 15-40 мкм). Фракцию собирают и растворитель упаривают. Выход: 1,1 г промежуточного соединения 72 (82%).

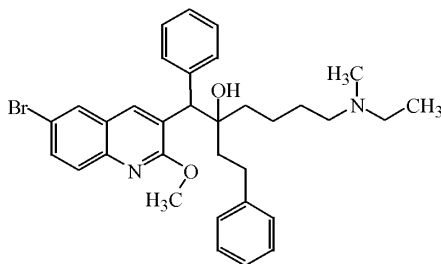
Пример А10.

а) Получение промежуточного соединения 74.



Смесь 7-хлор-1-фенил-3-гептанона (получают в соответствии с методикой, представленной в WO2007/000435) (3 г, 13,3 ммоль), N-этилметиламина (2,8 мл, 26,6 ммоль) и K_2CO_3 (4,1 г, 29,3 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) перемешивают и нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, выливают в воду и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают водой и рассолом, сушат над MgSO_4 и упаривают досуха. Остаток очищают с помощью хроматографии на колонке (SiO_2 15-40 мкм, элюент: DCM/MeOH/ NH_4OH водный раствор: 97/3/0,1 до 95/5/0,5). Чистые фракции собирают, и растворитель упаривают досуха. Выход: 1,7 г промежуточного соединения 74, 60%.

b) Получение промежуточного соединения 73.

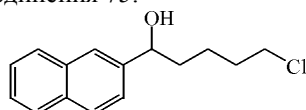


Промежуточное соединение 73 (смесь диастереомеров)

n-BuLi (1,6 М в гексане, 7,4 мл, 11,8 ммоль) добавляют по каплям к раствору диизопропиламина (1,6 мл, 11,8 ммоль) в ТГФ (8 мл) при температуре -20°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин и затем охлаждают до температуры -78°C . Добавляют по каплям раствор 6-бром-2-метокси-3-(фенилметил)-хинолина (промежуточное соединение 3 (пр. А3) WO 2004/011436) (1,9 г, 5,9 ммоль) в ТГФ (10 мл) и затем перемешивают в течение часа при температуре -78°C . Добавляют по каплям раствор промежуточного соединения 74 (1,9 г, 7,68 ммоль) в ТГФ (10 мл), затем перемешивают в течение часа при температуре -78°C . Добавляют воду и EtOAc, органический слой отделяют, промывают водой и рассолом, сушат над MgSO_4 и упаривают досуха. Остаток очищают с помощью хроматографии на колонке (SiO_2 15-40 мкм, элюент: DCM/MeOH/ NH_4OH водный раствор: 97/3/0,5). Чистые фракции собирают, и растворитель упаривают досуха. Вторая фракция из колонки дает на выходе промежуточное соединение 73 (0,22 г, 7%) в виде смеси диастереомеров.

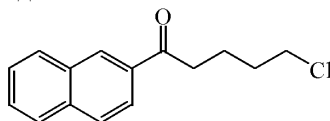
Пример А11.

a) Получение промежуточного соединения 75.



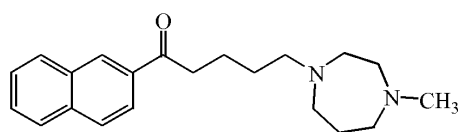
Добавляют по каплям раствор 1-бром-4-хлорбутана (22,25 мл, 0,19 моль) в диэтиловом эфире (100 мл) (в атмосфере N_2) к суспензии активированной Mg стружки (4,67 г, 0,19 моль) в диэтиловом эфире (100 мл). Также добавляют некоторое количество кристаллов йода. Температуру в колбе повышают, и оранжевый цвет реакционной смеси меняется на белый. После завершения однократного добавления 1-бром-4-хлорбутана реакционную смесь охлаждают на бане со льдом и добавляют по каплям 2-нафталинкарбоксальдегид (20,00 г, 0,13 моль) в виде раствора в ТГФ (200 мл, сухой). Реакционную смесь перемешивают на бане со льдом в течение 4 часов. Затем смесь гасят NH_4Cl 1 N. Обе фазы разделяют. Органический слой промывают рассолом, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель упаривают. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент: *n*-гексан/EtOAc 20:1). Требуемые фракции собирают, и растворитель упаривают, получая на выходе промежуточное соединение 75.

b) Получение промежуточного соединения 76.



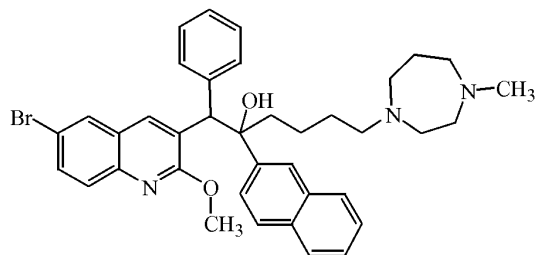
Промежуточное соединение 75 (9,97 г, 0,04 моль) растворяют в CH_2Cl_2 (120 мл) и колбу охлаждают на бане со льдом. Добавляют MnO_2 (34,85 г, 0,40 моль) и реакционную смесь перемешивают на бане со льдом в течение часа и затем в течение ночи при комнатной температуре. Следующим утром вводят дополнительное количество MnO_2 (10 эквивалентов) и после полудня добавляют вновь дополнительное количество MnO_2 (10 эквивалентов). Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Затем MnO_2 удаляют путем фильтрования через целит. Продукт очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент: *n*-гексан/EtOAc 40:1). Выход: 6,91 г промежуточного соединения 76 (70%).

c) Получение промежуточного соединения 77.



Смесь промежуточного соединения 76 (1,00 г, 0,00405 моль), 1-метилгомопиперазина (1,01 мл, 0,0081 моль) и K_2CO_3 (1,68 г, 0,0081 моль) в CH_3CN (12,16 мл) нагревают при температуре кипения с обратным холодильником при 80°C в течение выходных дней. Неорганические соли удаляют путем фильтрования, и сырые продукты очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент: *n*-гексан/EtOAc). Требуемые фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: 0,26 г промежуточного соединения 77 (20%).

д) Получение промежуточного соединения 78.



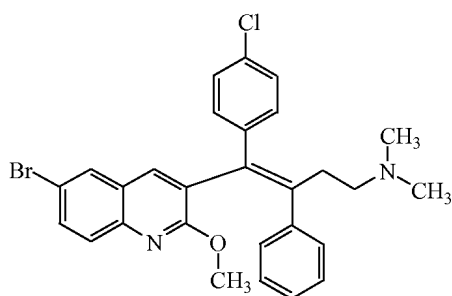
Промежуточное соединение 78 (смесь диастереомеров)

Диизопропиламин лития (1,44 мл 2 М раствор в ТГФ/гептан; 0,00288 моль) растворяют в ТГФ (9,61 мл; сухой), и этот раствор охлаждают до температуры -70°C . Добавляют по каплям 6-бром-2-метокси-3-(фенилметил)-хинолин (промежуточное соединение 3 (Пр. А3) WO2004/011436) (0,79 г, 0,0024 моль) в виде раствора в ТГФ (7,21 мл; сухой) и полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при температуре -70°C . Затем добавляют по каплям промежуточное соединение 77 (0,78 г, 0,0024 моль) в виде раствора в ТГФ (7,21 мл; сухой) и реакцию смесь перемешивают в течение 3 ч при температуре -70°C . Затем добавляют H_2O (гасящий раствор) (гашение при температуре 70°C), а затем EtOAc . Слои разделяют, и органический слой промывают рассолом, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель упаривают. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии. Требуемые фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: 0,429 г промежуточного соединения 78 в виде смеси диастереомеров.

В. Получение конечных соединений.

Пример В1.

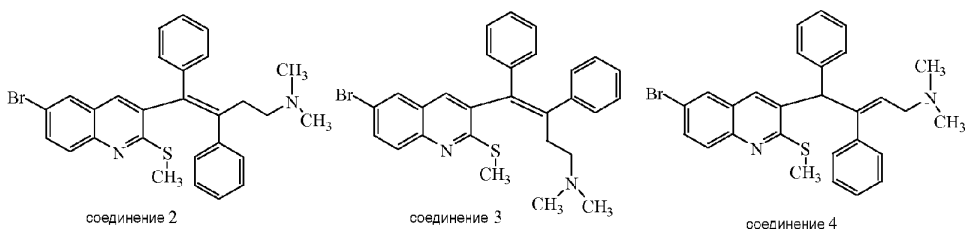
Получение соединения 1.



Смесь промежуточного соединения 4 (получают в соответствии с методикой, приведенной на стадии А1.д) (0,0003 моль) и PPA (1,6 г) перемешивают при температуре 100°C в течение ночи. Добавляют H_2O и K_2CO_3 . Смесь экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель упаривают. Остаток очищают с помощью хроматографии на колонке с кромасилом (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ от 99/1/0,1 до 94/6/0,6; 3,5 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: 0,13 г (84%). Данную фракцию очищают с помощью хроматографии на колонке С18 (элюент: $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 0,5% 85/15; 5 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: 0,13 г соединения 1.

Пример В2.

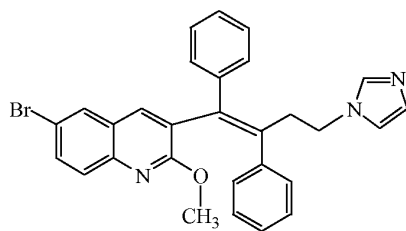
Получение соединений 2, 3 и 4.



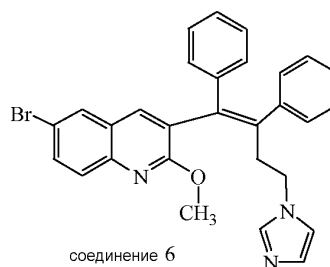
Смесь промежуточного соединения 7 (получают в соответствии с методикой, приведенной на стадии А2.с) (0,0002 моль) и PPA (1,3 г) перемешивают при температуре 100°C в течение 18 ч, затем охлаждают до комнатной температуры, выливают в H_2O , подщелачивают K_2CO_3 и экстрагируют EtOAc . Органический слой промывают насыщенным водным раствором NaCl , сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель упаривают. Остаток очищают с помощью хроматографии на колонке с кромасилом (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ от 99/1/0,1 до 94/6/0,6; 5 мкм). Две фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: 0,021 г фракции 1 и 0,046 г фракции 2. Каждую фракцию очищают с помощью хроматографии на колонке через С18 (элюент: $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 0,5% от 85/15 до 80/20; 5 мкм). Фракция 1 дает увеличение до 0,003 г соединения 3 и 0,008 г соединения 4, и фракция 2 дает на выходе 0,027 г соединения 2.

Пример В3.

Получение соединений 5 и 6.



соединение 5

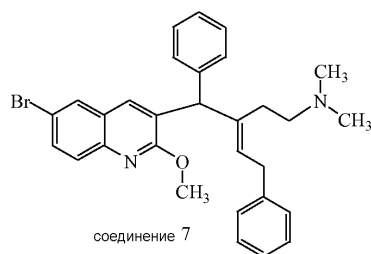


соединение 6

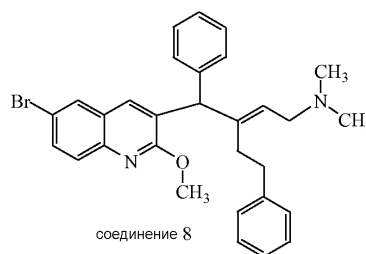
Смесь промежуточного соединения 11 (получают в соответствии с методикой, приведенной на стадии А3.б1) (0,0002 моль) и РРА (1,5 г) перемешивают при температуре 100°C в течение ночи, затем охлаждают до комнатной температуры, выливают в H₂O, подщелачивают K₂CO₃ и экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают H₂O и насыщенным водным раствором NaCl, сушат (MgSO₄), фильтруют и растворитель упаривают. Остаток (0,17 г) очищают с помощью хроматографии на колонке с кромасилом (элюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH от 99/1/0,1 до 94/6/0,6; 5 мкм). Две фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: 0,011 г соединения 5 (8%) и 0,075 г соединения 6 (52%).

Пример В4.

а) Получение соединений 7 и 8.



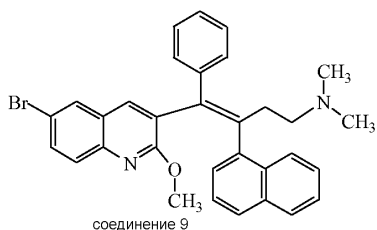
соединение 7



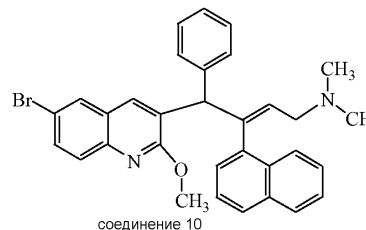
соединение 8

Смесь промежуточного соединения 19 (0,00037 моль) и РРА (2 г) перемешивают при температуре 100°C в течение ночи, затем доводят до комнатной температуры, выливают в H₂O, подщелачивают K₂CO₃ 10% и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, сушат (MgSO₄), фильтруют и растворитель упаривают. Остаток (0,397 г) очищают с помощью хроматографии на колонке с кромасилом (элюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0,1; 10 мкм). Две фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: 0,1 г соединения 7 и 0,006 г соединения 8.

б) Получение соединения 9 и 10.



соединение 9

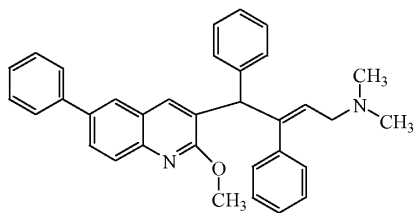


соединение 10

Смесь промежуточного соединения 48 (получают в соответствии с методикой, приведенной на стадии А3.б4) (0,009 моль) и РРА (50 г) перемешивают при температуре 100°C в течение 2 ч, выливают на лед, подщелачивают K₂CO₃ и экстрагируют CH₂Cl₂. Органический слой отделяют, сушат (MgSO₄), фильтруют и растворитель упаривают. Остаток (5 г) очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (элюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0,1; 15-40 мкм). Две фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: 2 г фракции А и 0,9 г фракции В. Фракцию В помещают в DIPE. Осадок отфильтровывают, промывают активированным углем в 2-пропаноне и сушат. Выход: 0,27 г соединения 9. Фракцию А очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (элюент: CH₂Cl₂/iPrOH/NH₄OH 97/3/0,2; 15-35 мкм). Требуемые фракции собирают, растворитель упаривают и остаток сушат. Выход: 0,3 г соединения 10.

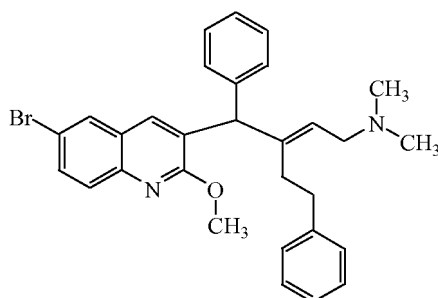
Пример В5.

а) Получение соединения 11.



SOCl_2 (0,0002 моль) добавляют по каплям при температуре 5°C к раствору промежуточного соединения 24 (получают в соответствии с методикой, приведенной на стадии A5.d1) (0,0002 моль) в пиридине (1 мл). Смесь перемешивают при температуре 5°C в течение 2 часов, затем перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, разбавляют в H_2O и экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным водным раствором NaCl, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель упаривают. Остаток очищают с помощью хроматографии на колонке с кромасилом (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ от 99/1/0,1 до 94/6/0,6; 5 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: 0,086 г соединения 11 (68%).

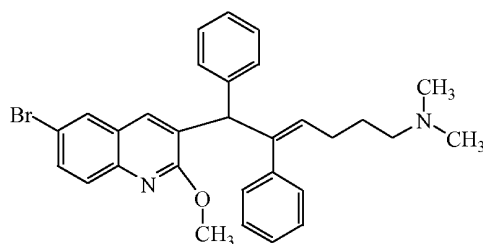
b) Получение соединения 8.



SOCl_2 (0,0064 моль) добавляют при температуре 0°C к раствору промежуточного соединения 19 (получают в соответствии с методикой, приведенной на стадии A3.b4) (0,0058 моль) в пиридине (4,4 мл). Смесь перемешивают при температуре 0°C в течение часа, выливают в H_2O и экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным раствором NaCl, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель упаривают. Остаток (2 г) очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1; 15-40 мкм). Выход: 1,7 г (57%). Кристаллизация из CH_3CN дает увеличение до 1,2 г соединения 8 (40%) (темп. плавл.: 128°C).

Пример B6.

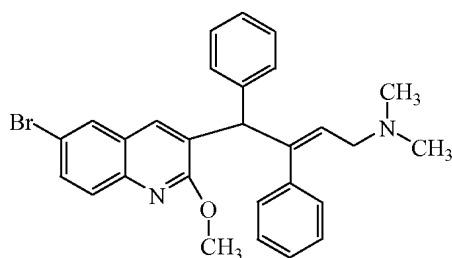
Получение соединения 12.



SOCl_2 (0,0011 моль) добавляют по каплям при температуре 0°C к раствору промежуточного соединения 46 (получают в соответствии с методикой, приведенной на стадии A3.b3) (0,001 моль) в пиридине (6 мл). Смесь перемешивают при температуре 0°C в течение 2 часов, затем перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч, выливают в K_2CO_3 10% (водный раствор) и экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают H_2O , затем насыщенным водным раствором NaCl, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель упаривают. Остаток (1 г) очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,5; 15-40 мкм). Чистые фракции собирают, и растворитель упаривают. Остаток (0,15 г) кристаллизуют из диэтилового эфира. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,052 г соединения 12 (10%) (темп. плавл.: 145°C).

Пример В7.

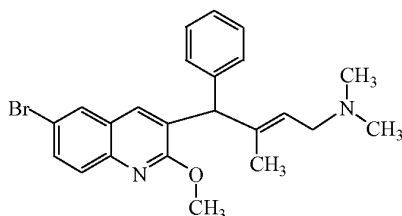
Получение соединения 13.



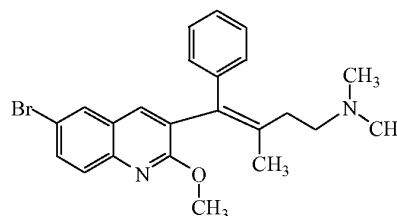
SOCl_2 (0,0108 моль) добавляют по каплям к раствору промежуточного соединения 27 (получают в соответствии с методикой, приведенной на стадии А3.б5) (0,0098 моль) в пиридине (50 мл). Смесь выливают на лед и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают раствором K_2CO_3 10%, сушат над MgSO_4 , фильтруют и растворитель упаривают. Остаток (4,5 г) очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0,1). Чистые фракции собирают, и растворитель упаривают. Выход: 3,6 г (73,4%). Часть из данной фракции (2 г) кристаллизуют из DIPE. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 1,6 г соединения 13.

Пример В8.

Получение соединений 14 и 15.



соединение 14

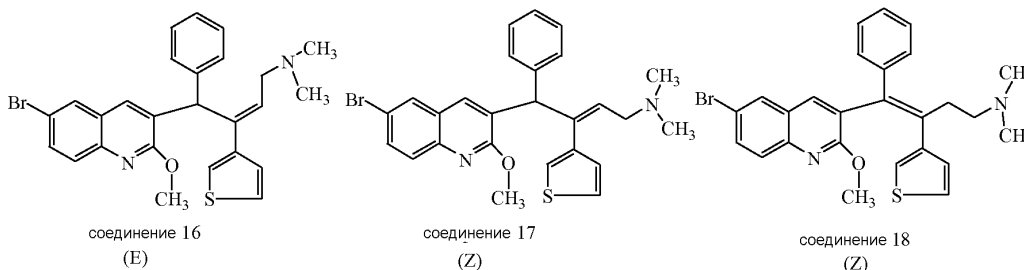


соединение 15

SOCl_2 (0,0004 моль) добавляют по каплям при температуре 5°C к раствору промежуточного соединения 28 (получают в соответствии с методикой, приведенной на стадии А3.б6) (0,0003 моль) в пиридине (1,8 мл). Смесь перемешивают при температуре 5°C в течение 2 часов, затем перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, разбавляют в H_2O и экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным водным раствором NaCl , сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель упаривают. Остаток очищают с помощью хроматографии на колонке с кромасилом (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ от 99/1/0,1 до 94/6/0,6; 5 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель упаривают. Остаток очищают с помощью хроматографии на колонке через C18 (элюент: $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 0,5% 85/15; 5 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: 0,021 г соединения 15 (11%) и 0,036 г соединения 14 (19%).

Пример В9.

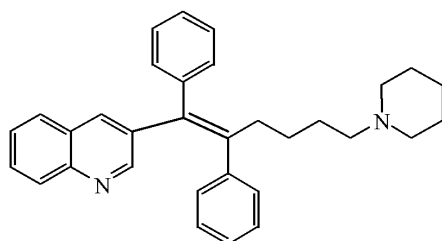
Получение соединений 16, 17 и 18.

соединение 16
(E)соединение 17
(Z)соединение 18
(Z)

SOCl_2 (0,0003 моль) медленно добавляют при температуре 5°C к раствору промежуточного соединения 43 (получают в соответствии с методикой, приведенной на стадии А3.б1) (0,0002 моль) в пиридине (1,3 мл). Смесь перемешивают при температуре 5°C в течение 2 ч, затем перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Остаток очищают с помощью хроматографии на колонке с кромасилом (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1; 10 мкм). Три фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: 0,073 г фракции А, 0,012 г фракции В и 0,012 г соединения 16 (8%). Фракцию А и фракцию В очищают с помощью хроматографии на колонке через C18 (элюент: $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 0,5% 85/15; 5 мкм). Две фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: 0,048 г соединения 17 (33%) и 0,01 г соединения 18 (7%).

Пример В10.

Получение соединения 49.

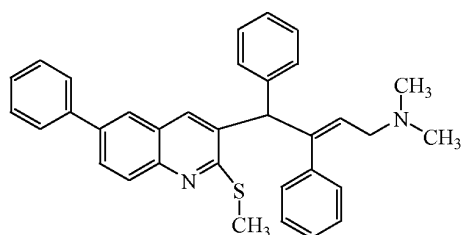


Пиперидин (3 экв.) добавляют к суспензии промежуточного соединения 69 (получают в соответствии с методикой, приведенной на стадии А8.б) (0,0001 моль) и Na_2CO_3 (2 экв.) в CH_3OH (3 мл). Реакционную смесь нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 18 часов. Смесь затем охлаждают. Растворитель упаривают. Добавляют CH_2Cl_2 (9 мл) и H_2O (1 мл). Двухфазную смесь энергично перемешивают в течение 10 минут, затем фильтруют через Isolute НМ-N фильтр. Фильтровальный остаток промывают CH_2Cl_2 (3×3 мл) и фильтрат упаривают. Остаток растворяют в CH_2Cl_2 (2 мл), затем очищают, используя Sep-Pak Vac 6cc Silica Cartridge (1 г; Waters кат. № WAT036910; колонка предварительно увлажненная CH_2Cl_2 (5 мл); образец раствора загружают в 2 мл CH_2Cl_2 ; элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0 (7,5 мл), 99/1 (15 мл), 95/5 (10 мл); 0/100 (10 мл)). Продукт фракций собирают и растворитель упаривают. Выход: 0,033 г соединения 49.

Соединение 19 получают в соответствии с аналогичной методикой.

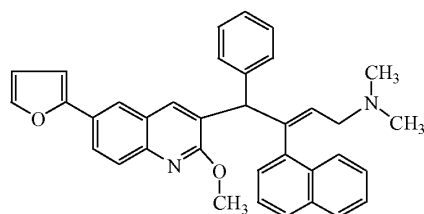
Пример В11.

а) Получение соединения 20.

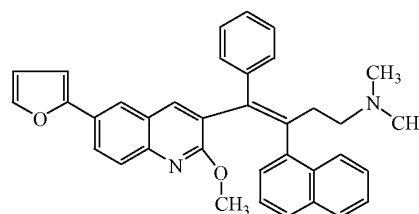


Смесь соединения 4 (получают в соответствии с методикой, представленной в примере В2) (0,154 моль), фенилбороновой кислоты (0,232 моль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,0003 г), K_3PO_4 (0,308 моль) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенила (0,0013 г) в метилбензоле (1 мл) перемешивают при температуре 100°C в течение 4 ч в токе N_2 , затем разбавляют в H_2O и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель упаривают. Остаток очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 94/6/0,6; 5 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: 0,019 г (24%). Данную фракцию очищают с помощью хроматографии на колонке через С18 (элюент: $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 90/10; 5 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: 0,009 г соединения 20.

б) Получение соединений 21 и 22.



соединение 21

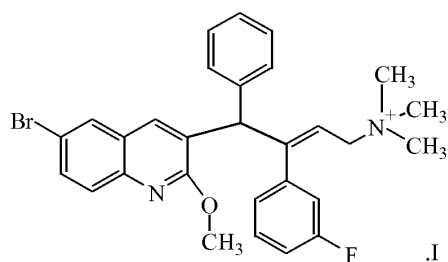


соединение 22

Смесь соединения 10 (получают в соответствии с методикой, представленной в Примере В4.б) (0,0005 моль), 2-фуранилбороновой кислоты (0,0011 моль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,0022 моль) в Na_2CO_3 2М (16 мл) перемешивают при температуре 80°C в течение ночи, затем разбавляют в H_2O и экстрагируют EtOAc . Органический слой промывают H_2O , сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель упаривают. Остаток (0,38 г) очищают дважды с помощью хроматографии на колонке с кромасилом (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1; 10 мкм, затем $\text{CH}_3\text{CN}/\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 0,5% 93/7; 5 мкм). Две фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: 0,013 г соединения 22 (4%) и 0,109 г фракции 1. Фракцию 1 очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (элюент: $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 80/20; 5 мкм). Три фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: 0,041 г соединения 21 (первая фракция) (две другие фракции представляют собой смесь соединений 21 и 22).

Пример В12.

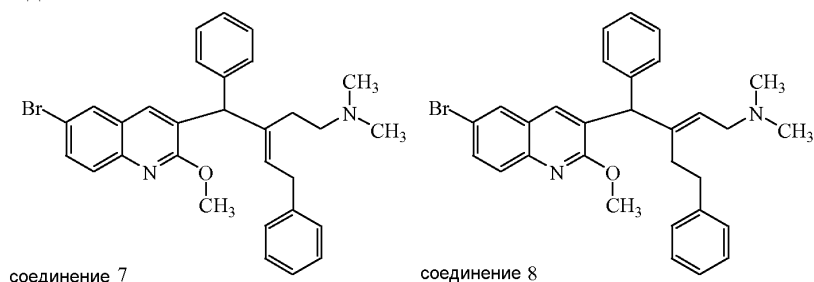
Получение соединения 23.



Смесь соединения 25 (получают в соответствии с методикой, представленной в Примере В5) (0,0002 моль) и CH_3I (0,0003 моль) в $\text{CH}_3\text{-C(=O)-CH}_3$ (3 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 14 ч, затем упаривают. Выход: 0,107 г соединения 23 (83%).

Пример В13.

Получение соединений 7 и 8.

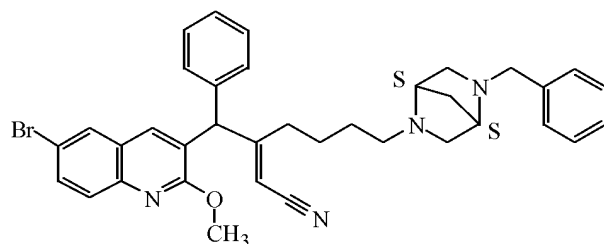


SOCl_2 (0,14 мл) добавляют при температуре 0°C к раствору промежуточного соединения 19 (получают в соответствии с методикой, приведенной на стадии А3.б4) (0,0016 моль) в пиридине (1,33 мл). Смесь перемешивают при температуре 0°C в течение часа, затем перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут, выливают в H_2O и экстрагируют EtOAc . Органический слой промывают насыщенным раствором NaCl , сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель упаривают. Остаток очищают с помощью хроматографии на колонке с кремнилом (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1; 10 мкм). Три фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: 0,6 г фракции А (69%), 0,015 г фракции В и 0,12 г соединения 7 (14%). Фракцию А кристаллизуют из $\text{DIPE}/\text{CH}_3\text{CN}$. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,31 г соединения 8 (36%) (темп, плавл.: 128°C).

См. также В4.а и В5.б.

Пример В14.

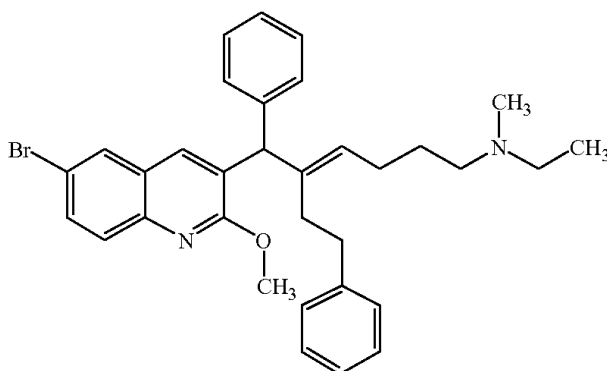
Получение соединения 60.



Раствор диэтилцианометилацетата (0,0005 моль) в ТГФ (4 мл) перемешивают и охлаждают при температуре 0°C . Добавляют порциями гидрид натрия (60% в минеральном масле) (0,0005 моль), затем перемешивают в течение 30 минут при температуре 0°C . Добавляют промежуточное соединение 72 (получают в соответствии с методикой, приведенной на стадии А9.б) в ТГФ (2 мл) при температуре 0°C , затем смесь перемешивают в течение 18 ч при комнатной температуре. Добавляют H_2O . Смесь экстрагируют EtOAc . Органический слой промывают H_2O , затем насыщенным водным раствором NaCl , сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель упаривают. Остаток (0,22 г) очищают с помощью хроматографии на колонке с кремнилом (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,2, затем $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 90/10/1; 3-5 мкм). Фракцию собирают и растворитель упаривают. Выход: 0,06 г соединения 60 (30%).

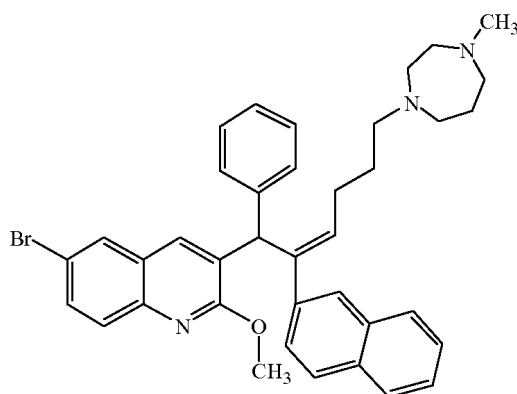
Пример В15.

а) Получение соединения 61.



Тионилхлорид (0,0004 моль) добавляют по каплям при температуре 0°C к раствору промежуточного соединения 73 (0,0003 моль) в пиридине (0,4 мл). Смесь перемешивают при температуре 0°C в течение часа. Добавляют H₂O. Смесь экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают H₂O, затем насыщенным водным раствором NaCl, сушат (MgSO₄), фильтруют и растворитель упаривают. Остаток очищают с помощью хроматографии на колонке с кромасилом (элюент: CH₂Cl₂, затем CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 92/8/0,8; 3-5 мкм). Фракцию собирают и растворитель упаривают. Выход: 0,02 г соединения 61 (Е-изомер) (13%).

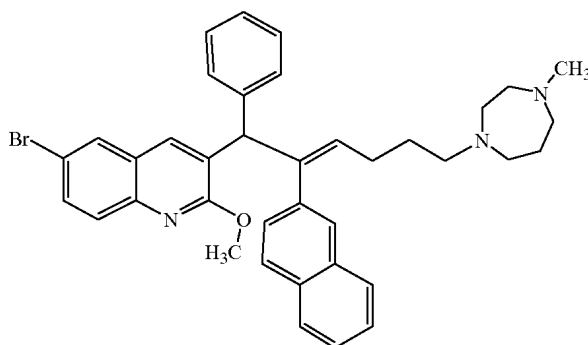
б) Получение соединения 62.



Соединение 62 (фумаратная соль)

Соединение 62 получают в соответствии с методикой получения соединения, представленной в Примере В15.а, но исходя из промежуточного соединения 78. Остаток очищают с помощью хроматографии на колонке с кромасилом (элюент: CH₂Cl₂, затем CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 94/6/0,5; 10 мкм). Две фракции собирают и растворитель упаривают. Фракции F1 (0,07 г) и F2 (0,084 г). F1 очищают вновь с помощью хроматографии на колонке с кромасилом (элюент: CH₂Cl₂, затем CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 94/6/0,6; 250×30мм). Фракцию F1.1 (0,037 г) помещают со смесью этанол/ацетон (5/95) и добавляют 1 экв. фумаровой кислоты в ацетоне при комнатной температуре. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,019 г соединения 62 (3%; Е-изомер; соль фумаровой кислоты), темп. плавл.: 204°C.

с) Получение соединения 63.



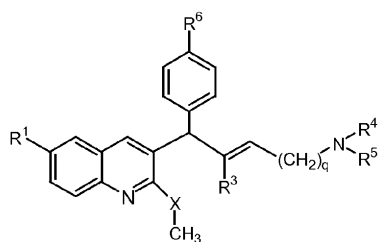
Соединение 63 (фумаратная соль)

Диэтиламинсульфотрифторид (0,0015 моль) добавляют по каплям при температуре 0°C к раствору промежуточного соединения 78 (0,0015 моль) в ТГФ (90 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 дней. Смесь гасят Na₂CO₃, затем экстрагируют EtOAc. Органический слой сушат (MgSO₄), фильтруют и растворитель упаривают. Остаток (0,96 г) предварительно очищают с помощью хроматографии на колонке с кромасилом (элюент: CH₂Cl₂, затем CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,5; 15-40 мкм). Новую фракцию (0,63 г) очищают с помощью хроматографии на колонке над Xbridge (элюент: градиент CH₃OH/NH₄HCO₃, 5%: 18-5 мкм). Фракцию 1 (0,08 г) помещают со смесью этанол/ацетон (5/95) и добавляют 1 эквивалент фумаровой кислоты в ацетоне при комнатной температуре. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,07 г соединения 63 (Z-изомер; добавляют соль фумаровой кислоты) (6%), темп. плавл.: 179°C.

Табл. 2-9 описывают соединения формулы (Ia), которые получают в соответствии с одним из указанных выше образцов (пр. No.)

Для ряда соединений значения температуры плавления получают с помощью прибора Кофлера, состоящего из нагревательной плиты с линейным градиентом температуры, скользящего движка и температурной шкалы в градусах Цельсия.

Таблица 2



Соед. No.	Пр. No.	R ¹	X	R ⁶	R ³	q	R ⁴	R ⁵	Свойства
14	B8	-Br	O	-H	-CH ₃	1	-CH ₃	-CH ₃	Е или Z
16	B9	-Br	O	-H		1	-CH ₃	-CH ₃	Е
17	B9	-Br	O	-H		1	-CH ₃	-CH ₃	Z
24	B5	-F	O	-H		1	-CH ₃	-CH ₃	Z
13	B7	-Br	O	-H		1	-CH ₃	-CH ₃	Z темп. плавл. 150 °C
12	B6	-Br	O	-H		3	-CH ₃	-CH ₃	Е или Z темп. плавл. 145°C
25	B5	-Br	O	-H		1	-CH ₃	-CH ₃	Z
8	B5.a	-Br	O	-H		1	-CH ₃	-CH ₃	Е темп. плавл. 128 °C
61	B15.a	-Br	O	-H		3	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	Е
10	B5.b	-Br	O	-H		1	-CH ₃	-CH ₃	75/25 соотношение изомеров
28	B8	-Br	O	-H		1	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	Z
29	B5	-Br	O	-F		1	-CH ₃	-CH ₃	Z
4	B1	-Br	S	-H		1	-CH ₃	-CH ₃	Z




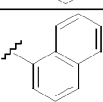



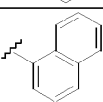


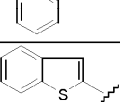
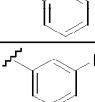
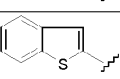
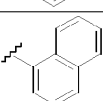
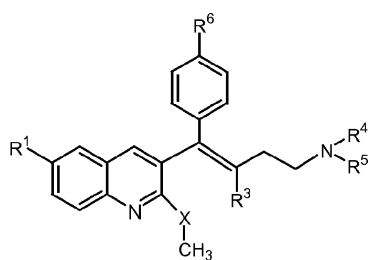

30	B5	-CH ₃	O	-H		1	-CH ₃	-CH ₃	Z
31	B5	-OCH ₃	O	-H		1	-CH ₃	-CH ₃	Z
21	B11.b		O	-H		1	-CH ₃	-CH ₃	E/Z 60/40
11	B5		O	-H		1	-CH ₃	-CH ₃	Z
32	B5		O	-H		1	-CH ₃	-CH ₃	60/40 соотношение изомеров
20	B11.a		S	-H		1	-CH ₃	-CH ₃	Z
33	B5		O	-H		1	-CH ₃	-CH ₃	Z
34	B5		O	-H		1	-CH ₃	-CH ₃	60/40 соотношение изомеров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

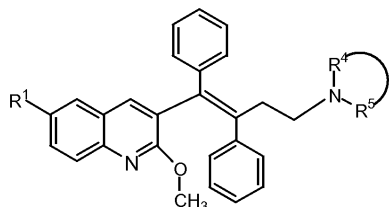
Таблица 3



Соед. №.	Пр. №.	R ¹	X	R ⁶	R ³	R ⁴	R ⁵	Свойства
15	B8	-Br	O	-H	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	E или Z
35	B1	-Br	O	-H	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	75/25 соотношение изомеров
18	B9	-Br	O	-H		-CH ₃	-CH ₃	Z

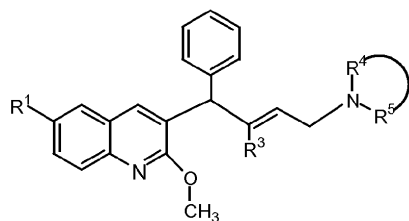
36	B1	-Br	O	-H		-CH ₃	-CH ₃	E/Z не опр. темп. плавл. 135°C
37	B1	-Br	O	-H		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	Z
38	B1	-Br	O	-H		-CH ₃	-CH ₃	Z
9	B5.b	-Br	O	-H		-CH ₃	-CH ₃	Z
1	B1	-Br	O	-Cl		-CH ₃	-CH ₃	Z
3	B1	-Br	S	-H		-CH ₃	-CH ₃	E или Z
2	B1	-Br	S	-H		-CH ₃	-CH ₃	E или Z
39	B1	-F	O	-H		-CH ₃	-CH ₃	E или Z
22	B11.b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

Таблица 4



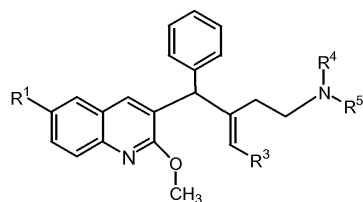
Соед. No.	Пр. No	R ¹		Свойства
6	B3	-Br		E или Z
5	B3	-Br		E или Z
42	B8	-Br		E или Z
43	B1	-Br		Z/E 90/10
44	B8	-Br		Z/E 60/40
45	B1	-Br		Z/E 90/10
46	B11.a			Z

Таблица 5

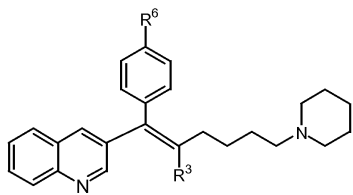


Соед. No.	Пр. No.	R ¹	R ³		Свойства
47	B8	-Br			E
48	B8	-Br			Z
23	B12	-Br			Z соль иодида
62	B15.b	-Br			E фумарат темп.плавл. 204°C
63	B15.c	-Br			Z фумарат темп.плавл. 179°C

Таблица 6

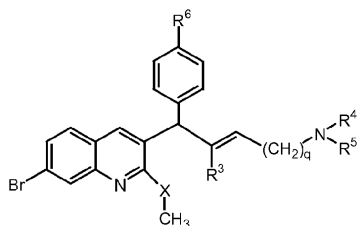


Соед. No.	Пр. No.	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	Свойства
7	B5.a	-Br		-CH ₃	-CH ₃	E/Z 75/25



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

Таблица 8

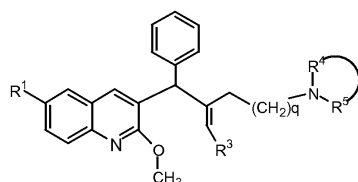


Соед. No.	Пр. No.	R ¹	X	R ⁶	R ³	q	R ⁴	R ⁵	Свойства
26	B8	-Br	O	-H		2	-CH ₃	-CH ₃	E
27	B8	-Br	O	-H		2	-CH ₃	-CH ₃	Z

Когда "E" или "Z" представляют в указанных выше таблицах, это означает, что соединение представляет собой чистый изомер, но абсолютную конфигурацию не определяют.

Когда "E/Z не опр." представляют в указанных выше таблицах, это означает, что конфигурацию не определяют.

Таблица 9



Соед. No.	Пр. No.	R ¹	R ³	q		Свойства
60	B14	-Br	-CN	3		E

С. Аналитическая часть.

LCMS условия.

Общая методика А.

LC измерение проводят, используя Acquity UPLC (Waters) систему, включающую бинарный насос, держатель образца, нагревательную колонку (установленную при температуре 55°C), детектор на диодной матрице (DAD) и колонку, как определено в соответствующих способах ниже. Поток из колонки расщепляют в MS спектрометре. MS детектор формируют с электроспрейным источником ионизации. Масс-спектр получают путем сканирования от 100 до 1000 в течение 0,18 с, используя время задержки 0,02 с. Капиллярное напряжение игольчатого кристалла составляет 3,5 кВ, и исходную температуру поддерживают при 140°C. Азот используют как газ-распылитель. Получение и накопление данных было выполнено с помощью Waters-Micromass MassLynx-Openlynx data system.

Общая методика В.

HPLC измерение проводят, используя Alliance HT 2795 (Waters) систему, включающую четвертичный насос с дегазатором, автоматический пробоотборник, детектор на диодной матрице (DAD) и колонку, как определено в соответствующих способах ниже, температуру колонки поддерживают при 30°C. Поток из колонки расщепляют в MS спектрометре. MS детектор формируют с электроспрейным источником ионизации. Капиллярное напряжение игольчатого кристалла составляет 3 кВ и исходную температуру поддерживают при 100°C на LCT (Time of Flight Zspray™ масс-спектрометр от Waters - для способа 1) и 3,15 кВ при температуре 110°C на ZQ™ (простой квадрупольный Zspray™ масс-спектрометр от Waters - для способов 3 и 4). Азот используют как газ-распылитель. Получение и накопление данных было выполнено с помощью Waters-Micromass MassLynx-Openlynx data system.

Общая методика С.

LC измерение проводят, используя UPLC (сверхэффективную жидкостную хроматографию) Acquity (Waters) систему, включающую бинарный насос с дегазатором, автоматический пробоотборник, детектор на диодной матрице (DAD) и колонку, как определено в соответствующих способах ниже, температуру колонки поддерживают при 40°C. Поток из колонки вводят в MS детектор. MS детектор формируют с электроспрейным источником ионизации.

мируют с электроспрейным источником ионизации. Капиллярное напряжение игольчатого кристалла составляет 3 кВ и исходную температуру поддерживают при 130°C на Quattro (тройной квадрупольный масс-спектрометр от Waters). Азот используют как газ-распылитель. Получение и накопление данных было выполнено с помощью Waters-Micromass MassLynx-Openlynx data system.

Способ 1.

В дополнение к общей методике В: HPLC с обращенной фазой осуществляют на Kromasil C18 колонке (5 мкм, 4,6×150 мм) при скорости потока 1,0 мл/минуту. Используют три мобильные фазы (мобильная фаза А: 100% 7 мМ ацетат аммония; мобильная фаза В: 100% ацетонитрил; мобильная фаза С: 0,2% муравьиной кислоты + 99,8% сверхчистая вода), чтобы управлять градиентом от 30% А, 40% В и 30% С (удержание в течение 1 мин) до 100% В в течение 4 мин, 100% В в течение 5 мин и повторно уравновешенный с помощью начальных условий в течение 3 мин. Используют объем инъекции 5 мкл. Коническое напряжение составляет 20 В для положительного способа ионизации. Масс-спектр получают путем сканирования от 100 до 900 в течение 0,8 с, используя задержку между сканированием, равную 0,08 с.

Способ 2.

В дополнение к общей методике А: UPLC (сверхэффективную жидкостную хроматографию) с обращенной фазой осуществляют на мостиковой этилсилексан/силиконогибридной (ВЕН) C18 колонке (1,7 мкм, 2,1×50 мм; Waters Acquity) при скорости потока 0,8 мл/минуту. Используют две мобильные фазы (мобильная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в H₂O/метанол 95/5; мобильная фаза В: метанол), чтобы управлять градиентом от 95% А и 5% В до 5% А и 95% В в течение 1,3 мин и удержание в течение 0,2 мин. Используют объем инъекции 0,5 мкл. Коническое напряжение составляет 10 В для положительного способа ионизации и 20 В для отрицательного способа ионизации.

Способ 3.

В дополнение к общей методике В: HPLC с обращенной фазой осуществляют на Sunfire C18 колонке (3,5 мкм, 4,6×100 мм) при начальной скорости потока 0,8 мл/минуту. Используют две мобильные фазы (мобильная фаза А: 25% 7 мМ ацетат аммония +50% ацетонитрил +25% муравьиной кислоты (2 мл/л); мобильная фаза В: 100% ацетонитрил), чтобы управлять градиентом от 100% А (удержание в течение 1 мин) до 100% В в течение 4 мин, удержание при 100% В при скорости потока 1,2 мл/мин в течение 4 мин и повторно уравновешенный с помощью начальных условий в течение 3 мин). Используют объем инъекции 10 мкл. Коническое напряжение составляет 20 В для положительного и отрицательного способов ионизации. Масс-спектр получают путем сканирования от 100 до 1000 в течение 0,4 с, используя задержку между сканированием, равную 0,3 с.

Способ 4.

В дополнение к общей методике В: HPLC с обращенной фазой осуществляют на Xterra-MS C18 колонке (3,5 мкм, 4,6×100 мм) при скорости потока 0,8 мл/минуту. Используют две мобильные фазы (мобильная фаза А: 100% 7 мМ ацетат аммония; мобильная фаза В: 100% ацетонитрил), чтобы управлять градиентом от 80% А, 20% В (удержание в течение 0,5 мин) до 10% А, 90% В в течение 4,5 мин, удержание при 10% А и 90% В в течение 4 мин и повторно уравновешенный с помощью начальных условий в течение 3 мин.

Используют объем инъекции 10 мкл. Коническое напряжение составляет 20 В для положительного и отрицательного способов ионизации. Масс-спектр получают путем сканирования от 100 до 1000 в течение 0,4 с, используя задержку между сканированием, равную 0,3 с.

Способ 5.

Для соединения (51) регистрируют только масс-спектр (отсутствие R(t)). МС детектор формируют с электроспрейным источником ионизации. Масс-спектр получают путем сканирования от 100 до 1000 в течение 1 с, используя время задержки 0,1 с. Капиллярное напряжение игольчатого кристалла составляет 3 кВ, и исходную температуру поддерживают при 140°C. Азот используют как газ-распылитель. Получение и накопление данных было выполнено с помощью Waters-Micromass MassLynx-Openlynx data system. Коническое напряжение составляет 10 В для положительного способа ионизации. Способ 6 В дополнение к общей методике С: UPLC с обращенной фазой осуществляют на Waters Acquity ВЕН (на мостиковой этилсилексан/силиконогибридной) C18 колонке (1,7 мкм, 2,1×100 мм) при скорости потока 0,35 мл/мин. Используют две мобильные фазы (мобильная фаза А: 95% 7 мМ ацетат аммония/5% ацетонитрил; мобильная фаза В: 100% ацетонитрил), чтобы управлять градиентом от 90% А и 10% В (удержание в течение 0,5 мин) до 8% А и 92% В в течение 3,5 мин, удержание в течение 2 мин и возврат к исходному состоянию в течение 0,5 мин, удержание в течение 1,5 мин. Используют объем инъекции 2 мкл. Коническое напряжение составляет 20 В для положительного и отрицательного способов ионизации. Масс-спектр получают путем сканирования от 100 до 1000 в течение 0,2 с, используя задержку между сканированием, равную 0,1 с.

Способ 7.

В дополнение к общей методике С: UPLC с обращенной фазой осуществляют на Waters Acquity ВЕН (на мостиковой этилсилексан/силиконогибридной) C18 колонке (1,7 мкм, 2,1×100 мм) при скорости потока 0,35 мл/минуту. Две мобильные фазы (мобильная фаза А: 95% 7 мМ ацетат аммония/5% ацето-

нитрил; мобильная фаза В: 100% ацетонитрил) используют, чтобы управлять градиентом от 90% А и 10% В (удержание в течение 0,5 мин) до 8% А и 92% В в течение 3,5 мин, удержание в течение 2 мин и возврат к исходному состоянию в течение 0,5 мин, удержание в течение 1,5 мин. Используют объем инъекции 2 мкл. Конические напряжения составляют 20, 30, 45, 60 В для положительного способа ионизации. Масс-спектр получают путем сканирования от 100 до 1000 в течение 0,2 с, используя задержку между сканированием, равную 0,1 с.

Способ 8.

В дополнение к общей методике В: HPLC с обращенной фазой осуществляют на Sunfire C18 колонке (3,5 мкм, 4,6×100 мм) с исходной скоростью потока 0,8 мл/мин. Используют две мобильные фазы (мобильная фаза А: 35% 6,5 мМ ацетат аммония +30% ацетонитрил +35% муравьиной кислоты (2 мл/л); мобильная фаза В: 100% ацетонитрил), чтобы управлять градиентом от 100% А (удержание в течение 1 мин) до 100% В в течение 4 мин, удержание при 100% В при скорости потока 1,2 мл/мин в течение 4 мин и повторно уравновешенный с помощью начальных условий в течение 3 мин. Используют объем инъекции 10 мкл. Используют положительный способ ионизации с четырьмя различными коническими напряжениями, составляющими (20, 40, 50, 55 В). Масс-спектр получают путем сканирования от 100 до 1000 в течение 0,4 с, используя задержку между сканированием, равную 0,1 с.

Способ 9.

В дополнение к общей методике В: HPLC с обращенной фазой осуществляют на Sunfire C18 колонке (3,5 мкм, 4,6×100 мм) с исходной скоростью потока 0,8 мл/мин. Используют две мобильные фазы (мобильная фаза А: 35% 6,5 мМ ацетат аммония +30% ацетонитрил +35% муравьиной кислоты (2 мл/л); мобильная фаза В: 100% ацетонитрил), чтобы управлять градиентом от 100% А (удержание в течение 1 мин) до 100% В в течение 4 мин, удержание при 100% В при скорости потока 1,2 мл/мин в течение 4 мин и повторно уравновешенный с помощью начальных условий в течение 3 мин. Используют объем инъекции 10 мкл. Коническое напряжение составляет 20 В для положительного и отрицательного способов ионизации. Масс-спектр получают путем сканирования от 100 до 1000 в течение 0,4 с, используя задержку между сканированием, равную 0,3 с.

Когда соединение представляет собой смесь изомеров, которые дают различные пики в LCMS способе, только время задержки основного компонента дано в LCMS таблице.

Таблица 10

Аналитические данные: (R(t) обозначает время задержки в минутах; MH(+) обозначает протонированный молекулярный ион (свободного основания); метод относится к способу использования для LCMS.

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

44	6.17	542	1
48	6.19	542	1
45	6.14	542	1
43	6.63	529	1
39	5.13	427	1
35	5.41	425	1
15	5.57	425	1
14	5.47	425	1
11	6.49	485	1
33	5.04	559	3
31	7.52	439	4
30	5.77	423	1
32	4.49	535	3
20	4.19	501	3
46	7.00	508	1
40	4.18	501	3
34	5.12	591	3
22	3.65	525	3
21	4.30	525	3
41	4.84	536	1
28	4.60	565	3
37	4.25	565	3
23	6.37	520	1
26	4.12	515	3
27	4.12	515	3
49	1.13	447	2
19	1.20	481	2
54	1.06	472	2
57	1.13	477	2
50	1.18	481	2
52	1.24	515	2
55	1.09	506	2
58	1.17	511	2
51	n.d.	477	5
53	1.20	511	2
56	1.06	502	2
59	1.08	507	2
62	6.26	634	6
63	5.68	634	7
61	5.67	557	8
60	5.18	621	9

D. Фармакологические примеры.

D.1. In-vitro способ тестирования соединений против *M. tuberculosis*. Плоскостонные стерильные 96-луночные микротитровальные планшеты наполняют 100 мкл бульонной среды Middlebrook (1x). Затем исходные растворы (10x финальной тестируемой концентрации) соединений добавляют в объеме 25 мкл к набору парных лунок в колонку 2 так, чтобы обеспечить оценку их эффектов на бактериальный рост. Последовательные пятикратные разведения делают непосредственно в микротитровальных планшетах в колонках 2-11, используя специальную роботическую систему (Zymark Corp., Norkinton, MA). Кончики пипеток меняют после каждых 3 разведений, чтобы свести к минимуму ошибки дозирования с высокогидрофобными соединениями. Необработанные контрольные образцы с инокулятом (колонка 1) или без инокулята (колонка 12) включают в каждый микротитровальный планшет. Приблизительно 5000 КОЕ на лунку *Mycobacterium tuberculosis* (штамм H37RV), в объеме 100 мкл в бульонной среде Middlebrook (1x), добавляют к рядам от А до Н, за исключением колонки 12. Такой же объем бульонной среды без инокулята добавляют к колонке 12 в рядах от А до Н. Культуры инкубируют при 37°C в течение 7 дней в увлажненной атмосфере (инкубатор с открытым воздушным клапаном и непрерывной вентиляцией). За день до завершения инкубации, через 6 дней после инокуляции, ресазурин (1:5) добавляют во все лунки в объеме 20 мкл, и планшеты инкубируют еще 24 ч при 37°C. На 7 день бактериальный рост оценивают количественно с помощью флюорометрии.

Флюоресценцию считывают в контролируемом компьютере флюорометре (Spectramax Gemini EM, Molecular Devices) при длине волны возбуждения 530 нм и длине волны эмиссии 590 нм. Процент ингибирования роста, достигнутого за счет соединений, подсчитывают в соответствии со стандартными способами и выражают как значения IC_{90} (мкг/мл) (концентрация, подавляющая бактериальный рост на 90%).

D.2. In-vitro способ тестирования соединений на антибактериальную активность против штамма *M. Smegmatis* ATCC607.

Плоскодонные стерильные 96-луночные микротитровальные планшеты наполняют 180 мкл стерильной деионизированной воды с добавлением 0,25% BSA. Затем исходные растворы (7,8х финальной тестируемой концентрации) соединений добавляют в объеме 45 мкл к набору парных лунок в колонку 2 так, чтобы обеспечить оценку их эффектов на бактериальный рост. Последовательные пятикратные разведения (45 мкл в 180 мкл) делают непосредственно в микротитровальных планшетах в колонках 2-11, используя специальную роботическую систему (Zymark Corp., Hopkinton, MA). Кончики пипеток меняют после каждых 3 разведений, чтобы свести к минимуму ошибки дозирования с высокогидрофобными соединениями. Необработанные контрольные образцы с инокулятом (колонка 1) или без инокулята (колонка 12) включают в каждый микротитровальный планшет. Приблизительно 250 КОЕ на лунку инокулята бактерий, в объеме 100 мкл в бульонной среде Mueller-Hinton, добавляют к рядам от А до Н, за исключением колонки 12. Такой же объем бульонной среды без инокулята добавляют к колонке 12 в рядах от А до Н. Культуры инкубируют при 37°C в течение 48 ч в увлажненной атмосфере 5% CO_2 (инкубатор с открытым воздушным клапаном и непрерывной вентиляцией). В конце инкубации, через 2 дня после инокуляции, бактериальный рост оценивают количественно с помощью флюорометрии.

Флюоресценцию считывают в контролируемом компьютере флюорометре (Cytofluor, Biosearch) при длине волны возбуждения 530 нм и длине волны эмиссии 590 нм (прирост 30). Процент ингибирования роста, достигнутого за счет соединений, подсчитывают в соответствии со стандартными способами и выражают как IC_{90} (мкг/мл), что означает концентрацию, подавляющую бактериальный рост на 90%. Результаты приведены в табл. 11.

Таблица 11

Результаты скрининга in vitro соединений согласно изобретению на *M. smegmatis* (IC_{90} (мкг/мл)).

Соединение No.	<i>M. smegmatis</i> IC_{90} (мкг/мл)
13	1,73
10	0,43

040841

9	1,7
6	10,18
1	1,65
29	1,65
2	1,59
4	7,98
24	5,37
5	5,1
3	2,0
47	20,36
25	40,15
42	22,84
38	8,01
8	1,63
7	1,63
12	40,95
17	39,2
16	1,75
18	9,85
44	4,31
48	1,72
45	9,65
43	4,21
39	16,98
35	3,79
15	1,35
14	1,35
11	1,53
33	7,03
31	6,95
30	2,67
32	1,69
20	1,41
46	1,61

40	1,58
34	2,35
22	1,66
21	14,79
41	3,79
28	1,79
37	2,01
23	1,85
26	4,09
27	5,78
49	7,08
19	1,52
54	11,85
57	7,55
50	1,92
52	1,63
55	8,02
58	8,10
51	7,55
53	2,03
59	8,03
56	7,95
36	1,94
60	1,97
61	1,76
62	8,97
63	3,57

D.3. In-vitro способ тестирования соединений на антибактериальную активность против различных немикобактериальных штаммов.

Приготовление бактериальных суспензий для теста на чувствительность.

Бактерии, используемые в этом исследовании, выращивают в течение ночи во флаконах, содержащих 100 мл бульона Mueller-Hinton Broth (Becton Dickinson - кат. № 275730) в стерильной деионизированной воде, при потряхивании, при 37°C. Исходные растворы (0,5 мл/пробирка) хранят при -70°C до использования. Титрование бактерий производят в микротитровальных планшетах, чтобы определить TCID₅₀, при этом TCID₅₀ представляет собой разведение, которое вызывает бактериальный рост в 50% инокулированных культур. Как правило, уровень инокулята приблизительно 100 TCID₅₀ используют для теста на чувствительность.

Тест на антибактериальную чувствительность: определение IC₉₀.

Исследование с микротитровальным планшетом.

Плоскодонные стерильные 96-луночные микротитровальные планшеты наполняют 180 мкл стерильной деионизированной воды с добавлением 0,25% BSA. Затем исходные растворы (7,8x финальной тестируемой концентрации) соединений добавляют в объеме 45 мкл к набору парных лунок в колонку 2. Последовательные пятикратные разведения (45 мкл в 180 мкл) делают непосредственно в микротитровальных планшетах в колонках со 2 по 11. Необработанные контрольные образцы с инокулятом (колонка 1) или без инокулята (колонка 12) включают в каждый микротитровальный планшет. В зависимости от типа бактерии от 10 до 60 КОЕ на лунку инокулята бактерий (100 TCID₅₀), в объеме 100 мкл в 2,8-кратной бульонной среде Mueller-Hinton, добавляют к рядам от А до Н, за исключением колонки 12. Такой же объем бульонной среды без инокулята добавляют к колонке 12 в рядах от А до Н. Культуры инокубируют при 37°C в течение 24 ч в нормальной атмосфере (инкубатор с открытым воздушным клапаном и непрерывной вентиляцией). В конце инкубации, через день после инокуляции, бактериальный рост

оценивают количественно с помощью флюорометрии. Затем ресазурин (0,6 мг/мл) добавляют в объеме 20 мкл во все лунки через 3 ч после инокуляции, и планшеты повторно инкубируют в течение ночи. Изменение цвета с синего на розовый указывает на рост бактерий.

Флюоресценцию считают в контролируемом компьютером флюорометре (Cytofluor, Biosearch) при длине волны возбуждения 530 нм и длине волны эмиссии 590 нм. Процент ингибирования роста, достигнутого за счет соединений, подсчитывают в соответствии со стандартными способами. IC₉₀ (выраженная в мкг/мл) означает концентрацию, подавляющую бактериальный рост на 90%. Результаты приведены в табл. 12.

Способ разведения агара.

Значения MIC₉₉ (минимальная концентрация, приводящая к подавлению бактериального роста на 99%) могут быть определены с помощью выполнения стандартного способа разведения агара согласно стандартам NCCLS*, в котором применяемые среды включают агар Mueller-Hinton.

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

Исследования времени гибели.

Бактерицидная или бактериостатическая активность соединений может быть определена в исследовании времени гибели, используя способ микроразведения бульона*. В исследовании времени гибели на *Staphylococcus aureus* и резистентных к метициллину *S. aureus* (MRSA), исходный инокулят *S. aureus* и MRSA представляет собой 10⁶ КОЕ/мл в бульоне Muller Hinton. Антибактериальные соединения используются в концентрации 0,1 до 10-кратной MIC (т.е. IC₉₀, определенной в исследовании с микротитровальным планшетом). Лунки, в которые не вводили антибактериальный агент, составляют контроль роста культуры. Планшеты, содержащие микроорганизм и тестируемые соединения, инкубируют при 37°C. Через 0, 4, 24 и 48 ч инкубации образцы извлекают для определения количества жизнеспособных микроорганизмов путем последовательного разведения (10⁻¹ до 10⁻⁶) в стерильном PBS и высевания (200 мкл) на агар Mueller Hinton. Планшеты инкубируют при 37°C в течение 24 ч и определяют число колоний. Кривые гибели могут быть построены путем отложения log₁₀ КОЕ на мл на шкале времени. Бактерицидное действие обычно определяется как 3-log₁₀ снижение в числе КОЕ на мл по сравнению с необработанным инокулятом. Потенциальный эффект переноса лекарств избегается путем последовательных разведений и подсчета колоний при наибольшем разведении, используемом для высевания.

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

Определение клеточных уровней АТФ.

С целью проанализировать изменения в общей клеточной концентрации АТФ (используя набор АТФ bio luminescence Kit, Roche), исследования проводятся путем выращивания исходной культуры *S. aureus* (ATCC29213) в 100 мл флаконах Mueller Hinton и инкубирования в инкубаторе-шейкере в течение 24 ч при 37°C (300 об/мин). Измеряют OD₄₀₅ нм и подсчитывают КОЕ/мл. Разбавляют культуры до 1×10⁶ КОЕ/мл (конечная концентрация при измерении АТФ: 1×10⁵ КОЕ/100 мкл в лунке) и добавляют тестируемые соединения при 0,1 до 10-кратной MIC (т.е. IC₉₀, определенной в исследовании с микротитровальным планшетом). Инкубируют эти пробирки в течение 0, 30 и 60 минут при 300 об/мин и 37°C. Используют 0,6 мл бактериальной суспензии из защелкивающихся пробирок и добавляют к новым 2 мл пробиркам Эппендорфа. Добавляют 0,6 мл клеточного литического реактива (Roche kit), встряхивают на вортексе при максимальной скорости и инкубируют в течение 5 минут при комнатной температуре. Охлаждают на льду. Позволяют люминометру согреться до 30°C (Luminoskan Ascent Labsystems с инжектором). Заполняют одну колонку (=6 лунок) 100 мкл того же образца. Добавляют 100 мкл реактива Luciferase в каждую лунку с помощью инжекторной системы. Измеряют люминесценцию в течение 1 с.

Таблица 12

Значения IC₉₀ (мкг/мл), определенные согласно опытам с микротитровальной пластинкой.

	IC ₉₀ (МКГ/МЛ)						
	STA	SPN	EFA	SPY	PAE	STA	STA
Соединение No.	29213	6305	29212	8668	27853	RMETH	25923
1	8,27	1,65					
2	7,98	1,59					

040841

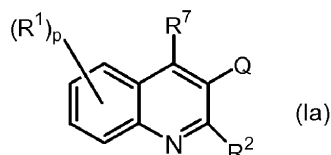
3	7,98	1,59					
4	40	17,87					
5	36,14	36,14					
6	10,18	10,18					
7	1,63	2,05					
8	8,17	2,05					
9	2,69	9,56	10,72	10,72	9,56	3,81	5,38
10	4,79	12,03	5,38	9,56	21,4	12,03	4,27
11	1,53	1,22	15,33	7,68	7,68		
12	8,17	10,29					
13		8,67	12,24	9,73	12,24		10,91
14	33,79	1,35	37,91	26,84	37,91		
15	33,79	6,74					
16	7,82	1,56					
17	15,6	7,82	39,2	19,65	43,98		
18	17,51	8,78					
20	1,58	1,41					
21	41,68	23,44					
22	20,89	20,89					
23	1,65	1,85		1,65	6,55		
24	33,88	1,51					
25	22,58	8,01	40,15	17,93	40,15		
26	3,65	2,05					
27	8,17	4,59					
28	8,96	2,01					
29	8,27	1,85					
30	6,7	1,34	11,91	6,7	13,36		
31	39,09	7,8					
32	1,69	1,9	9,51	3,79	3,79		
33	8,86	7,89					
34		10,51					
35	33,79	1,35	15,09	1,35	15,09		
36	9,73	5,47	12,24	9,73	12,24	12,24	10,91
37	8,96	2,01					
38	10,08	8,01	8,01	3,58	8,99		

39	33,88	8,51					
40	19,93	3,98	15,83	7,94			
41	8,49	9,53					
42							
43	52,95	8,39					
44	10,82	10,82					
45	43,09	10,82					
46	9,03	8,05					
47							
48	10,82	2,72					
49	44,66	8,91					
50		9,6					
51	47,67	21,29					
52	10,29	10,29					
53	9,09	10,2					
54	42,04	47,17					
55	8,02	10,1					
56		12,6					
57		9,51					
58	10,2	12,84					
59		11,34					
60	1,97	2,48					
61	1,76	1,76					
62	22,52						
63	2,25						

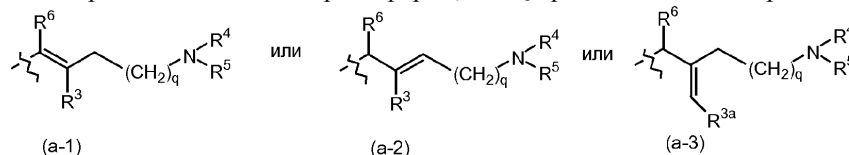
STA 29213 означает *Staphylococcus aureus* (ATCC29213); SPN 6305 означает *Streptococcus pneumoniae* (ATCC6305); EFA 29212 означает *Enterococcus faecalis* (ATCC29212); SPY 8668 означает *Streptococcus pyogenes* (ATCC8668); PAE 27853 означает *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC27853); STA RMETH означает резистентные к метициллину *Staphylococcus aureus* (MRSA) (клинически изолированные в University of Antwerp); STA 25923 означает *Staphylococcus aureus* (ATCC25923). ATCC означает тканевую культуру типа American.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (Ia)



или его любая стереохимически изомерная форма, где Q представляет собой радикал формулы



p представляет собой целое число, равное 1;

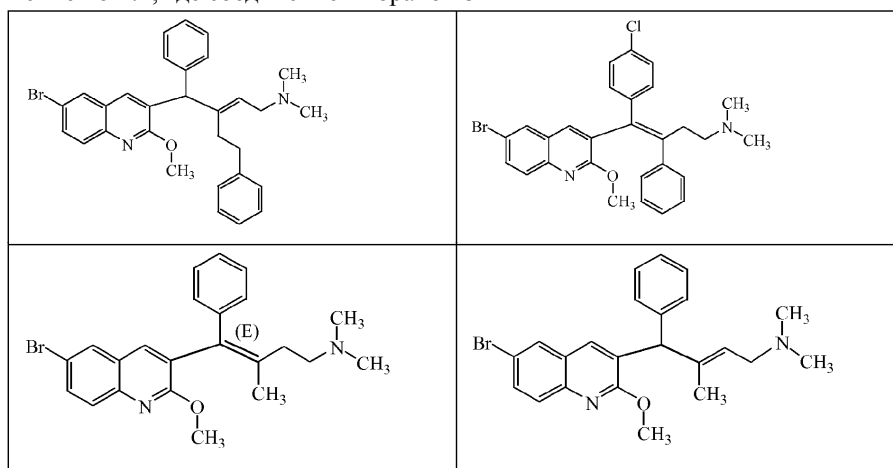
q представляет собой целое число, равное нулю, 1, 2 или 3;

R¹ представляет собой водород, галоген, алкил, содержащий 1-6 атомов углерода, C₁₋₆-алкилокси, фенил или Нет, выбранный из фуридила, бензотиенила и пиридила;

R² представляет собой водород, C₁₋₆-алкилокси, C₁₋₆-алкилтио;

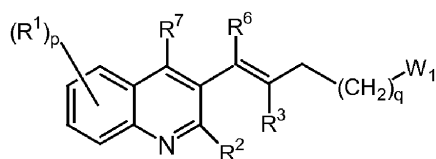
R³ представляет собой алкил, содержащий 1-6 атомов углерода, арил-C₁₋₆-алкил, арил, где арил выбирают из фенила или нафтила, необязательно замещенного галогеном или C₁₋₆-алкилокси;

- R^{3a} представляет собой водород, циано;
 R⁴ и R⁵ каждый независимо представляет собой алкил, содержащий 1-6 атомов углерода; или
 R⁴ и R⁵ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют радикал, выбранный из группы, состоящей из пиперидино, пиперазино, морфолино, гексагидро-1H-1,4-дiazепинила, 2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептила, имидазолила, триазолила, каждый радикал необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый заместитель независимо выбран из алкила, содержащего 1-6 атомов углерода;
 R⁶ представляет собой фенил, необязательно замещенный галогеном или C₁₋₆-алкилокси;
 R⁷ представляет собой водород;
 или его фармацевтически приемлемые соли.
 2. Соединение по п.1, где R² представляет собой метилокси.
 3. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где q равно 1, 2 или 3.
 4. Соединение по любому одному из пп.1-3, где R⁴ и R⁵, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют радикал, выбранный из группы, состоящей из гексагидро-1H-1,4-дiazепинила или 2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептила, каждое из указанных колец необязательно замещено C₁₋₆-алкилом.
 5. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где Q представляет собой радикал формулы (a-1).
 6. Соединение по любому одному из пп. 1-4, где Q представляет собой радикал формулы (a-2).
 7. Соединение по п.1, где соединение выбрано из



и его фармацевтически приемлемой соли.

8. Применение соединения по любому одному из пп.1-7 в медицине для лечения бактериальной инфекции.
 9. Применение по п.8, отличающееся тем, что бактериальная инфекция представляет собой инфекцию, вызываемую *Mycobacterium tuberculosis*.
 10. Фармацевтическая композиция для лечения бактериальной инфекции, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и, в качестве активного ингредиента, терапевтически эффективное количество соединения, как определено по любому одному из пп.1-7.
 11. Применение соединения по любому одному из пп.1-7 для производства лекарственного средства для лечения бактериальной инфекции.
 12. Применение по п.11, отличающееся тем, что бактериальная инфекция представляет собой инфекцию, включающую грамположительную бактерию.
 13. Применение по п.12, отличающееся тем, что грамположительная бактерия представляет собой *Streptococcus pneumoniae*.
 14. Применение по п.12, отличающееся тем, что грамположительная бактерия представляет собой *Staphylococcus aureus*.
 15. Применение по п.14, отличающееся тем, что *Staphylococcus aureus* является метициллин-устойчивым.
 16. Соединение формулы

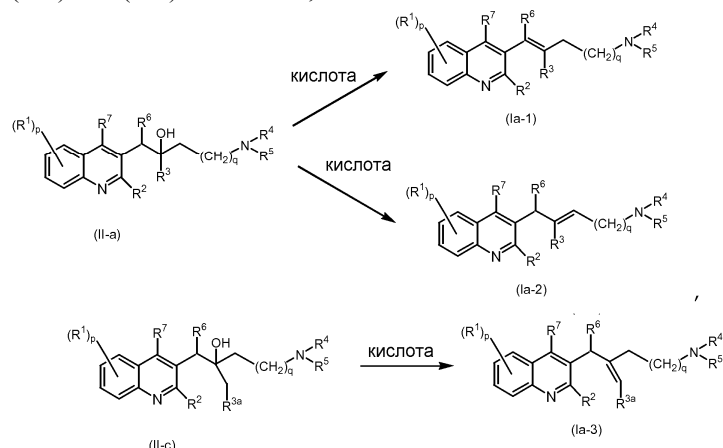


(IIIa)

или его фармацевтически приемлемая соль, где W₁ представляет собой галоген, а R¹, R², R³, R⁶, R⁷,

р и q являются такими, как определено в п.1.

17. Способ получения соединения по п.1, характеризующийся взаимодействием промежуточного соединения формулы (II-a) или (II-c) с кислотой,

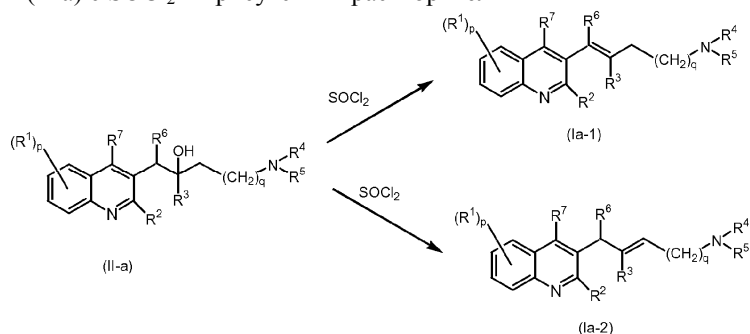


где $R^1, R^2, R^3, R^{3a}, R^4, R^5, R^6, R^7$, р и q являются такими, как определено в п.1.

18. Способ по п.17, в котором соединение формулы (Ia-1), (Ia-2), (Ia-3) превращают дополнительно в терапевтически активную нетоксичную кислотно-аддитивную соль путем обработки кислотой или в терапевтически активную нетоксичную основно-аддитивную соль путем обработки основанием.

19. Способ по п.18, в котором дополнительно получают стереохимически изомерные формы или четвертичные амины.

20. Способ получения соединения по п.1, характеризующийся взаимодействием промежуточного соединения формулы (II-a) с SOCl_2 в присутствии растворителя

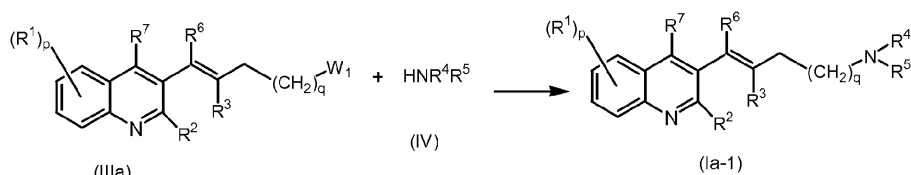


где $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$, р и q являются такими, как определено в п.1.

21. Способ по п.20, в котором соединение формулы (Ia-1), (Ia-2) превращают дополнительно в терапевтически активную нетоксичную кислотно-аддитивную соль путем обработки кислотой или в терапевтически активную нетоксичную основно-аддитивную соль путем обработки основанием.

22. Способ по п.21, в котором дополнительно получают стереохимически изомерные формы или четвертичные амины.

23. Способ получения соединения по п.1, характеризующийся взаимодействием промежуточного соединения формулы (IIIa) с промежуточным соединением формулы (IV) в присутствии основания и растворителя

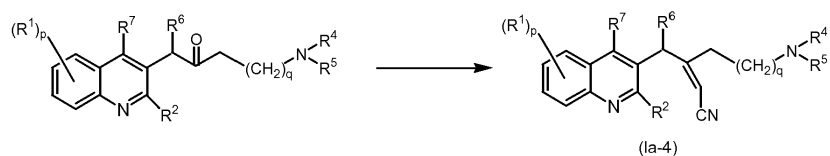


где $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$, р и q являются такими, как определено в п.1, и где W_1 представляет собой подходящую уходящую группу.

24. Способ по п.23, в котором соединение формулы (Ia-1) превращают дополнительно в терапевтически активную нетоксичную кислотно-аддитивную соль путем обработки кислотой или в терапевтически активную нетоксичную основно-аддитивную соль путем обработки основанием.

25. Способ по п.24, в котором дополнительно получают стереохимически изомерные формы или четвертичные амины.

26. Способ получения соединения по п.1, характеризующийся взаимодействием промежуточного соединения формулы (VII) с диэтилцианометилацетатом в присутствии гидроксида натрия и растворителя



где R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , p и q являются такими, как определено в п.1.

27. Способ по п.26, в котором соединение формулы (Ia-4) превращают дополнительно в терапевтически активную нетоксичную кислотно-аддитивную соль путем обработки кислотой или в терапевтически активную нетоксичную основно-аддитивную соль путем обработки основанием.

28. Способ по п.27, в котором дополнительно получают стереохимически изомерные формы или четвертичные амины.

29. Фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение по любому одному из пп.1-7 и (б) один или более антибактериальных агентов, выбранных из антибиотиков группы β -лактамов, тетрациклинов, аминогликозидов, нуклеозидов, макролидов, ансамицинов, пептидов, пептидных антибиотиков, для лечения бактериальной инфекции.

