

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11)

014163

(13)

B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации
и выдачи патента: **2010.10.29**

(21) Номер заявки: **200800152**

(22) Дата подачи: **2006.06.26**

(51) Int. Cl. **A61K 31/4353** (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
C07D 215/227 (2006.01)
C07D 215/36 (2006.01)
C07D 215/22 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛИНА В КАЧЕСТВЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ АГЕНТОВ

(31) **05105769.3**

(32) **2005.06.28**

(33) **EP**

(43) **2008.06.30**

(86) **PCT/EP2006/063556**

(87) **WO 2007/000436 2007.01.04**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В. (BE)

(72) Изобретатель:

**Андрис Кунрад Йозеф Лодевейк Марсель,
Коул Анил (BE), Гийемон Жером Эмиль
Жорж, Мотт Магали Мадлен Симон (FR)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(56)

WO-A-2004011436

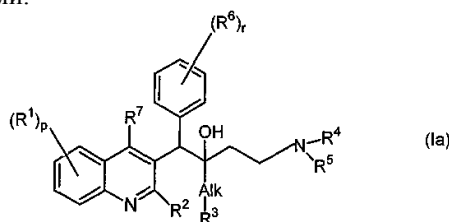
HELWIG, BURGHARD: "Moderne
Arzneimittel", 1980, WISSENSCHAFT-
LICHE VERLAGSGESELLSCHAFT,
STUTTGART, XP002359316, page 395

ANDRIES, KOEN ET AL.: SCIEN-
CE, vol. 307, 14 January 2005 (2005-01-
14), pages 223-227, XP002358962, cited in
the application, p. 223-224

DESAI P.K. ET AL.: "QUINOLINE
DERIVATIVES AS ANTITUBER-
CULAR/ANTIBACTERIAL AGENTS",
INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY,
JODHPUR, IN, vol. 35B, no. 8, August
1996 (1996-08), p. 871-873, XP000944820,
the whole document

WO-A-2005117875

(57) Применение соединения для получения лекарственного средства для лечения бактериальной инфекции при условии, что бактериальная инфекция отличается от микобактериальной инфекции, причем указанное соединение является соединением формулы (Ia), его фармацевтически приемлемой аддитивной солью кислоты или основания, его стереохимически изомерной формой или его N-оксидной формой. Некоторые из указанных соединений также заявлены как таковые. Также описана комбинация указанных соединений с другими антибактериальными агентами.

**B1****014163****014163****B1**

Настоящее изобретение относится к применению производных хинолина для получения лекарственного средства для лечения бактериальной инфекции.

В настоящее время встала проблема резистентности к антибиотическим средствам первой линии. Некоторые существенные примеры включают пенициллин-резистентный *Streptococcus pneumoniae*, ванкомицин-резистентные энтерококки, метицилин-резистентный *Staphylococcus aureus*, мультирезистентные *salraonellae*.

Последствия резистентности к антибиотическим средствам тяжелы. Инфекции, вызванные резистентными микроорганизмами, не реагируют на лечение, приводя к длительной болезни и повышенному риску летального исхода. Неудачи в лечении также приводят к более длинным инфекционным периодам, которые увеличивают число инфицированных людей, появляющихся в общественных местах, и таким образом подвергают общую популяцию риску инфицирования резистентным штаммом. Больницы представляют собой критический компонент проблемы противомикробной резистентности во всем мире. Комбинация очень восприимчивых пациентов интенсивного и пролонгированного использования противомикробных средств и перекрестной инфекции приводит к инфекциям с очень резистентными бактериальными патогенами.

Самолечение с использованием противомикробных средств представляет собой другой ведущий фактор, способствующий возникновению резистентности. Принимаемые в рамках самолечения противомикробные средства могут быть ненужными, часто неправильно принимаются или, возможно, не содержат нужных количеств активного лекарственного средства.

Согласие пациента с рекомендованным лечением - другая большая проблема. Пациенты забывают принимать лекарства, прерывают лечение, когда начинают чувствовать себя лучше, или могут быть не в состоянии пройти полный курс лечения, таким образом создавая идеальную среду для адаптации микроорганизмов вместо их уничтожения.

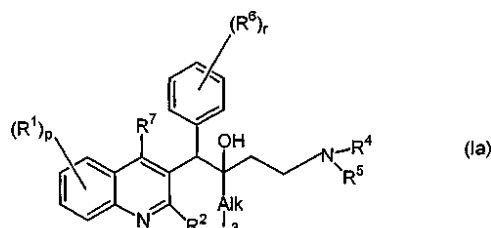
Из-за появляющейся проблемы резистентности к множеству антибиотиков врачи сталкиваются с инфекциями, для которых не существует эффективной терапии. Осложненное течение, летальность и финансовые затраты при лечении таких инфекций налагают все более увеличивающееся бремя на системы здравоохранения во всем мире.

Поэтому существует высокая потребность в новых соединениях для лечения бактериальных инфекций, особенно для лечения инфекций, вызванных резистентными штаммами.

В WO 2004/011436 раскрыты замещенные производные хинолина, обладающие активностью в отношении микобактерий, в особенности против *Mycobacterium tuberculosis*. Одно конкретное соединение таких замещенных производных хинолина описано в Science (2005), 307, 223-227.

В настоящее время обнаружено, что производные хинолина, описанные в WO 2004/011436, также проявляют активность против других бактерий помимо микобактерий.

Поэтому настоящее изобретение относится к применению соединения для получения лекарственного средства для лечения бактериальной инфекции, причем указанное соединение является соединением формулы (Ia)



его фармацевтически приемлемой аддитивной солью кислоты или основания, его стереохимически изомерной формой или его N-оксидной формой,

где R^1 означает водород, галоген, Ar, Het, алкил или алкилокси;

p является целым числом, равным 1, 2, 3 или 4;

R^2 означает алкилокси, алкилоксиалкилокси, алкилтио или моно- или ди(алкил)амино;

R^3 означает Ar;

R^4 и R^5 , каждый независимо, означают водород, алкил или бензил или

R^4 и R^5 , вместе и включая N, к которому они присоединены, могут образовывать пиперидинил;

R^6 означает водород, галоген, алкил или алкилокси;

g является целым числом, равным 1, 2, 3, 4 или 5;

R^7 означает водород;

алкил представляет собой прямой или разветвленный насыщенный углеводородный радикал, 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, присоединенный к прямому или разветвленному углеводородному радикалу, имеющему от 1 до 6 атомов углерода; причем каждый атом углерода может быть необязательно замещен гидрокси, алкилокси или оксо;

Alk означает прямой или разветвленный насыщенный углеводородный радикал, имеющий от 1 до 6 атомов углерода;

Ag означает гомоциклическое кольцо, выбранное из группы, состоящей из фенила, нафтила, аценафтила и тетрагидронафтила, причем каждое гомоциклическое кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из гидроксигруппы, галогена, циано, нитро, amino-, моно- или диалкиламино-, алкила, галогеналкила, алкилокси-, галогеналкилокси-, карбоксила, алкилоксикарбонила, аминокарбонила, морфолинила и моно- или диалкиламинокарбонила;

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

галоген представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из фтора, хлора, брома и йода;

и галогеналкил означает прямой или разветвленной насыщенный углеводородный радикал, 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, присоединенный к прямому или разветвленному насыщенному углеводородному радикалу, имеющему от 1 до 6 атомов углерода; причем один или более атомов углерода замещены одним или более атомами галогена; при условии, что бактериальная инфекция отличается от микобактериальной инфекции.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения бактериальной инфекции у млекопитающего, в частности теплокровного млекопитающего, более конкретно у человека, включающему введение млекопитающему эффективного количества соединения по изобретению.

В рамках настоящего описания алкил представляет собой прямой или разветвленный насыщенный углеводородный радикал, имеющий от 1 до 6 атомов углерода; или циклический насыщенный углеводородный радикал, имеющий от 3 до 6 атомов углерода, присоединенный к прямому или разветвленному насыщенному углеводородному радикалу, имеющему от 1 до 6 атомов углерода; причем каждый атом углерода может быть замещен гидроксигруппой, алкилокси- или оксо-. Предпочтительно алкил является метилом, этилом или циклогексилметилом, более предпочтительно метилом или этилом. Представляющим интерес вариант осуществления алкила во всех определениях, используемых выше или в дальнейшем, является C₁₋₆-алкил, который представляет собой прямой или разветвленный насыщенный углеводородный радикал, имеющий от 1 до 6 атомов углерода, такой как, например, метил, этил, пропил, 2-метилэтил, пентил, гексил и т.п. Предпочтительной подгруппой C₁₋₆-алкил является C₁₋₄-алкил, который представляет собой прямой или разветвленный насыщенный углеводородный радикал, имеющий от 1 до 4 атомов углерода, такой как, например, метил, этил, пропил, 2-метилэтил и т.п.

В рамках данного описания Alk означает прямой или разветвленный насыщенный углеводородный радикал, имеющий от 1 до 6 атомов углерода, в особенности Alk означает C₁₋₆-алкандиил, который представляет собой двухвалентный прямой и разветвленный насыщенный углеводородный радикал, имеющий от 1 до 6 атомов углерода, такой как, например, метилен, 1,2-этанндиил или этилена, 1,3-пропандиил, 1,4-бутандиил, 1,5-пентандиил, 1,6-гександиил и т.п.

В рамках данного описания Ag означает гомоциклическое кольцо, выбранное из группы, состоящей из фенила, нафтила, аценафтила, тетрагидронафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, причем каждый заместитель независимо выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, галогена, циано, нитро, amino-, моно- или диалкиламино-, алкила, галогеналкила, алкилокси-, галогеналкилокси-, карбоксила, алкилоксикарбонила, аминокарбонила, морфолинила и моно- или диалкиламинокарбонила. Предпочтительно Ag означает нафтил или фенил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 заместителями, причем каждый заместитель независимо выбран из галогена или алкилокси-.

В рамках данного описания Net означает моноциклический гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из N-феноксипиперидинила, пиперидинила, пирролила, пиразолила, имидазолила, фуранила, тиенила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, изотиазолила, пиридинила, пиримидинила, пиразинила и пиридазинила; или бициклический гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из хинолинила, хиноксалинила, индолила, бензимидазолила, бензоксазолила, бензизоксазолила, бензотиазолила, бензизотиазолила, бензофуранила, бензотиенила, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила и бензо[1,3]диоксолила; каждый моноциклический и бициклический гетероцикл может быть замещен 1, 2 или 3 заместителями, причем каждый заместитель независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, алкила, алкилокси- и Ag-карбонила. Предпочтительно Net означает фуранил, пиперидинил, пиридинил или бензо[1,3]диоксолил или Net означает тиенил, фуранил, пиридинил или бензо[1,3]диоксолил.

В рамках данного описания галоген представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из фтора, хлора, брома и йода, и галогеналкил представляет собой прямой или разветвленный насыщенный углеводородный радикал, 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, присоединенный к прямому или разветвленному насыщенному углеводородному радикалу, имеющему от 1 до 6 атомов углерода; причем один или более атомов углерода замещены одним или более атомами галогена. Предпочтительно галоген представляет собой бром, фтор или хлор и предпочтительно галогеналкил представляет собой полигалоген- C_{1-6} алкил, который определяют как моно- или полигалогензамещенный C_{1-6} алкил, например метил с одним или более атомами фтора, например дифторметил или трифторметил, 1,1-дифторэтил и т.п. В случае если больше чем один атом галогена присоединен к алкильной группе в рамках значения "галогеналкил" или полигалоген- C_{1-6} алкил, они могут быть одинаковыми или различными.

Определение Het включает все возможные изомерные формы гетероциклов, например пирролил включает 1H-пирролил и 2H-пирролил.

Ag или Het, перечисленные в определениях заместителей соединений формулы (Ia) (см., например, R³), как указано выше или в дальнейшем, могут быть присоединены к остатку молекулы формулы (Ia) через любой пригодный для этого кольцевой атом углерода или гетероатом, если не указано иное. Таким образом, например, когда Het означает имидазолил, им может быть 1-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил и т.п.

Линии, проведенные от заместителей в кольцевые системы, указывают, что соединение может быть присоединено к любому из подходящих кольцевых атомов.

Когда два соседних радикала R⁶ вместе образуют двухвалентный радикал формулы $-CH=CH-CH=CH-$, это означает, что два соседних радикала R⁶ вместе с фенильным кольцом, к которому они присоединены, образуют нафтил.

Для терапевтического применения солями соединений формулы (Ia) являются соли, в которых противоион является фармацевтически приемлемым. Однако соли кислот и оснований, которые не являются фармацевтически приемлемыми, могут также найти применение, например, при получении или очистке фармацевтически приемлемого соединения. Все соли как фармацевтически приемлемые, так и не фармацевтически приемлемые, включены в объем настоящего изобретения.

Фармацевтически приемлемые аддитивные соли, как указано выше или в дальнейшем, включают терапевтически активные нетоксичные формы аддитивных солей кислоты, которые соединения формулы (Ia) могут образовывать. Последние могут быть легко получены путем обработки формы основания такими подходящими кислотами, как неорганические кислоты, например галогеноводородные, например хлористо-водородная, бромисто-водородная кислоты и т.п.; серная кислота; азотная кислота; фосфорная кислота и т.п.; или органические кислоты, например уксусная, пропионовая, гидроксидуксусная, 2-гидроксипропановая, 2-оксипропановая, щавелевая, малоновая, янтарная, малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновая, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, 4-метилбензолсульфоновая, циклогексансульфамовая, 2-гидроксибензойная, 4-амино-2-гидроксибензойная и подобные кислоты. Наоборот, форма соли может быть преобразована обработкой щелочью в форму свободного основания.

Соединения формулы (Ia), содержащие протоны кислоты, могут быть преобразованы в их терапевтически активные формы аддитивных солей нетоксичного металла или амина путем обработки подходящими органическими и неорганическими основаниями. Подходящие формы соли с основанием включают, например, соли аммония, соли щелочного и щелочно-земельного металла, например соли лития, натрия, калия, магния, кальция и т.п., соли с органическими основаниями, например соли с первичными, вторичными и третичными алифатическими и ароматическими аминами, такими как метиламин, этиламин, пропиламин, изопропиламин, четыре изомера бутиламина, диметиламин, диэтиламин, диэтанолламин, дипропиламин, диизопропиламин, ди-н-бутиламин, пирролидин, пиперидин, тетрагидрооксазин, триметиламин, триэтиламин, трипропиламин, хинуклидин, пиридин, хинолин и изохинолин, бензатин, N-метил-D-глюкамин, 2-амино-2-(гидроксиметил)-1,3-пропандиол, гидрамин, и соли с аминокислотами, такими как, например, аргинин, лизин и т.п. Наоборот, форма соли может быть преобразована путем обработки кислотой в форму свободной кислоты.

Термин "аддитивная соль" также включает гидраты и формы присоединения с растворителем, которые соединения формулы (Ia) могут образовывать. Примерами таких форм являются, например, гидраты, алколяты и т.п.

N-оксидные соединения по изобретению включают соединения формулы (Ia), где один или несколько третичных атомов азота окислены до так называемых N-оксидов.

Соединения формулы (Ia) могут быть преобразованы в соответствующие N-оксидные формы с помощью известных в данной области методов преобразования трехвалентного азота в его N-оксидную форму. Указанная реакция N-окисления обычно может быть осуществлена путем взаимодействия исходного вещества формулы (I) с подходящим органическим или неорганическим пероксидом. Подходящие неорганические пероксиды включают, например, пероксид водорода, пероксиды щелочного металла или

щелочно-земельного металла, например пероксид натрия, пероксид калия; подходящие органические пероксиды могут включать пероксикислоты, такие как, например, бензолкарбонпероксовая кислота или галогензамещенная бензолкарбонпероксовая кислота, например 3-хлорбензолкарбонпероксовая кислота, пероксоалкановые кислоты, например пероксоуксусная кислота, алкилгидропероксиды, например трет-бутилгидропероксид.

Подходящими растворителями являются, например, вода, низшие спирты, например этанол и т.п., углеводороды, например толуол, кетоны, например 2-бутанон, галогенированные углеводороды, например дихлорметан, и смеси таких растворителей.

Следует понимать, что некоторые из соединений формулы (I) и их N-оксидов или аддитивных солей могут содержать один или более центров хиральности и существовать в стереохимически изомерных формах.

Соединения любой формулы (Ia) и некоторые из промежуточных соединений неизменно имеют по меньшей мере два стереогенных центра в своей структуре, которые могут привести по меньшей мере к 4 стереохимически различным структурам.

Термин "стереохимически изомерные формы", как он используется выше или в дальнейшем, определяет все возможные стереоизомерные формы, которыми могут обладать соединения формулы (Ia) и их N-оксиды, аддитивные соли или физиологически функциональные производные. Если не указано или не обозначено иное, химическое обозначение соединения означает смесь всех возможных стереохимически изомерных форм, причем указанная смесь содержит все диастереомеры и энантиомеры основной молекулярной структуры. В частности, стереогенные центры могут иметь R- или S-конфигурацию; заместители на двухвалентных циклических (частично) насыщенных радикалах могут иметь или цис- или транс-конфигурацию. Соединения, содержащие двойные связи, могут иметь E (entgegen)- или Z (zusammen)-стереохимию при указанной двойной связи. Термины цис, транс, R, S, E и Z известны специалистам в данной области.

Сtereохимически изомерные формы соединений формулы (Ia) очевидно входят в объем данного изобретения.

Согласно соглашениям о CAS-номенклатуре, когда два стереогенных центра известной абсолютной конфигурации присутствуют в молекуле, дескриптором R или S (на основании правила последовательности Cahn-Ingold-Prelog) обозначают хиральный центр, имеющий наименьший номер, центр отсчета. Конфигурацию второго стереогенного центра обозначают, используя относительные дескрипторы [R*,R*] или [R*,S*], где R* всегда определяют как центр отсчета, и [R*,R*] указывает центры с той же самой хиральностью, и [R*,S*] указывает центры с разной хиральностью. Например, если имеющий наименьший номер хиральный центр в молекуле имеет конфигурацию S и второй центр - конфигурацию R, стереодескриптор будет определен как S-[R*,S*]. Если используются "α" и "β": положение заместителя с самым высоким приоритетом на асимметрическом атоме углерода в кольцевой системе, имеющей самый низкий кольцевой номер, всегда является положением "α" по отношению к срединной плоскости, определяемой кольцевой системой. Положение заместителя с самым высоким приоритетом на другом асимметрическом атоме углерода в кольцевой системе относительно положения заместителя с самым высоким приоритетом на атоме, от которого ведут отсчет, называется "α", если оно находится на той же самой стороне срединной плоскости, определяемой кольцевой системой, или "β", если оно находится с другой стороны срединной плоскости, определяемой кольцевой системой.

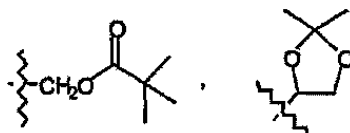
Когда указана определенная стереоизомерная форма, это означает, что указанная форма в основном свободна, то есть связана с меньше чем 50%, предпочтительно меньше чем 20%, более предпочтительно меньше чем 10%, еще более предпочтительно меньше чем 5%, еще более предпочтительно меньше чем 2% и наиболее предпочтительно меньше чем 1% другого изомера(ов). Таким образом, когда соединение формулы (Ia), например, определено как (αS, βR), это означает, что соединение в основном не содержит (αR, βS) изомера.

Соединения любой формулы (Ia) могут быть синтезированы в форме рацемических смесей энантиомеров, которые могут быть отделены друг от друга с помощью известных в данной области методов разделения. Рацемические соединения любой формулы (Ia) могут быть преобразованы в соответствующие диастереомерные формы соли взаимодействием с подходящей хиральной кислотой. Указанные диастереомерные формы соли затем отделяют, например, селективной или фракционной кристаллизацией, и энантиомеры высвобождают оттуда щелочью. Альтернативный метод разделения энантиомерных форм соединений любой формулы (Ia) включает жидкостную хроматографию с использованием хиральной стационарной фазы. Указанные чистые стереохимически изомерные формы также могут быть получены из соответствующих чистых стереохимически изомерных форм подходящих исходных веществ при условии, что реакция протекает стереоспецифически. Предпочтительно, если желателен определенный стереоизомер, указанное соединение синтезируют стереоспецифическим способом получения. В таких способах предпочтительно используют энантиомерно чистые исходные вещества.

Изобретение также включает производные соединения (обычно называемые "пролекарствами") фармакологически активных соединений согласно изобретению, которые разлагаются *in vivo*, приводя к

соединениям согласно изобретению. Пролекарства обычно (но не всегда) имеют более низкий потенциал в отношении рецептора-мишени, чем соединения, до которых они разлагаются. Пролекарства особенно пригодны, когда желаемое соединение имеет химические или физические свойства, которые делают его введение трудным или неэффективным. Например, желаемое соединение может быть плохо растворимым, оно может плохо транспортироваться через эпителий слизистой оболочки или оно может иметь слишком короткий период полураспада в плазме. Более полное обсуждение по пролекарствам можно найти у Stella V.J. et al., в "Prodrugs", Drug Delivery Systems, 1985, p. 112-176, and Drugs, 1985, 29, p. 455-473.

Формы пролекарств фармакологически активных соединений согласно изобретению вообще являются соединениями формул (Ia), их фармацевтически приемлемыми аддитивными солями кислоты или основания, их стереохимически изомерными формами и их N-оксидными формами, имеющими кислотную группу, которая этерифицирована или амидирована. В такие этерифицированные кислотные группы включены группы формулы $-\text{COOR}^x$, где R^x означает C_{1-6} алкил, фенил, бензил или одну из следующих групп:



Амидированные группы включают группы формулы $-\text{CONR}^y\text{R}^z$, где R^y означает H, C_{1-6} алкил, фенил или бензил, и R^z означает $-\text{OH}$, H, C_{1-6} алкил, фенил или бензил.

Соединения согласно изобретению, имеющие аминогруппу, могут быть дериватизированы с кетоном или альдегидом, таким как формальдегид, с образованием основания Манниха. Это основание гидролизуется с кинетикой первого порядка в водном растворе.

Каждый раз, когда он используется в настоящем описании, термин "соединения формулы (Ia)" также включает их фармацевтически приемлемые аддитивные соли кислоты или основания, их N-оксидные формы или их стереохимически изомерные формы. Особый интерес представляют соединения формулы (Ia), которые являются стереохимически чистыми.

Первый представляющий интерес вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединению формулы (Ia), где Alk означает метилен или этилен, в частности этилен.

Второй представляющий интерес вариант осуществления относится к соединению формулы (Ia) или любой его подгруппе, указанной выше как представляющий интерес вариант осуществления, где

R^1 означает водород, галоген, Ar, Het, алкил и алкилокси;

r является целым числом, равным 1, 2, 3 или 4, в частности 1 или 2;

R^2 означает алкилокси, алкилоксиалкилокси, алкилтио;

R^3 означает Ar;

R^4 и R^5 , каждый независимо, означают водород, алкил или бензил;

R^6 означает водород, гало или алкил;

g является целым числом, равным 1;

R^7 означает водород;

алкил означает прямой или разветвленный насыщенный углеводородный радикал, 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, присоединенный к прямому или разветвленному насыщенному углеводородному радикалу, имеющему от 1 до 6 атомов углерода; причем каждый атом углерода может быть замещен гидроксильной группой;

Alk означает этилен;

Ar означает гомоциклическое кольцо, выбранное из группы, состоящей из фенила, нафтила, аценафтила и тетрагидронафтила, причем каждое гомоциклическое кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, причем каждый заместитель независимо выбран из группы, состоящей из галогена, галогеналкила, циано, алкилокси и морфолинила;

Het означает моноциклический гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из N-феноксипиперидинила, пиперидинила, фуранила, тиенила, пиридинила и пиримидинила; или бициклический гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из бензотиенила, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила и бензо[1,3]диоксолила; причем каждый моноциклический и бициклический гетероцикл может быть необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, причем каждый заместитель независимо выбран из алкила или Ar-карбонила; и

галоген представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из фтора, хлора и брома;

галогеналкил представляет собой прямой или разветвленный насыщенный углеводородный радикал, 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, присоединенный к прямому или разветвленному насыщенному углеводородному радикалу, имеющему от 1 до 6 атомов углерода; причем один или более атомов углерода замещены

одним или более атомами галогена.

Третий представляющий интерес вариант осуществления относится к соединению формулы (Ia) или любой его подгруппе, указанной выше как представляющий интерес вариант осуществления, где R^1 означает водород, галоген, алкил, алкилокси, Ag или Het; предпочтительно R^1 означает водород, галоген, алкил или алкилокси; более предпочтительно R^1 означает водород или галоген; наиболее предпочтительно R^1 означает галоген, например бром или хлор, в частности бром.

Четвертый представляющий интерес вариант осуществления относится к соединению формулы (Ia) или любой его подгруппе, указанной выше как представляющий интерес вариант осуществления, где p равен 1 или 2; предпочтительно p равен 1; более предпочтительно p равен 1, и R^1 отличен от водорода.

Пятый представляющий интерес вариант осуществления относится к соединению формулы (Ia) или любой его подгруппе, указанной выше как представляющий интерес вариант осуществления, где p равен 1 и указанный заместитель R^1 находится в положении 5, 6 или 7 кольца хинолина; предпочтительно в положении 6.

Шестой представляющий интерес вариант осуществления относится к соединению формулы (Ia) или любой его подгруппе, указанной выше как представляющий интерес вариант осуществления, где R^2 означает алкилокси, алкилтио, алкилоксиалкилокси или моно- или ди(алкил)амино; предпочтительно R^2 означает алкилокси или алкилтио; более предпочтительно R^2 означает алкилокси или алкилтио; наиболее предпочтительно R^2 означает алкилокси, в частности C_{1-4} алкилокси; более предпочтительно метилокси.

Седьмой представляющий интерес вариант осуществления относится к соединению формулы (Ia) или любой его подгруппе, указанной выше как представляющий интерес вариант осуществления, где R^3 означает Ag, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, причем указанный заместитель предпочтительно представляет собой галоген, галогеналкил, алкилокси, галогеналкилокси или алкил; более предпочтительно указанный заместитель представляет собой галоген, галогеналкил или алкилокси; еще более предпочтительно указанный заместитель представляет собой галоген или алкилокси; наиболее предпочтительно указанный заместитель представляет собой галоген; предпочтительно Ag в определении R^3 представляет собой нафтил или фенил, необязательно замещенный 1 или 2 атомами галогена, в особенности 4-галогенфенил; более предпочтительно R^3 означает нафтил или фенил; наиболее предпочтительно R^3 означает 1-нафтил или фенил.

Восьмой представляющий интерес вариант осуществления относится к соединению формулы (Ia) или любой его подгруппе, указанной выше как представляющий интерес вариант осуществления, где R^4 и R^5 , каждый независимо, означают водород, алкил или бензил; предпочтительно водород или алкил, в частности водород или C_{1-4} алкил; более предпочтительно C_{1-4} алкил; наиболее предпочтительно метил.

Девятый представляющий интерес вариант осуществления относится к соединению формулы (Ia) или любой его подгруппе, указанной выше как представляющий интерес вариант осуществления, где R^4 и R^5 , вместе и включая N, к которому они присоединены, образуют радикал пиперидинил.

Десятый представляющий интерес вариант осуществления относится к соединению формулы (Ia) или любой его подгруппе, указанной выше как представляющий интерес вариант осуществления, где R^6 означает водород, алкил, алкилокси или галоген; предпочтительно R^6 означает водород.

Одиннадцатый представляющий интерес вариант осуществления относится к соединению формулы (Ia) или любой его подгруппе, указанной выше как представляющий интерес вариант осуществления, где g равен 1 или 2; предпочтительно g равен 1.

Двенадцатый представляющий интерес вариант осуществления относится к соединению формулы (Ia) или любой его подгруппе, указанной выше как представляющий интерес вариант осуществления, где R^7 означает водород или метил; предпочтительно R^7 является водородом.

Тринадцатый представляющий интерес вариант осуществления относится к соединению формулы (Ia) или любой его подгруппе, указанной выше как представляющий интерес вариант осуществления, где соединением является соединение согласно формуле (Ia).

Четырнадцатый представляющий интерес вариант осуществления относится к соединению формулы (Ia) или любой его подгруппе, указанной выше как представляющий интерес вариант осуществления, к которому применимы одно или более, предпочтительно все из следующих определений:

R^1 означает водород, галоген, алкил, алкилокси, Ag или Het; в частности водород, галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилокси, Ag или Het; более предпочтительно водород, бром, метил, метилокси, гидроксиметил, фенил, пиридинил, тиенил или фуранил;

p равен 1 или 2, в частности 1;

R^2 означает алкилокси, алкилтио, моно- или ди(алкил)амино, алкилоксиалкилокси; в частности C_{1-4} алкилокси, C_{1-4} алкилтио, моно- или ди(C_{1-4} алкил)амино, C_{1-4} алкилокси- C_{1-4} алкилокси- C_{1-4} алкилокси; более предпочтительно C_{1-4} алкилокси, такой как метилокси;

R^3 означает нафтил, фенил, причем каждая из указанных кольцевых систем может быть замещена; в частности фенил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, выбранными из галогена, галогеналкила, алкилокси, галогеналкилокси или алкила; или нафтил; более предпочтительно фенил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, выбранными из галогена, галоген- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилокси, галоген- C_{1-4} алкилокси или C_{1-4} алкилом; или нафтил;

R^4 и R^5 , каждый независимо, означают водород или алкил; в частности водород или C_{1-4} алкил; более предпочтительно водород или метил; или R^4 и R^5 , вместе и включая N, к которому они присоединены, образуют пиперидинил;

R^6 означает водород, галоген, алкил или алкилокси; в частности водород, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкилокси;

г равен 1;

R^7 означает водород;

Alk означает метилен или этилен.

Пятнадцатым представляющим интерес вариантом осуществления является применение соединения формулы (Ia) любой его подгруппы, указанной выше как представляющий интерес вариант осуществления, для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызванной грамположительной и/или грамотрицательной бактерией.

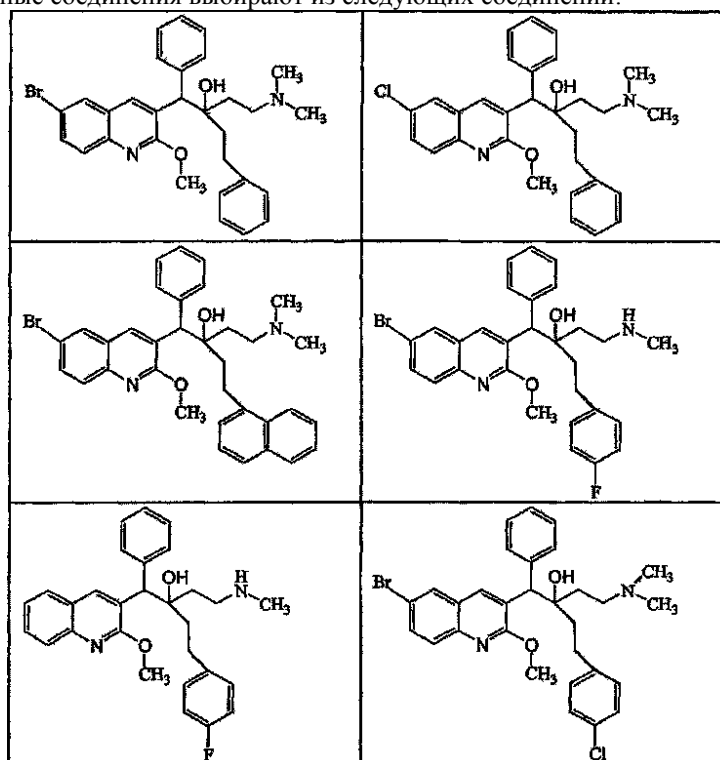
Шестнадцатым представляющим интерес вариантом осуществления является применение соединения формулы (Ia) любой его подгруппы, указанной выше как представляющий интерес вариант осуществления, для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызванной грамположительной бактерией.

Семнадцатым представляющим интерес вариантом осуществления является применение соединения формулы (Ia) любой его подгруппы, указанной выше как представляющий интерес вариант осуществления, для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызванной грамотрицательной бактерией.

Восемнадцатым представляющим интерес вариантом осуществления является применение соединения формулы (Ia) или любой его подгруппы, указанной выше как представляющий интерес вариант осуществления, для получения лекарственного средства для лечения бактериальной инфекции, где соединение формулы (Ia) имеет $IC_{90} < 15$ мкл/мл против по меньшей мере одной бактерии, в частности грамположительной бактерии; предпочтительно $IC_{90} < 10$ мкл/мл; более предпочтительно $IC_{90} < 5$ мкл/мл; причем значение IC_{90} определяют, как описано ниже.

Предпочтительно в соединениях формулы (Ia) или любой его подгруппе, указанной выше как представляющий интерес вариант осуществления, термин "алкил" означает C_{1-6} алкил, более предпочтительно C_{1-4} алкил.

Предпочтительные соединения выбирают из следующих соединений:

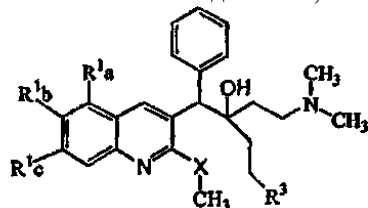


их фармацевтически приемлемых аддитивных солей кислоты или основания, их стереохимически изомерных форм или их N-оксидных форм.

Особенно предпочтительные соединения выбирают из соединений 14, 15, 7, 8, 9, 20, 39, 37, 38, 55 и 40 (см. табл. ниже), их N-оксидов или их стереохимически изомерных форм; в частности предпочтительными соединениями являются соединения 39, 37, 38, 55 и 40, их N-оксиды или их стереохимически изомерные формы.

Настоящее изобретение также относится к любому соединению из приведенных ниже табл. 1-5.

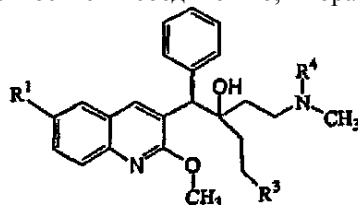
В частности, настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из



R^1_a	R^1_b	R^1_c	R^3	X
H	H	H	фенил	O
H	CH ₃	H	фенил	O
H	OCH ₃	H	фенил	O
H	Br	H	фенил	S
H	Br	H	1-нафтил	O
H	Br	CH ₃	фенил	O
H	Cl	H	фенил	O
Br	H	H	фенил	O

их фармацевтически приемлемых аддитивных солей кислоты или основания, их стереохимически изомерных форм или их N-оксидных форм.

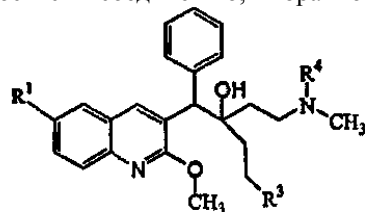
Настоящее изобретение также относится к соединению, выбранному из



R^1	R^3	R^4
Br	4-фторфенил	H
H	4-фторфенил	H
Br	4-хлорфенил	CH ₃

их фармацевтически приемлемых аддитивных солей кислоты или основания, их стереохимически изомерных форм или их N-оксидных форм.

Настоящее изобретение также относится к соединению, выбранному из



R^1	R^3	R^4	стереохимия
Br	4-фторфенил	H	(A)
Br	4-фторфенил	H	(B)
H	4-фторфенил	H	(A)
H	4-фторфенил	H	(B)
Br	4-хлорфенил	CH ₃	(B)

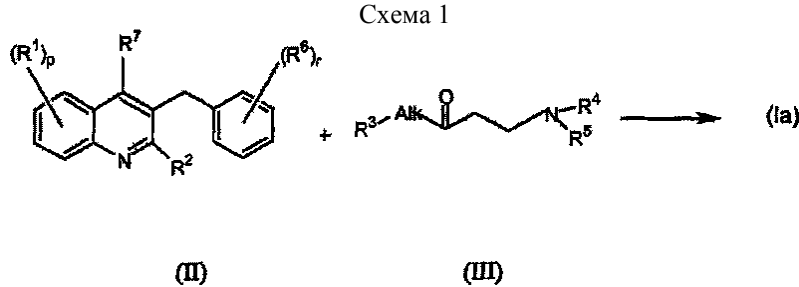
их фармацевтически приемлемых аддитивных солей кислоты или основания, их стереохимически изомерных форм или их N-оксидных форм.

Предпочтительно соединение формулы (Ia) представляет собой определенный диастереоизомер (в основном не содержащий другого диастереоизомера(ов)). В случае если соединение формулы (Ia) имеет два хиральных центра, это означает, что соединение представляет собой рацемическую смесь энантиомеров (R,S) и (S,R) или рацемическую смесь энантиомеров (R,R) и (S,S). В дальнейшем рацемические смеси 2 энантиомеров обозначают как диастереоизомер А или В. Обозначена ли рацемическая смесь как А или В, зависит от того, выделена ли она в протоколе синтеза первой (то есть А) или второй (то есть В). Более предпочтительно соединение формулы (Ia) представляет собой определенный энантиомер (в основном не содержащий других энантиомеров). В случае если соединение формулы (Ia) имеет два хиральных центра, это означает, что соединение является энантиомером (R,S), (S,R), (R,R) или (S,S). В дальнейшем указанные частные энантиомеры обозначают как А1, А2, В1 или В2. Обозначен ли энантиомер как А1, А2, В1 или В2 зависит от того, выделяют ли его в протоколе синтеза первым или вторым.

Соединения формулы (Ia) могут быть получены согласно способам, описанным в WO 2004/011436,

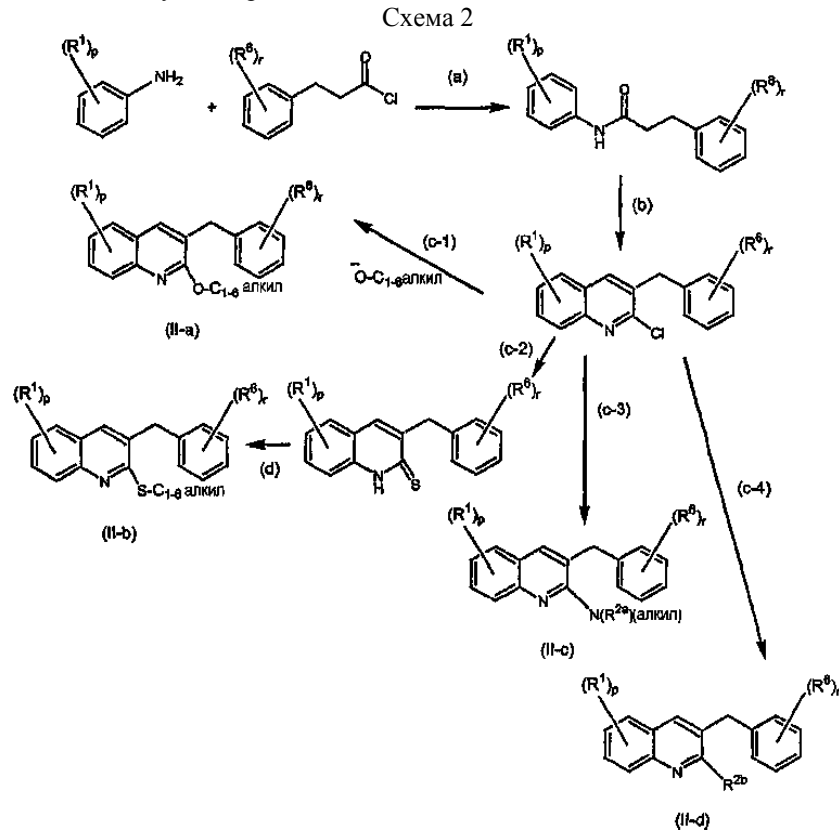
которая включена в настоящее описание посредством ссылки. В общем, соединения согласно изобретению могут быть получены с помощью последовательности стадий, каждая из которых известна специалисту в данной области.

В частности, соединения согласно формуле (Ia) могут быть получены путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (II) с промежуточным соединением формулы (III) согласно следующей реакционной схеме 1:



используя $n\text{BuLi}$ в смеси диизопропиламина и тетрагидрофурана, причем все переменные имеют значения, как определено в формуле (Ia). Перемешивание может увеличить скорость реакции. Реакция может быть проведена при температуре, составляющей от -20 до -70°C .

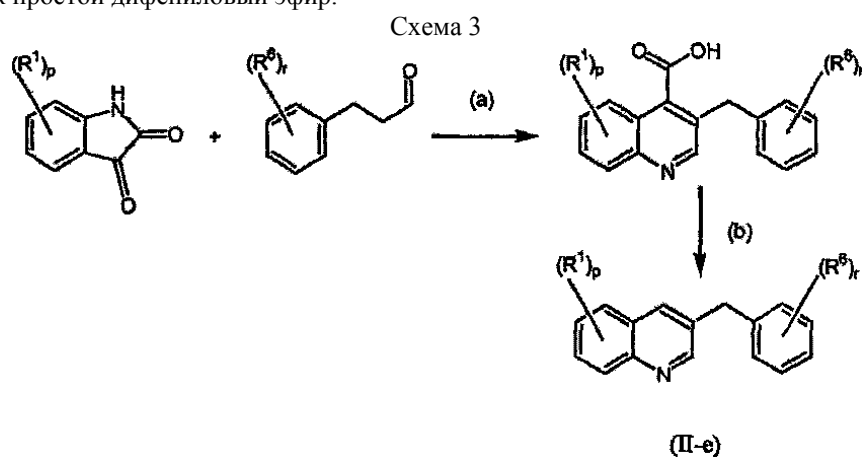
Исходные вещества и промежуточные соединения формулы (II) и (III) являются соединениями, которые коммерчески доступны или могут быть получены согласно обычным реакционным методикам, общеизвестным в данной области. Например, промежуточные соединения формул (II-a) или (II-b) могут быть получены согласно следующей реакционной схеме 2:



где все переменные имеют значения, как определено в формуле (Ia). Реакционная схема 2 включает стадию (a), на которой соответствующим образом замещенный анилин подвергают взаимодействию с подходящим ацилхлоридом, таким как 3-фенилпропионилхлорид, 3-фторбензолпропионилхлорид или *p*-хлорбензолпропионилхлорид, в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин, и подходящего инертного растворителя реакции, такого как метилхлорид или этиленхлорид. Реакция может быть проведена при температуре, находящейся в диапазоне от комнатной температуры до температуры кипения с обратным холодильником. На следующей стадии (b) аддукт, полученный на стадии (a), подвергают взаимодействию с фосфорилхлоридом (POCl_3) в присутствии N,N -диметилформамида (формилирование Vilsmeier-Нааск с последующей циклизацией). Реакция может быть проведена при температуре, находящейся в диапазоне от комнатной температуры до температуры кипения с обратным холодильником. На следующей стадии (c-1) вводят определенную группу R^2 , где R^2 обозначает, например, C_{1-6} алкилокси, путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии (b), с

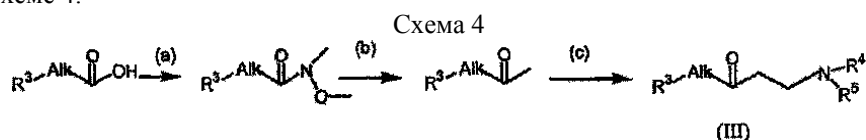
O-C₁₋₆ алкилом в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, HO-C₁₋₆ алкил. Промежуточное соединение, полученное на стадии (b), также может быть преобразовано в промежуточное соединение, где R² означает, например, радикал C₁₋₆ алкилтио взаимодействием с S=C(NH₂)₂ в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, спирт, например этанол (стадия (с-2)), с последующим взаимодействием с C₁₋₆ алкил-I в присутствии подходящего основания, такого как, например, K₂CO₃, и подходящего растворителя, такого как, например, ацетон. Промежуточное соединение, полученное на стадии (b), также может быть преобразовано в промежуточное соединение, где R² означает N(R^{2a})(алкил), где R^{2a} означает водород или алкил, взаимодействием с подходящей солью NH(R^{2a})(алкил) в присутствии подходящего основания, такого как, например, карбонат калия, и подходящего растворителя, такого как, например, ацетонитрил (стадия (с-3)). Промежуточное соединение, полученное на стадии (b), также может быть преобразовано в промежуточное соединение, где R² означает алкилоксиалкилокси, необязательно замещенный алкилокси, где указанный R² соответствует R^{2b}, взаимодействием с алкилоксиалкилОН, необязательно замещенным алкилокси, в присутствии NaN и подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран (стадия (с-4)).

Промежуточные соединения согласно формуле (II-e) могут быть получены согласно следующей реакционной схеме 3, где на первой стадии (a) замещенный индол-2,3-дион подвергают взаимодействию с необязательно замещенным 3-фенилпропиональдегидом в присутствии подходящего основания, такого как гидроксид натрия (реакция Pfitzinger), после которой карбоновую кислоту декарбоксилируют на следующей стадии (b) при высокой температуре в присутствии подходящего инертного растворителя реакции, такого как простой дифениловый эфир.



Очевидно, что в предшествующих и в последующих реакциях продукты реакции могут быть выделены из реакционной среды и в случае необходимости далее очищены согласно методологиям, общеизвестным в данной области, таким как экстракция, кристаллизация и хроматография. Также очевидно, что продукты реакции, которые существуют в более чем одной энантиомерной форме, могут быть выделены из их смеси известными методами, в частности препаративной хроматографией, такой как препаративная ВЭЖХ, хиральная хроматография. Индивидуальные диастереоизомеры или индивидуальные энантиомеры также могут быть получены суперкритической жидкостной хроматографией (SCF).

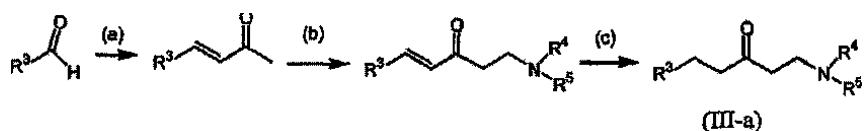
Промежуточные соединения формулы (III) являются соединениями, которые коммерчески доступны или могут быть получены согласно обычным реакционным методикам, общеизвестным в данной области. Например, промежуточные соединения формулы (III) могут быть получены согласно следующей реакционной схеме 4:



Реакционная схема 4 включает стадию (a), на которой, например, подходящую кислоту подвергают взаимодействию с NH(CH₃)(OCH₃) в присутствии 1,1'-карбонилдиимидазола и подходящего растворителя, такого как, например, CH₂Cl₂. На следующей стадии (b) продукт, полученный на стадии (a), подвергают взаимодействию с реактивом Гриньяра (CH₃MgCl) в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран. На следующей стадии (c) вводят аминогруппу (-NR⁴R⁵) путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии (b), с первичным или вторичным амином HNR⁴R⁵ в присутствии CH₂(=O), подходящей кислоты, такой как, например, соляная кислота и т.п., и подходящего растворителя, такого как, например, спирт, например этанол.

Промежуточные соединения формулы (III), где Alk означает этилен, т.е. указанные промежуточные соединения, представленные формулой (III-a), могут быть, альтернативно, получены согласно следующей реакционной схеме 5:

Схема 5



Реакционная схема 5 включает стадию (а), на которой подходящий альдегид подвергают взаимодействию с ацетоном в присутствии подходящего основания, такого как, например, гидроксид натрия. На следующей стадии (b) продукт, полученный на стадии (а), подвергают взаимодействию с первичным или вторичным амином HNR^4R^5 в присутствии $\text{CH}_2(=\text{O})$, подходящей кислоты, такой как, например, соляная кислота и т.п., и подходящего растворителя, такого как, например, спирт, например этанол. На следующей стадии (с) 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.

Соединения формулы (Ia) также могут быть преобразованы друг в друга согласно известным в данной области реакциям преобразования функциональной группы, включая описанные ниже.

Например, соединения формулы (Ia), где R^1 означает галоген, в частности бром, могут быть преобразованы в соединения формулы (Ia), где R^1 означает водород, взаимодействием 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 преобразования соединения формулы (Ia), где R^4 означает бензил, в соединения формулы (Ia), где R^4 означает водород.

Соединения формулы (Ia), где R^1 означает галоген, в частности бром, также могут быть преобразованы в соединения формулы (Ia), где R^1 означает Het , в частности пиридин, взаимодействием с подходящим производным бороновой кислоты и Het , например пиридин-3-бороновой кислотой, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, (трифенилфосфин)палладий(0), в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, диметилловый эфир этиленгликоля, и подходящего основания, такого как, например, карбонат натрия.

Соединения формулы (Ia), где R^1 означает галоген, в частности бром, также могут быть преобразованы в промежуточное соединение, где R^1 означает формил, взаимодействием с N,N -диметилформамидом в присутствии $n\text{BuLi}$ и подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран. Полученные промежуточные соединения могут быть затем преобразованы в соединения формулы (Ia), где R^1 означает $-\text{CH}_2-\text{OH}$, взаимодействием с подходящим восстановителем, таким как, например, NaBH_4 , и в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, спирт, например метанол, и тетрагидрофуран.

Как указано выше, соединения формулы (Ia) могут быть использованы в качестве антибактериальных средств.

Как правило, бактериальные патогены могут быть классифицированы как грамположительные или грамотрицательные патогены. Антибиотические соединения с активностью как против грамположительных, так и против грамотрицательных патогенов, обычно расцениваются, как обладающие широким спектром активности. Соединения согласно настоящему изобретению расцениваются как активные против грамположительных и/или грамотрицательных бактериальных патогенов. В частности, соединения по изобретению активны против по меньшей мере одной грамположительной бактерии, предпочтительно против нескольких грамположительных бактерий, более предпочтительно против одной или более грамположительных бактерий и/или одной или более грамотрицательных бактерий.

Соединения по изобретению обладают бактерицидной или бактериостатической активностью.

Примеры грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий включают стафилококки, например *S. aureus*; энтерококки, например *E. faecalis*; стрептококки, например *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *S. pyogenes*; бациллы, например *Bacillus subtilis*; *Listeria*, например *Listeria monocytogenes*; *Haemophilus*, например *H. influenzae*; *Moraxella*, например *M. catarrhalis*; *Pseudomonas*, например *Pseudomonas aeruginosa*; и эшерихии, например *E. coli*. Грамположительные патогены, например стафилококки, энтерококки и стрептококки, имеют особенно важное значение из-за развития резистентных штаммов, которые, однажды появившись, с трудом поддаются лечению и с трудом устраняются из, например, среды стационара. Примерами таких штаммов являются метицилин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA), метицилин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRCNS), пенициллин-резистентный *Streptococcus pneumoniae* и мультирезистентный *Enterococcus faecium*.

Соединения согласно настоящему изобретению также проявляют активность против резистентных бактериальных штаммов.

Соединения согласно настоящему изобретению особенно активны против *Streptococcus pneumoniae* и/или *Staphylococcus aureus*, включая резистентный *Staphylococcus aureus*, такой как, например, метицилин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA), особенно против *Staphylococcus aureus*, включая резистентный *Staphylococcus aureus*. Соединения по изобретению обладают особенно хорошей активностью против SPN 6305 (*Streptococcus pneumoniae* (ATCC6305)) и/или STA 29213 (*Staphylococcus aureus* (ATCC29213)).

В частности, соединения согласно настоящему изобретению активны в отношении бактерий, чья жизнеспособность зависит от правильного функционирования F1F0 АТФ-синтазы. Без привязки к какой-либо теории сообщается, что активность соединения по изобретению состоит в ингибировании F1F0 АТФ-синтазы, в особенности в ингибировании F0 комплекса F1F0 АТФ-синтазы, более конкретно в ингибировании субъединицы с F0 комплекса F1F0 АТФ-синтазы, приводя к уничтожению бактерий путем истощения клеточных уровней АТФ бактерий.

Каждый раз, когда указано выше или в дальнейшем, что соединения могут лечить бактериальную инфекцию, это означает, что соединения могут лечить инфекцию, вызванную одним или более бактериальными штаммами.

Каждый раз, когда указано выше или в дальнейшем, что бактериальная инфекция не является микобактериальной инфекцией, это означает, что бактериальная инфекция отличается от инфекции, вызванной одним или более штаммами микобактерий.

Соединения согласно настоящему изобретению имеют приемлемое $t_{1/2}$, то есть период полураспада ($t_{1/2}$) соединения относится к временному интервалу, необходимому для того, чтобы определенное количество соединения в организме (или плазменная концентрация) уменьшилось до половины от его первоначального уровня в силу действия различных процессов устранения.

Точная дозировка и частота введения соединений по изобретению зависят от конкретного используемого соединения формулы (Ia), конкретного подвергаемого лечению состояния, серьезности подвергаемого лечению состояния, возраста, массы тела, пола, режима питания, времени введения и общего физического состояния конкретного пациента, способа введения, а также другого лечения, которое человек может получать, как известно специалисту в данной области. Кроме того, очевидно, что эффективные суточные количества могут быть уменьшены или увеличены в зависимости от реакции пациента и/или в зависимости от оценки врача, предписывающего соединения согласно настоящему изобретению.

Соединение согласно настоящему изобретению может вводиться в фармацевтически приемлемых формах необязательно в фармацевтически приемлемом носителе. Соединения и композиции, содержащие данные соединения, могут вводиться такими путями, как топический, локальный или системный. Системное применение включает любой способ введения соединения в ткани тела, например внутриоболочечный, эпидуральный, внутримышечный, чрескожный, внутривенный, интраперитонеальный, подкожный, подъязычный, ректальный и пероральный путь введения. Конкретная вводимая дозировка антибактериального средства, а также продолжительность лечения могут быть при необходимости отрегулированы.

Бактериальные инфекции, которые могут быть подвержены лечению соединениями по изобретению, включают, например, инфекции центральной нервной системы, инфекции наружного уха, инфекции среднего уха, такие как острый средний отит, инфекции черепных пазух, инфекции глаза, инфекции полости рта, такие как инфекции зубов, десен и слизистой оболочки, инфекции верхнего респираторного тракта, инфекции нижних дыхательных путей, мочеполовые инфекции, желудочно-кишечные инфекции, гинекологические инфекции, сепсис, инфекции кости и суставов, инфекции структур кожи и кожи, бактериальный эндокардит, ожоги, антибактериальную профилактику в хирургии и антибактериальную профилактику у пациентов с подавленным иммунитетом, таких как пациенты, получающие противораковую химиотерапию, или пациенты, перенесшие трансплантацию органа.

Учитывая тот факт, что соединения формулы (Ia) активны против бактериальных инфекций, соединения по изобретению могут быть скомбинированы с другими антибактериальными агентами, чтобы эффективно бороться с бактериальными инфекциями.

Поэтому настоящее изобретение также относится к комбинации (а) соединения формулы (Ia) и (b) одного или более других антибактериальных агентов, при условии, что один или более других антибактериальных агентов не являются антимикобактериальными агентами.

Настоящее изобретение также относится к комбинации (а) соединения формулы (Ia) и (b) одного или более других антибактериальных агентов, при условии, что один или более других антибактериальных агентов не являются антимикобактериальными агентами, для применения в качестве лекарственного средства.

Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество (а) соединения формулы (Ia) и (b) одно или более других антибактериальных агентов, при условии, что один или более других антибактериальных агентов не являются антимикобактериальными агентами, также находится в соответствии с настоящим изобретением.

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

Фармацевтическая композиция по изобретению может иметь различные фармацевтические формы для целей введения. В качестве подходящих композиций могут быть названы все композиции, обычно используемые для системного введения лекарственных средств. Для получения фармацевтических композиций по изобретению эффективное количество конкретных соединений необязательно в форме аддитивной соли в качестве активного ингредиента комбинируют в тесной смеси с фармацевтически прием-

лемым носителем, который может иметь разнообразные формы в зависимости от формы получения, желательной для введения. Такие фармацевтические композиции предпочтительно находятся в подходящей лекарственной форме, в частности для перорального введения или парентеральной инъекции. Например, для получения композиции в пероральной лекарственной форме может использоваться любая обычная фармацевтическая среда, такая как, например, вода, гликоли, масла, спирты и т.п., в случае пероральных жидких препаратов, таких как суспензии, сиропы, эликсиры, эмульсии и растворы; или твердые носители, такие как крахмалы, сахар, каолин, растворители, лубриканты, связующие, дезинтеграторы и т.п., в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. Из-за простоты введения таблетки и капсулы представляют собой самые предпочтительные пероральные лекарственные формы, в которых, разумеется, используются твердые фармацевтические носители. Для парентеральных композиций носитель обычно включает стерилизованную воду, составляющую, по меньшей мере, значительную часть, хотя могут быть включены другие ингредиенты, например, для повышения растворимости. Например, могут быть получены растворы для инъекций, в которых носитель включает солевой раствор, раствор глюкозы или смесь раствора глюкозы и солевого раствора. Также могут быть получены суспензии для инъекций, в которых могут использоваться подходящие жидкие носители, суспендирующие агенты и т.п. Также в объеме изобретения входят препараты в твердой форме, которые предназначены для преобразования, непосредственно перед применением, в препараты в жидкой форме.

В зависимости от способа введения фармацевтическая композиция предпочтительно содержит от 0,05 до 99 мас.%, более предпочтительно от 0,1 до 70 мас.% активных ингредиентов, и от 1 до 99,95 мас.%, более предпочтительно от 30 до 99,9 мас.% фармацевтически приемлемого носителя, причем все проценты даны в расчете на общую массу композиции.

Массовые соотношения (а) соединения формулы (Ia) и (b) другого антибактериального агента(ов) при введении в форме комбинации могут быть определены специалистом в данной области. Указанное отношение, точная дозировка и частота введения зависят от конкретного соединения формулы (Ia) и другого используемого антибактериального агента(ов), конкретного подвергаемого лечению состояния, серьезности подвергаемого лечению состояния, возраста, массы тела, пола, режима питания, времени введения и общего физического состояния конкретного пациента, способа введения, а также другого лечения, которое человек может получать, как известно специалисту в данной области. Кроме того, очевидно, что эффективное суточное количество может быть уменьшено или увеличено в зависимости от реакции пациента и/или в зависимости от оценки врача, предписывающего соединения согласно настоящему изобретению.

Соединения формулы (Ia) и один или более других антибактериальных агентов могут быть скомбинированы в одном препарате или они могут быть составлены в отдельных препаратах таким образом, чтобы они могли быть введены одновременно, раздельно или последовательно. Таким образом, настоящее изобретение также относится к продукту или набору, содержащему (а) соединение формулы (Ia) и (b) один или более других антибактериальных агентов, при условии, что один или более других антибактериальных агентов не являются антимикобактериальными агентами, в качестве комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в лечении бактериальной инфекции.

Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать различные другие ингредиенты, известные в данной области техники, например лубрикант, стабилизатор, буферизирующий агент, эмульгатор, регулятор вязкости, поверхностно-активное вещество, консервант, ароматизатор или краситель.

Особенно предпочтительным является составление указанных фармацевтических композиций в виде единичных дозированных форм для простоты введения и однородности дозировки. Единичная дозированная форма в рамках изобретения относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве разовой дозы, причем каждая форма содержит predetermined количество активного ингредиента, вычисленное таким образом, чтобы произвести желаемый терапевтический эффект, в комбинации с необходимым фармацевтическим носителем. Примерами таких единичных дозированных форм являются таблетки (включая надсеченные, или таблетки, покрытые оболочкой), капсулы, пилюли, пакетики с порошком, пластинки, суппозитории, растворы или суспензии для инъекций и т.п., и их упаковки с множеством отделений. Суточная доза соединения согласно изобретению, конечно, варьирует в зависимости от используемого соединения, способа введения, желаемого лечения и обозначенного бактериального заболевания.

Другими антибактериальными агентами, которые могут быть скомбинированы с соединениями формулы (Ia), являются антибактериальные агенты, известные в данной области техники. Другие антибактериальные агенты включают антибиотики группы β -лактама, такие как натуральные пенициллины, полусинтетические пенициллины, натуральные цефалоспорины, полусинтетические цефалоспорины, цефамицины, 1-оксацефемы, клавулановые кислоты, пенымы, карбапенемы, нокардицины, монобактамы; тетрациклины, ангидротетрациклины, антрациклины; аминогликозиды; нуклеозиды, такие как N-нуклеозиды, C-нуклеозиды, карбоциклические нуклеозиды, бластицидин S; вещества с макроциклическим лактонным кольцом, такие как 12-членные кольцевые макролиды, 14-членные кольцевые макролиды, 16-членные кольцевые макролиды; ансамицины; пептиды, такие как блеомицины, грамицидины, поли-

миксины, бацитрацины, антибиотики с большим пептидным кольцом, содержащие лактоновые связи, актиномицины, амфомицины, капреомицин, дистамицин, эндурацидины, микамицин, неокарцинонстатин, стендомицин, виомицин, виргиниамицин; циклогексимид; циклосерин; вариотин; саркомицин А; новобицин; гризеофульвин; хлорамфеникол; митомицины; фумагиллин; монензины; пирролнитрин; фосфомицин; фузидовая кислота; D-(п-гидроксифенил)глицин; D-фенилглицин; энедин.

Конкретные антибиотики, которые могут быть скомбинированы с соединениями по изобретению формулы (Ia), например бензилпенициллин (калия, прокаина, бензатина), феноксиметилпенициллин (калия), фенетициллин калия, пропициллин, карбенициллин (динатрия, фенилнатрия, инданилнатрия), сульбенициллин, тикарциллин динатрия, метицилин натрия, оксациллин натрия, клоксациллин натрия, диклоксациллин, флуклоксациллин, ампициллин, мезлоциллин, пиперациллин натрия, амфоксициллин, циклациллин, гектациллин, сульбактам натрия, талампициллин гидрохлорид, бакампициллин гидрохлорид, пивмециллинам, цефалексин, цефаклор, цефалоглицин, цефадроксил, цефрадин, цефроксадин, цефапирин натрия, цефалотин натрия, цефацетрил натрия, цефсулодин натрия, цефалоридин, цефатризин, цефоперазон натрия, цефамандол, вефотиам гидрохлорид, цефазолин натрия, цефтизоксим натрия, цефотаксим натрия, цефменоксим гидрохлорид, цефуроксим, цефтриаксон натрия, цефтазидим, цефокситин, цефметазол, цефотетан, латамоксеф, клавулановая кислота, имипенем, ацтреонам, тетрациклин, хлортетрациклин гидрохлорид, деметилхлортетрациклин, окситетрациклин, метациклин, доксициклин, ролитетрациклин, миноциклин, даунорубицин гидрохлорид, доксорубицин, акларубицин, канамицин сульфат, беканамицин, тобрамицин, гентамицин сульфат, дибекацин, амикацин, микрономицин, рибостамицин, неомицин сульфат, паромомицин сульфат, стрептомицин сульфат, дигидрострептомицин, дестомицин А, гигромицин В, апрамицин, сисомицин, нетилмицин сульфат, спектиномицин гидрохлорид, астромицин сульфат, валидамицин, касугамицин, пориоксин, бластицидин S, эритромицин, эритромицин эстолат, олеандомицин фосфат, трацетиолеандомицин, китазамицин, йозамицин, спирамицин, тилозин, ивермектин, мидекамицин, блеомицин сульфат, пепломицин сульфат, грамицидин S, полимиксин В, бацитрацин, колистин сульфат, колистинметансульфонат натрия, энрамицин, микамицин, виргиниамицин, капреомицин сульфат, виомицин, енвиомицин, ванкомицин, актиномицин D, неокарцинонстатин, бестатин, пепстатин, монензин, лазалоцид, салиномицин, амфотерицин В, нистатин, натамицин, трихомицин, митрамицин, линкомицин, клиндамицин, клиндамицин пальмитат гидрохлорид, флавофосфолипид, циклосерин, пецилоцин, гризеофульвин, хлорамфеникол, хлорамфеникол пальмитат, митомицин С, пирролнитрин, фосфомицин, фузидовая кислота, бикозамицин, тиамулин, сикканин.

Экспериментальная часть

Абсолютная стереохимическая конфигурация стереогенного(ых) атома(ов) углерода некоторых соединений не была экспериментально определена. В этих случаях стереохимически изомерная форма, которая была выделена первой, определяется как "А", и вторая - как "В", без дальнейшей ссылки на фактическую стереохимическую конфигурацию. Однако указанные изомерные формы "А" и "В" могут быть однозначно охарактеризованы специалистом в данной области с использованием общеизвестных способов, таких как, например, дифракция рентгеновских лучей.

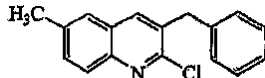
В случае если "А" и "В" представляют собой смеси стереоизомеров, в частности смеси диастереоизомеров, они могут быть далее разделены, в соответствии с чем соответствующие первые выделенные фракции обозначаются "А1", соответственно "В1", и вторые - как "А2", соответственно "В2", без дальнейшей ссылки на фактическую стереохимическую конфигурацию. Однако указанные изомерные формы "А1", "А2" и "В1", "В2", в частности указанные энантиомерные формы "А1", "А2" и "В1", "В2", могут быть однозначно охарактеризованы специалистом в данной области с использованием общеизвестных способов, таких как, например, дифракция рентгеновских лучей.

В дальнейшем "ТГФ" определяют как тетрагидрофуран, "ДМФА" определен как N,N-диметилформамид, "ДИРЕ" определяют как диизопропиловый эфир и "СДФ" определяют как 1,1'-карбонилдиимидазол.

А. Получение промежуточных соединений.

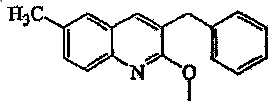
Пример А1.

а. Получение промежуточного соединения 1.



ROCl₃ (327 мл) медленно добавляют при 5°C к ДМФА (120 мл). После полного добавления добавляют N-(4-метилфенил)бензолпропанамид (0,501 моль). Смесь перемешивают при 80°C в течение ночи, затем охлаждают до комнатной температуры и выливают на лед. Добавляют EtOAc. Смесь перемешивают в течение 1 ч, в это время добавляют лед и затем экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают H₂O, сушат (MgSO₄), фильтруют и растворитель выпаривают. Выход: 182,2 г промежуточного соединения 1.

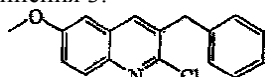
b. Получение промежуточного соединения 2.



Смесь промежуточного соединения 1 (0,5 моль) в CH_3ONa (30%) (300 мл) и CH_3OH (300 мл) перемешивают при 70°C в течение 48 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, выливают на лед и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, промывают H_2O , сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (120 г) очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: CH_2Cl_2 /циклогексан 30/70; 20-45 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель выпаривают. Выход: 64 г промежуточного соединения 2.

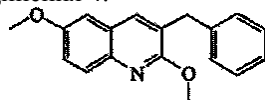
Пример А2.

a. Получение промежуточного соединения 3.



POCl_3 (2,74 моль) добавляют по каплям при $5^\circ\text{C}/10^\circ\text{C}$ к ДМФА (94 мл). Добавляют N-(4-метокси-фенил)бензолпропаноамид (0,38 моль). Смесь перемешивают при 80°C в течение ночи, затем охлаждают до комнатной температуры и выливают на лед. Осадок отфильтровывают, промывают H_2O и сушат в вакууме. Выход: 41,5 г промежуточного соединения 3 (37%).

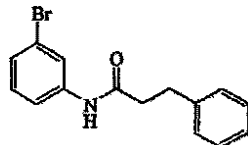
b. Получение промежуточного соединения 4.



Смесь промежуточного соединения 3 (0,14 моль) в 30% CH_3ONa (90 мл) и CH_3OH (400 мл) перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Смесь охлаждают до комнатной температуры, выливают на лед и экстрагируют EtOAc . Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (38 г) очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: CH_2Cl_2 /циклогексан 65/35; 35-70 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель выпаривают. Выход: 30 г промежуточного соединения 4 (73%).

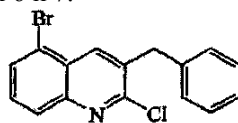
Пример А3.

a. Получение промежуточного соединения 5.

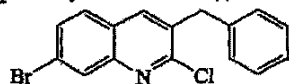


Бензолпропаноилхлорид (0,67 моль) добавляют по каплям при 5°C к смеси 3-бромбензоламина (0,58 моль) и Et_3N (0,72 моль) в CH_2Cl_2 (1000 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч, выливают в воду со льдом и NH_4OH . Органический слой промывают 1н. HCl , затем 10% K_2CO_3 , сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают досуха. Выход: 190 г промежуточного соединения 5.

b. Получение промежуточных соединений 6 и 7.



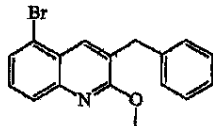
промежуточное соединение 6



промежуточное соединение 7

POCl_3 (2,3 моль) добавляют по каплям при 5°C к ДМФА (0,98 моль). Смесь охлаждают до комнатной температуры. Добавляют промежуточное соединение 5 (0,33 моль). Смесь перемешивают при 85°C в течение 6 ч, затем охлаждают до комнатной температуры, выливают в воду со льдом. Добавляют CH_2Cl_2 . Оба слоя перемешивают в течение 2 ч. Смесь экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой промывают 10% K_2CO_3 , сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (84 г) очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: CH_2Cl_2 /циклогексан 30/70; 20-45 мкм). Желаемые фракции собирают и растворитель выпаривают. Выход: 34,1 г (31%) промежуточного соединения 6 и 9 г (8%) промежуточного соединения 7.

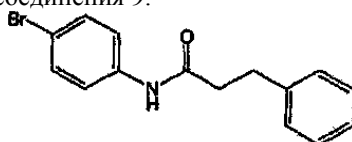
с. Получение промежуточного соединения 8.



Смесь промежуточного соединения 6 (0,1 моль) и NaOCH_3 (0,53 моль) в метаноле (340 мл) перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 20 ч, затем охлаждают до комнатной температуры, выливают в воду со льдом и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Выход: 79% промежуточного соединения 8 (т.пл.: 100°C).

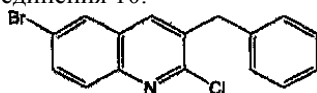
Пример А4.

а. Получение промежуточного соединения 9.



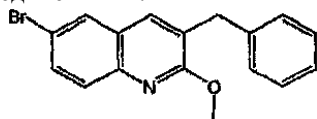
Бензолпропаноилхлорид (0,488 моль) добавляют по каплям при комнатной температуре к раствору 4-бромбензоламина (0,407 моль) в Et_3N (70 мл) и CH_2Cl_2 (700 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выливают в воду и концентрированный NH_4OH и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток перекристаллизовывают из простого диэтилового эфира. Остаток (119,67 г) суспендируют в CH_2Cl_2 и промывают 1н. HCl . Органический слой сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Выход: 107,67 г промежуточного соединения 9.

б. Получение промежуточного соединения 10.



Реакцию проводят дважды. POCl_3 (1,225 моль) добавляют по каплям при 10°C к ДМФА (0,525 моль). Затем при комнатной температуре добавляют промежуточное соединение 9 (0,175 моль). Смесь перемешивают в течение ночи при 80°C , выливают на лед и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Выход: 77,62 г промежуточного соединения 10 (67%).

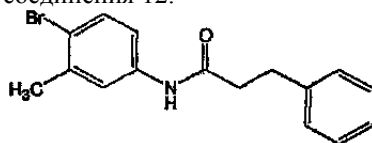
с. Получение промежуточного соединения 11.



Смесь промежуточного соединения 10 (0,233 моль) в CH_3ONa (30%) в метаноле (222,32 мл) и метаноле (776 мл) перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение ночи, затем выливают на лед и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: CH_2Cl_2 /циклогексан 20/80 и затем 100/0; 20-45 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель выпаривают. Выход: 25 г промежуточного соединения 11 (33%) (т.пл.: 84°C).

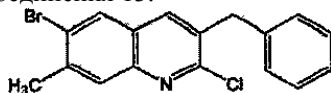
Пример А5.

а. Получение промежуточного соединения 12.



Бензолпропаноилхлорид (0,17 моль) добавляют по каплям при 5°C к смеси 4-бром-3-метилбензоламина (0,13 моль) и Et_3N (0,18 моль) в CH_2Cl_2 (250 мл). Смесь нагревают до комнатной температуры, перемешивают в течение 16 ч, выливают в воду со льдом и 30% NH_4OH и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой промывают 1н. HCl , H_2O и 10% K_2CO_3 , сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток суспендируют в простом диэтиловом эфире. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 39 г промежуточного соединения 12 (91%).

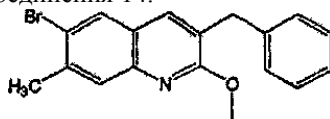
б. Получение промежуточного соединения 13.



POCl_3 (0,8 моль) добавляют по каплям при 5°C к ДМФА (0,34 моль). Смесь нагревают до комнатной температуры. Добавляют промежуточное соединение 12 (0,11 моль). Смесь перемешивают при 85°C в течение 7 ч, затем охлаждают до комнатной температуры, выливают в воду со льдом и экстрагируют

CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают досуха. Остаток перекристаллизовывают из $i\text{PrOH}$. Осадок отфильтровывают, промывают $i\text{PrOH}$ и сушат. Выход: 13,9 г промежуточного соединения 13 (35%).

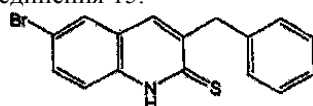
с. Получение промежуточного соединения 14.



Смесь промежуточного соединения 13 (0,04 моль) и CH_3ONa (0,2 моль) в CH_3OH (140 мл) перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 16 ч, затем охлаждают до комнатной температуры, выливают в воду со льдом и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Выход: 13,5 г промежуточного соединения 14 (98%).

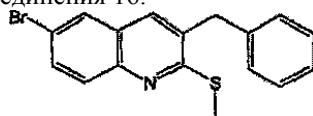
Пример А6А.

а. Получение промежуточного соединения 15.



Смесь промежуточного соединения 10 (полученного согласно А4.б) (0,045 моль) и тиомочевины (0,05 моль) в этаноле (150 мл) перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 8 ч и затем охлаждают до комнатной температуры. Добавляют раствор KOH (0,068 моль) в H_2O (15 мл). Смесь перемешивают, кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч и выливают на лед. Осадок отфильтровывают, промывают H_2O и сушат. Выход: 11 г промежуточного соединения 15 (74%).

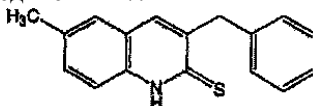
б. Получение промежуточного соединения 16.



CH_3I (0,037 моль) медленно добавляют при комнатной температуре к смеси промежуточного соединения 15 (0,033 моль) и K_2CO_3 (0,037 моль) в ацетоне (150 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч, выливают в H_2O и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Выход: 11,2 г (97%). Часть полученной фракции (2 г) перекристаллизовывают из простого диэтилового эфира. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 1,45 г промежуточного соединения 16 (70%).

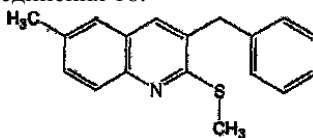
Пример А6В.

а. Получение промежуточного соединения 17.



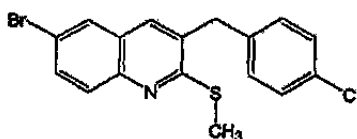
Раствор промежуточного соединения 1 (8 г, 0,03 моль) и тиомочевины (2,5 г, 0,033 моль) в этаноле (100 мл) перемешивают при 80°C в течение 4 ч и затем охлаждают до комнатной температуры. Добавляют раствор гидроксида калия (2,5 г, 0,045 моль) в воде (10 мл), смесь нагревают в течение 1 ч при 80°C , затем охлаждают до комнатной температуры и выливают в воду. Осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход: 1,6 г промежуточного соединения 17 (95%).

б. Получение промежуточного соединения 18.

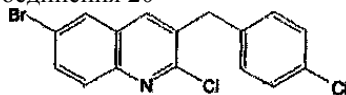


Раствор промежуточного соединения 17 (7,6 г, 0,029 моль), метилиодида (1,9 мл, 0,031 моль) и карбоната калия (4,3 г, 0,031 моль) в ацетоне (170 мл) перемешивают в течение 4 ч при комнатной температуре, выливают в воду и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой промывают водой, сушат над MgSO_4 , фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток перекристаллизовывают из простого этилового эфира. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 5,83 г промежуточного соединения 18 (73%) (т.пл.: 82°C).

Промежуточное соединение 19.



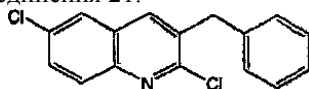
Получают из промежуточного соединения 20



(полученного согласно примеру А2 в WO 2004/011436, исходя из 3-(4-хлорфенил)пропионовой кислоты; выход: 88 г промежуточного соединения 20 (70,7%), следуя аналогичной методике, как описано выше в примере А6А и А6В. Выход: 94% промежуточного соединения 19.

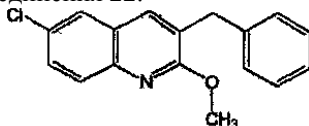
Пример А7.

а. Получение промежуточного соединения 21.



POCl_3 (3,234 моль) медленно добавляют при 5°C к ДМФА (111 мл). После полного добавления добавляют N-(4-хлорфенил)бензолпропанамид (0,462 моль). Смесь перемешивают при 80°C в течение ночи, затем охлаждают до комнатной температуры и выливают на лед. Добавляют EtOAc. Смесь перемешивают в течение 1 ч, в это время добавляют лед и затем экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, промывают H_2O , сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Выход: 129 г промежуточного соединения 21 (97%).

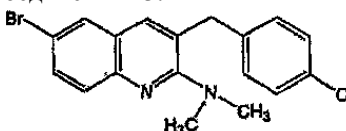
б. Получение промежуточного соединения 22.



Смесь промежуточного соединения 21 (0,447 моль) в 30% CH_3ONa (300 мл) и CH_3OH (300 мл) перемешивают при 80°C в течение ночи. Смесь охлаждают до комнатной температуры, выливают на лед и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, промывают H_2O , сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (82 г) очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: циклогексан/ CH_2Cl_2 70/30; 20-45 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель выпаривают. Выход: 45 г промежуточного соединения 22 (35%).

Пример А8.

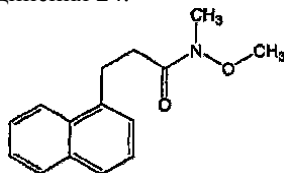
а. Получение промежуточного соединения 23.



Раствор промежуточного соединения 20 (1,5 г, 0,00409 моль), гидрохлорида диметиламина (1,33 г, 0,001636 моль), карбоната калия (2,83 г, 0,002045 моль) в ацетонитриле (15 мл) перемешивают в течение 20 ч при 80°C , выливают в воду и экстрагируют простым диэтиловым эфиром. Органический слой сушат над MgSO_4 , фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (1,5 г) очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: циклогексан/AcOEt: 97/3). Чистые фракции собирают и растворитель выпаривают. Выход: 0,7 г промежуточного соединения 23 (47%).

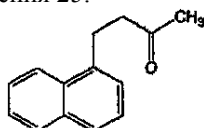
Пример А9.

а. Получение промежуточного соединения 24.



CDI (0,038 моль) добавляют при 5°C к раствору 3-(1-нафтил)пропионовой кислоты (0,025 моль) в CH_2Cl_2 (60 мл). Смесь перемешивают при 5°C в течение 1 ч. Добавляют N-метоксиметанамин HCl (0,038 моль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Добавляют 1н. HCl. Смесь экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой промывают 10% K_2CO_3 , сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: CH_2Cl_2 : 100). Чистые фракции собирают и растворитель выпаривают. Выход: 5,4 г промежуточного соединения 24 (94%).

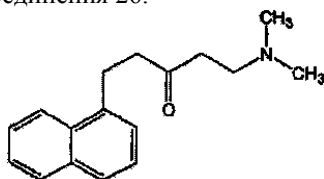
б. Получение промежуточного соединения 25.



CH_3MgCl (0,025 моль) добавляют по каплям при 5°C к раствору промежуточного соединения 24

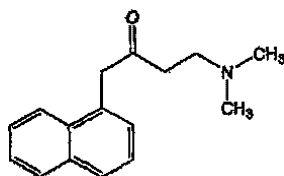
(0,021 моль) в ТГФ (51 мл). Смесь перемешивают при 5°C в течение 2 ч, затем нагревают до комнатной температуры. Добавляют раствор NH_4Cl . Смесь экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Выход: 3,7 г промежуточного соединения 25 (89%).

с. Получение промежуточного соединения 26.



Смесь промежуточного соединения 25 (0,019 моль), формальдегида (0,076 моль) и N-метилметанамина (0,076 моль) в концентрированной HCl (0,8 мл) и EtOH (23 мл) перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 24 ч, затем охлаждают до комнатной температуры. EtOH выпаривают. Остаток суспендируют в EtOAc . Смесь подщелачивают NaHCO_3 и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток очищают колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97/3; 15-40 мкм). Две фракции собирают и растворитель выпаривают. Желаемая фракция привела к 1,17 г промежуточного соединения 26.

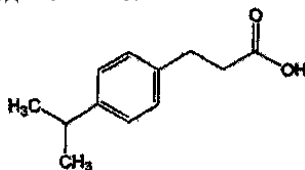
Промежуточное соединение 27.



Получают по аналогичной методике, как промежуточное соединение 26. Выход: 18% промежуточного соединения 27 (масло).

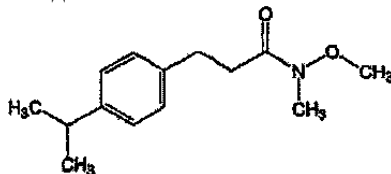
Пример А10.

а. Получение промежуточного соединения 28.



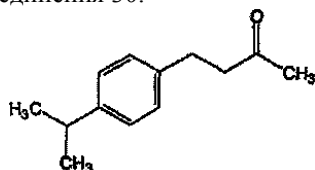
Муравьиную кислоту (31,5 мл, 0,834 моль) добавляют по каплям к ДМФА (100 мл) при перемешивании и охлаждении ледяной водой. Таким же образом добавляют триэтиламин (50,8 мл, 0,361 моль), затем кислоту Мелдрама (40 г, 0,278 моль). После растворения добавляют куминальдегид (0,278 моль). Смесь нагревают при 80°C в течение 14 ч, затем охлаждают и выливают в 1 л ледяной воды при энергичном перемешивании. Добавляют концентрированную HCl до pH 1-2. Осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. Выход: 99% промежуточного соединения 28.

б. Получение промежуточного соединения 29.



1,1'-Карбонилдиимдазол (6,6 г, 0,041 моль) добавляют порциями к смеси промежуточного соединения 28 (0,027 моль) в CH_2Cl_2 (50 мл), охлаждают на бане со льдом при 5°C. Смесь перемешивают 1 ч при 5°C, добавляют гидрохлорид N-метоксиметанамина (4 г, 0,041 моль) и суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 20 ч. Смесь выливают в 1н. HCl и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой промывают 10% K_2CO_3 , сушат над сульфатом магния, фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: CH_2Cl_2 100). Чистые фракции собирают и растворитель выпаривают. Выход: 93% промежуточного соединения 29 (93%).

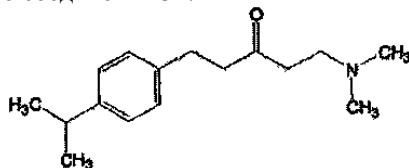
с. Получение промежуточного соединения 30.



Метилмагнийхлорид (22% в ТГФ, 8,1 мл, 0,023 моль) медленно добавляют при 0°C в токе N_2 к раствору промежуточного соединения 29 (0,019 моль) в ТГФ (45 мл). Смесь перемешивают при 0°C в течение

ние 2 ч, гидролизуют при 0°C с использованием 10% NH_4Cl и экстрагируют EtOAc . Органический слой сушат над MgSO_4 , фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток используют без дальнейшей очистки. Выход: 83% промежуточного соединения 30 (83%).

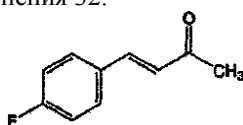
d. Получение промежуточного соединения 31.



Смесь промежуточного соединения 30 (0,019 моль), параформальдегида (2,3 г, 0,076 моль), гидрохлорида диметиламина (6,2 г, 0,076 моль) и концентрированной соляной кислоты (0,8 мл) в EtOH (23 мл) перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 24 ч, затем охлаждают и растворитель выпаривают. Остаток выливают в CH_2Cl_2 , подщелачивают NaHCO_3 и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой сушат над MgSO_4 , фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 97/3). Чистые фракции двух изомеров собирают и растворитель выпаривают. Выход: 10% промежуточного соединения 31 (10%).

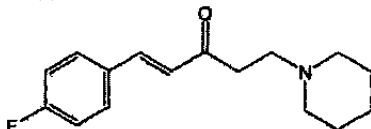
Пример A11.

a. Получение промежуточного соединения 32.



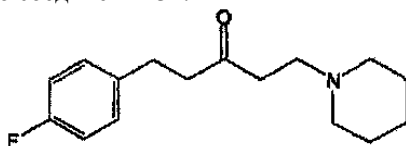
Раствор 1% NaOH (50 мл) добавляют порциями к смеси 4-фторбензальдегида (21,6 мл, 0,2 моль) и ацетона (40 мл, 0,55 моль) в воде (40 мл). Смесь перемешивают в течение 2 ч при 65°C, затем смесь выливают в воду со льдом и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над MgSO_4 , фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток используют без дальнейшей очистки на следующей стадии в виде масла. Выход: 34 г промежуточного соединения 32 (100%).

b. Получение промежуточного соединения 33.



Смесь промежуточного соединения 32 (4 г, 0,0244 моль), параформальдегида (1,1 г, 0,0365 моль), пиперидингидрохлорида (0,0244 моль) и концентрированной соляной кислоты (0,8 мл) в EtOH (6 мл) перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 24 ч, охлаждают и растворитель выпаривают. Осадок отфильтровывают, промывают EtOH и сушат в вакууме при 60°C, получая промежуточное соединение 33 (63%).

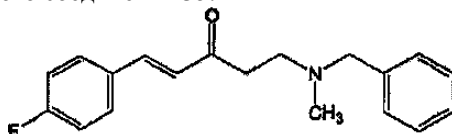
c. Получение промежуточного соединения 34.



Смесь промежуточного соединения 33 (7,34 ммоль), 10% палладия на угле (0,22 г) в $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (22 мл, 50/50) перемешивают в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь фильтруют через целит, промывают EtOH и растворитель выпаривают. Остаток обрабатывают 1н. раствором NaOH в Et_2O . Органический слой отделяют и промывают насыщенным раствором соли, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток используют без дальнейшей очистки на следующей стадии в виде масла. Выход: 76% промежуточного соединения 34.

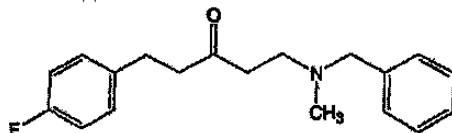
Пример A12.

a. Получение промежуточного соединения 35.



Смесь промежуточного соединения 32 (4,8 г, 0,0292 моль), параформальдегида (1,32 г, 0,0439 моль), гидрохлорида N-бензилметиламина (4,6 г, 0,0292 моль) и концентрированной соляной кислоты (0,8 мл) в EtOH (100 мл) перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 18 ч, охлаждают и растворитель выпаривают. Осадок отфильтровывают, промывают ацетоном и сушат в вакууме при 60°C. Выход: 3,8 г промежуточного соединения 35 (39%).

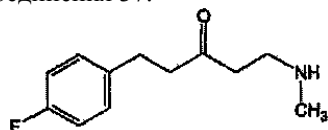
b. Получение промежуточного соединения 36.



Смесь промежуточного соединения 35 (3,8 г, 0,0114 моль), 10% палладия на угле (0,38 г) в EtOH/H₂O (38 мл, 50/50) перемешивают в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь фильтруют через целит, промывают EtOH и растворитель выпаривают. Остаток обрабатывают 1н. раствором NaOH в Et₂O. Органический слой отделяют и промывают насыщенным раствором соли, сушат (MgSO₄), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (2,5 г) очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 15-40 мкм). Чистую фракцию собирают и растворитель выпаривают. Выход: 0,75 г промежуточного соединения 36 (22%).

Пример A13.

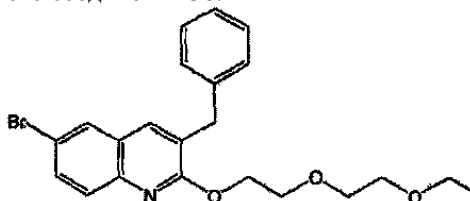
a. Получение промежуточного соединения 37.



Смесь промежуточного соединения 35 (2,3 г, 0,00689 моль), 10% палладия на угле (0,23 г) в EtOH/H₂O (24 мл, 50/50) перемешивают в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь фильтруют через целит, промывают EtOH и растворитель выпаривают. Остаток обрабатывают 1н. раствором NaOH в Et₂O. Органический слой отделяют и промывают насыщенным раствором соли, сушат (MgSO₄), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток используют без дальнейшей очистки на следующей стадии в виде масла. Выход: 1,3 г промежуточного соединения 37 (90%).

Пример A14.

a. Получение промежуточного соединения 38.

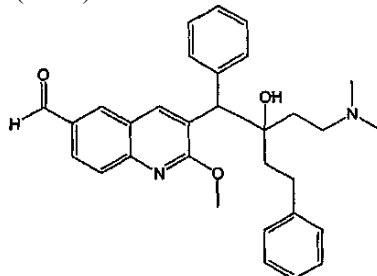


NaN (60% в масле; 0,0072 моль) добавляют порциями при 0°C к раствору 2-(2-этоксиэтокси)этанола (0,0072 моль) в ТГФ (12,5 мл) в токе N₂. Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Добавляют по каплям раствор промежуточного соединения 10 (0,006 моль) в ТГФ (12,5 мл). Смесь перемешивают, кипятят с обратным холодильником в течение 18 ч и затем охлаждают до комнатной температуры. Добавляют EtOAc и H₂O. Органический слой промывают H₂O и затем насыщенным NaCl. Отделенный органический слой сушат (MgSO₄), фильтруют и растворитель выпаривают. Выход: 2,5 г промежуточного соединения 38 (97%).

Пример A15.

Получение промежуточного соединения 39.

Промежуточное соединение 39 (dia A)

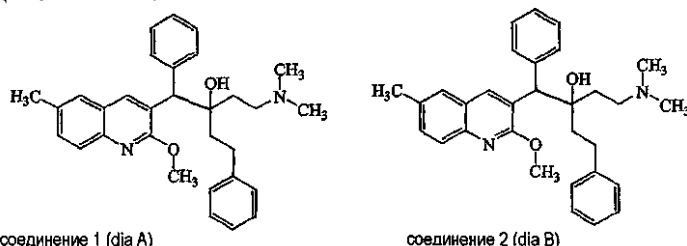


nBuLi 1,6 M в гексане (0,0018 моль) добавляют по каплям при -70°C к раствору соединения 14 (0,0007 моль) в ТГФ (4 мл) в токе N₂. Смесь перемешивают в течение 2 ч. Медленно добавляют N,N-диметилформамид (0,0037 моль). Смесь перемешивают при -70°C в течение 2 ч, выливают в H₂O и экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным NaCl, сушат (MgSO₄), фильтруют и растворитель выпаривают. Выход: 0,38 г промежуточного соединения 39 (100%).

В. Получение конечных соединений.

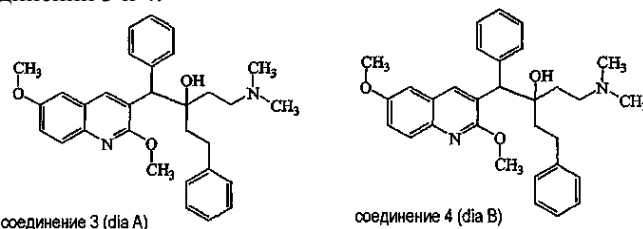
Пример В1.

а. Получение соединений 1 и 2.



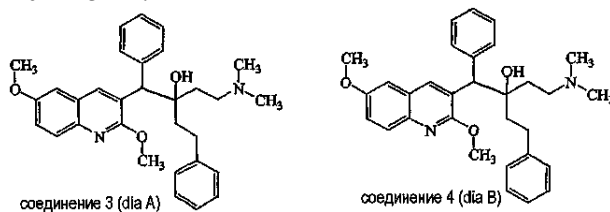
nBuLi 1,6 М (0,0084 моль) добавляют по каплям при -20°C к раствору N-(1-метилэтил)-2-пропанамина (0,0084 моль) в ТГФ (24 мл). Смесь перемешивают при -20°C в течение 20 мин, затем охлаждают до -70°C . Добавляют раствор промежуточного соединения 2 (полученного согласно А1.б) (0,0076 моль) в ТГФ (20 мл). Смесь перемешивают при -70°C в течение 1 ч и 30 мин. Добавляют раствор 1-(диметиламино)-5-фенил-3-пентанона (0,0107 моль) в ТГФ (22 мл). Смесь перемешивают при -70°C в течение 3 ч, выливают при -30°C и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (4,3 г) очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,2; 15-40 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель выпаривают. Остаток очищают дважды колоночной хроматографией на кромасиле (элюент: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 0,5% 85/15; 10 мкм). Три фракции собирают и растворитель выпаривают. Выход: 0,155 г фракции 1; 0,08 г фракции 2 и 0,1 г фракции 3. Фракции 1 и 3 перекристаллизовывают из DIPE. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,14 г конечного соединения 1 (8%) (диастереоизомер А; т.пл.: 142°C) и 0,102 г конечного соединения 2 (6%) (диастереоизомер В; т.пл.: 159°C).

b-1. Получение соединений 3 и 4.



nBuLi 1,6 М (0,0095 моль) добавляют по каплям при -20°C к раствору N-(1-метилэтил)-2-пропанамина (0,0095 моль) в ТГФ (26 мл). Смесь перемешивают при -20°C в течение 20 мин, затем охлаждают до -70°C . Добавляют раствор промежуточного соединения 4 (полученного согласно А2.б) (0,0086 моль) в ТГФ (24 мл). Смесь перемешивают при -70°C в течение 1 ч и 30 мин. Добавляют раствор 1-(диметиламино)-5-фенил-3-пентанона (0,012 моль) в ТГФ (25 мл). Смесь перемешивают при -70°C в течение 3 ч, выливают на лед при -30°C и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (5,2 г) очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1; 15-40 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель выпаривают. Остаток (0,2 г) очищают колоночной хроматографией на кромасиле (элюент: циклогексан/iPrOH/ NH_4OH 95/5/0,3; 10 мкм). Желаемые фракции собирают и растворитель выпаривают. Выход: 0,035 г конечного соединения 3 (3%) (диастереоизомер А) и 0,03 г конечного соединения 4 (2,8%) (диастереоизомер В).

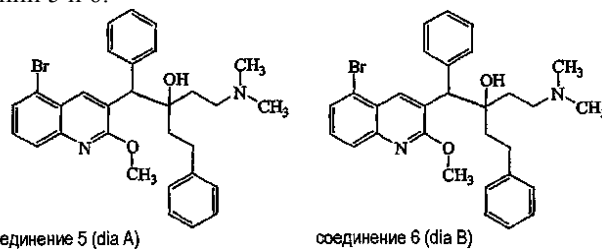
b-2. Получение соединений 3 и 4.



nBuLi 1,6 М (0,0118 моль) добавляют по каплям при -20°C к раствору N-(1-метилэтил)-2-пропанамина (0,0118 моль) в ТГФ (30 мл). Смесь перемешивают при -20°C в течение 20 мин, затем охлаждают до -70°C . Добавляют раствор промежуточного соединения 4 (полученного согласно А2.б) (0,0107 моль) в ТГФ (35 мл). Смесь перемешивают при -70°C в течение 1 ч и 30 мин. Добавляют раствор 1-(диметиламино)-5-фенил-3-пентанона (0,015 моль) в ТГФ (30 мл). Смесь перемешивают при -70°C в течение 3 ч, выливают на лед при -30°C и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1, затем $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{iPrOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,4; 15-40 мкм). Две фракции собирают и растворитель выпаривают. Выход: 0,13 г фракции 1 и 0,12 г фракции 2. Фракцию 1

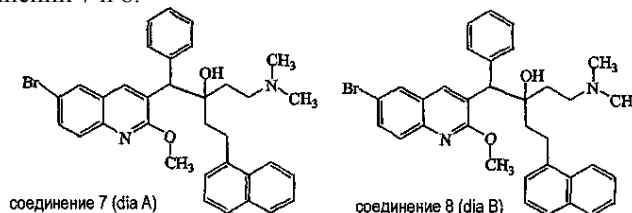
перекристаллизовывают из DIPE. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,063 г конечного соединения 3 (диастереоизомер А). Фракцию 2 перекристаллизовывают из DIPE. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,066 г конечного соединения 4 (диастереоизомер В).

с. Получение соединений 5 и 6.



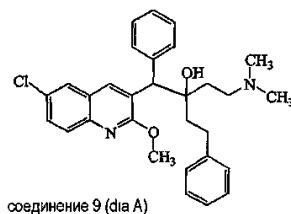
$n\text{BuLi}$ 1,6 М (0,0084 моль) добавляют по каплям при -20°C к раствору N -(1-метилэтил)-2-пропанамина (0,0084 моль) в ТГФ (24 мл). Смесь перемешивают при -20°C в течение 20 мин, затем охлаждают до -70°C . Добавляют раствор промежуточного соединения 8 (полученного согласно А3.с) (0,0076 моль) в ТГФ (25 мл). Смесь перемешивают при -70°C в течение 1 ч и 30 мин. Добавляют раствор 1-(диметиламино)-5-фенил-3-пентанона (0,0107 моль) в ТГФ (22 мл). Смесь перемешивают при -70°C в течение 3 ч, выливают на лед при -30°C и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (5,1 г) очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1, затем толуол/ $i\text{PrOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,1; 15-40 мкм). Три фракции собирают и растворитель выпаривают. Выход: 0,87 г фракции 1; 0,7 г фракции 2 и 0,4 г фракции 3. Фракцию 3 очищают колоночной хроматографией на кромасиле (элюент: толуол/ $i\text{PrOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0,05; 10 мкм). Две фракции собирают и растворитель выпаривают. Выход: 0,15 г фракции А и 0,139 г фракции В. Фракцию В перекристаллизовывают из DIPE. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,585 г конечного соединения 5 (30%) (диастереоизомер А; т.пл.: 156°C). Фракцию А перекристаллизовывают из DIPE. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,15 г конечного соединения 6 (8%) (диастереоизомер В; т.пл.: 126°C).

d. Получение соединений 7 и 8.



Раствор промежуточного соединения 11 (полученного согласно А4.с) (0,0035 моль) в ТГФ (12 мл) добавляют по каплям при -70°C к раствору литиевой соли N -(1-метилэтил)-2-пропанамина (0,0038 моль) в ТГФ (19 мл). Смесь перемешивают при -70°C в течение 1 ч и 30 мин. Добавляют раствор промежуточного соединения 26 (полученного согласно А9.с) (0,0046 моль) в ТГФ (12 мл). Смесь перемешивают при -70°C в течение 3 ч, выливают при -30°C и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (2,2 г) очищают дважды колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,1; 15-40 мкм). Три фракции собирают и растворитель выпаривают. Выход: 0,3 г фракции 1 (диастереоизомер А), 0,027 г фракции 2 и 0,242 г фракции 3 (диастереоизомер В). Фракцию 1 перекристаллизовывают из DIPE. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,26 г конечного соединения 7 (25%) (диастереоизомер А; т.пл.: 206°C). Фракцию 3 перекристаллизовывают из DIPE. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,128 г конечного соединения 8 (12%) (диастереоизомер В; т.пл.: 160°C).

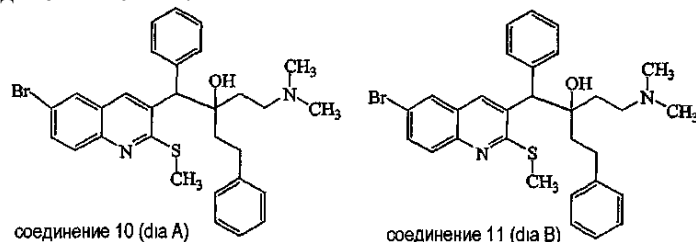
е. Получение соединения 9.



$n\text{BuLi}$ (0,0084 моль) добавляют при -20°C к раствору N -(1-метилэтил)-2-пропанамина (0,0084 моль) в ТГФ (25 мл). Смесь перемешивают при -20°C в течение 20 мин, затем охлаждают до -70°C . Добавляют раствор промежуточного соединения 22 (полученного согласно А7.б) (0,0076 моль) в ТГФ (26 мл). Добавляют раствор 1-(диметиламино)-5-фенил-3-пентанона (0,0107 моль) в ТГФ (24 мл). Смесь перемешивают при -70°C в течение 3 ч, выливают на лед при -30°C и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток очищают колоночной хрома-

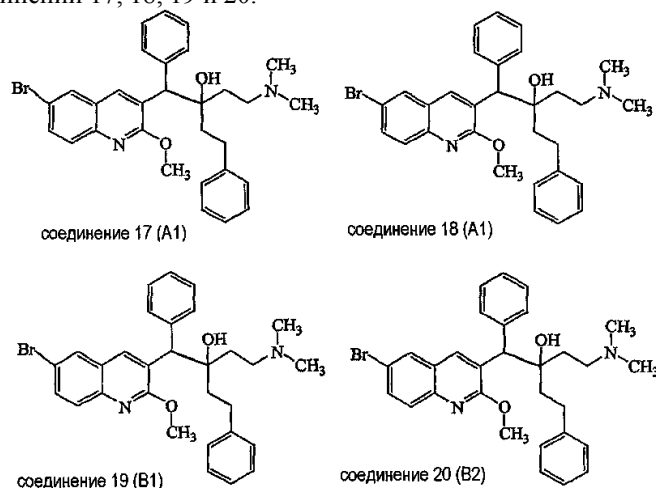
тографией на силикагеле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,1; 15-40 мкм), затем очищают колоночной хроматографией на кромасиле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0,05). Три фракции собирают и растворитель выпаривают. Выход: 0,44 г фракции 1 (диастереоизомер А), 0,257 г фракции 2 и 0,02 г фракции 3. Фракцию 1 перекристаллизовывают из DIPE. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,14 г конечного соединения 9 (т.пл.: 172°C).

f. Получение соединений 10 и 11.



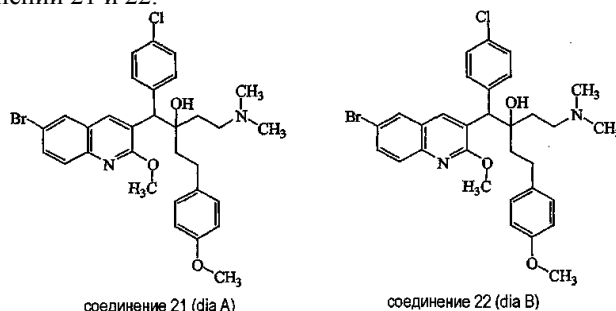
$n\text{BuLi}$ 1,6 М (0,0084 моль) добавляют по каплям при -20°C к раствору *N*-(1-метилэтил)-2-пропанамина (0,0084 моль) в ТГФ (24 мл). Смесь перемешивают при -20°C в течение 20 мин, затем охлаждают до -70°C . Добавляют раствор промежуточного соединения 16 (полученного согласно А6А.б) (0,0076 моль) в ТГФ (26 мл). Смесь перемешивают при -70°C в течение 1 ч и 30 мин. Добавляют раствор 1-(диметиламино)-5-фенил-3-пентанона (0,0107 моль) в ТГФ (22 мл). Смесь перемешивают при -70°C в течение 3 ч, затем выливают на лед при -30°C и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (4,8 г) очищают колоночной хроматографией на силикагеле (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 выпаривают. Выход: 0,52 г фракции 1 и 0,42 г фракции 2. Обе фракции перекристаллизовывают из DIPE. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,47 г конечного соединения 10 (23%) (диастереоизомер А; т.пл.: 191°C) и 0,27 г конечного соединения 11 (7%) (диастереоизомер В; т.пл.: 179°C).

g. Получение соединений 17, 18, 19 и 20.



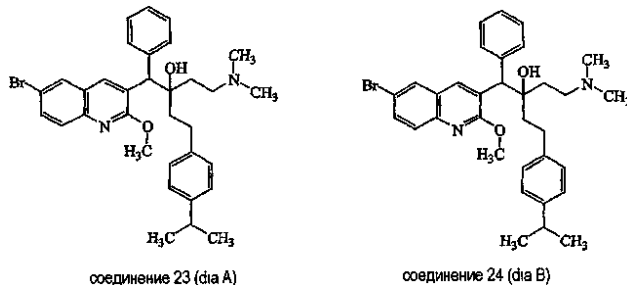
1,6 М $n\text{BuLi}$ (0,0114 моль) добавляют по каплям при -20°C к раствору *N*-(1-метилэтил)-2-пропанамина (0,0114 моль) в ТГФ (32 мл). Смесь перемешивают при -20°C в течение 20 мин, затем охлаждают до -70°C . Добавляют раствор промежуточного соединения 11 (полученного согласно А4.с) (0,0104 моль) в ТГФ (34 мл). Смесь перемешивают в течение 1 ч и 30 мин. Добавляют раствор 1-(диметиламино)-5-фенил-3-пентанона (0,0146 моль) в ТГФ (30 мл). Смесь перемешивают при -70°C в течение 3 ч, затем выливают на лед при -30°C и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (5,3 г) очищают дважды колоночной хроматографией на силикагеле (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 выпаривают. Выход: 0,45 г F1 и 0,22 г F2. Обе фракции перекристаллизовывают из DIPE. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,154 г F3 (диастереоизомер А) и 0,11 г F4 (диастереоизомер В). F3 разделяют на два энантиомера с помощью ChiralPakAD (элюент: EtOH 100; 20 мкм). Две фракции собирают и растворитель выпаривают. Каждую фракцию перекристаллизовывают отдельно из смеси DIPE/диэтиловый эфир. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,19 г соединения 17 (A1) и 0,175 г соединения 18 (A2). F4 разделяют на два энантиомера с помощью ChiralPakAD (элюент: EtOH/*i*PrOH 90/10; 20 мкм). Две фракции собирают и растворитель выпаривают. Каждую фракцию перекристаллизовывают отдельно из смеси DIPE/диэтиловый эфир. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,1 г соединения 19 (B1) и 0,1 г соединения 20 (B2).

h. Получение соединений 21 и 22.



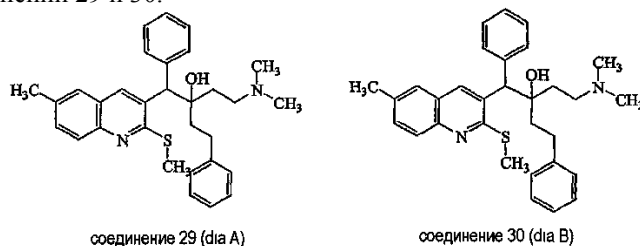
1,6 М nBuLi в гексане (3,4 мл, 0,0055 моль) медленно добавляют при -20°C в токе N_2 к раствору диизопропиламина (0,78 мл, 0,0055 моль) в ТГФ (8,5 мл). Смесь перемешивают при -20°C в течение 20 мин, затем охлаждают до -70°C . Медленно добавляют раствор 3-(4-хлорбензил)-6-бром-2-метоксихинолина (1,67 г, 0,0046 моль) в ТГФ (34 мл). Смесь перемешивают при -70°C в течение 1 ч и 30 мин. Медленно добавляют раствор 1-(диметиламино)-5-(4-метоксифенил)пентан-3-она (1,13 г, 0,0055 моль) в ТГФ (30 мл). Смесь перемешивают при -70°C в течение 2 ч, гидролизуют при -30°C водой со льдом и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, сушат над MgSO_4 , фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$; 97/3/0,1; 15-40 мкм). Одну фракцию собирают и растворитель выпаривают. Полученную фракцию очищают суперкритической жидкостной хроматографией (SCF) ($\text{CO}_2/\text{MeOH}/2$ -пропанол: 95/5/0,5, цианоклонка). Две фракции собирают и растворитель выпаривают. Фракции отдельно перекристаллизовывают из простого диизопропилового эфира. Выход: 0,220 г конечного соединения 21 (8%) (диастереоизомер А; т.пл.: 142°C) в виде белого твердого вещества и 0,09 г конечного соединения 22 (3,3%) (диастереоизомер В; т.пл.: 160°C) в виде белого твердого вещества.

1. Получение соединений 23 и 24.



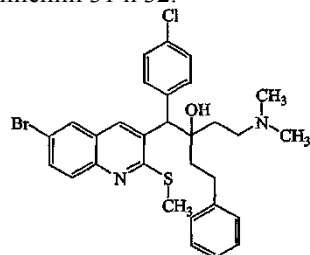
1,6 М nBuLi в гексане (3,4 мл, 0,0055 моль) медленно добавляют при -20°C в токе N_2 к раствору диизопропиламина (0,78 мл, 0,0055 моль) в ТГФ (8,5 мл). Смесь перемешивают при -20°C в течение 20 мин, затем охлаждают до -70°C . Медленно добавляют раствор промежуточного соединения 31 (0,0046 моль) в ТГФ (34 мл). Смесь перемешивают при -70°C в течение 1 ч и 30 мин. Медленно добавляют раствор промежуточного соединения 24 (0,0055 моль) в ТГФ (30 мл). Смесь перемешивают при -70°C в течение 2 ч, гидролизуют при -30°C водой со льдом и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, сушат над MgSO_4 , фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1; 15-40 мкм). Одну фракцию собирают и растворитель выпаривают. Полученную фракцию очищают SFC ($\text{CO}_2/\text{MeOH}/2$ -пропанол: 95/5/0,5, цианоклонка). Две фракции собирают и растворитель выпаривают. Фракции отдельно перекристаллизовывают из простого диизопропилового эфира. Выход: конечное соединение 23 (5%) (диастереоизомер А) в виде белой пены и конечное соединение 24 (2,3%) (диастереоизомер В) в виде белой пены.

j. Получение соединений 29 и 30.

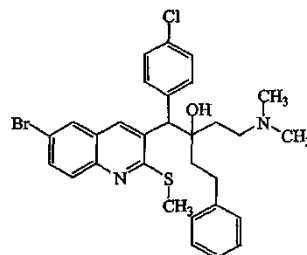


Соединения 29 и 30 получают согласно методике для соединений 14 и 15, но исходя из промежуточного соединения 18 и 1-(диметиламино)-5-фенил-3-пентанона (полученного, как описано в J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, 718-721). Выход: конечное соединение 29 (4%) (диастереоизомер А, т.пл.: 180°C) и конечное соединение 30 (5%) (диастереоизомер В, т.пл.: 120°C).

k. Получение соединений 31 и 32.



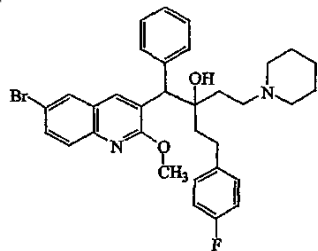
соединение 31 (dia A)



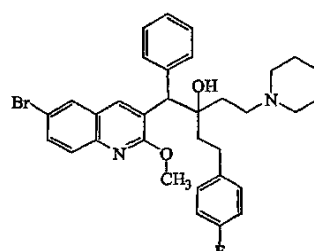
соединение 32 (dia B)

Соединения 31 и 32 получают по аналогичной методике для соединения 21 и 22, но исходя из промежуточного соединения 19 и 1-(диметиламино)-5-фенил-3-пентанона (полученного, как описано в J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, 718-721). Выход: конечное соединение 31 (9%) (диастереоизомер А) и конечное соединение 32 (диастереоизомер В, т.пл.: 222°C).

l. Получение соединений 34 и 35.



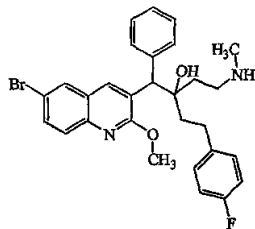
соединение 34 (dia A)



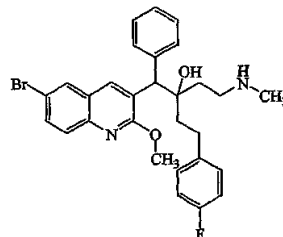
соединение 35 (dia B)

1,6 М nBuLi в гексане (2,3 мл, 3,66 ммоль) медленно добавляют при -20°C в токе N₂ к раствору диизопропиламина (0,513 мл, 3,66 ммоль) в ТГФ (8 мл). Смесь перемешивают при -20°C в течение 20 мин и затем охлаждают до -70°C. Медленно добавляют раствор промежуточного соединения 11 (1,0 г, 3,05 ммоль) в ТГФ (10 мл). Смесь перемешивают при -70°C в течение 1 ч. Медленно добавляют раствор промежуточного соединения 34 (0,96 г, 3,66 ммоль) в ТГФ (10 мл). Смесь перемешивают при -70°C в течение 1 ч, гидролизуют при -30°C водой со льдом и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, сушат над MgSO₄, фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 99/1/0,05; 15-40 мкм). Две фракции собирают и растворитель выпаривают. Фракции отдельно перекристаллизовывают из метанола. Выход: 0,15 г конечного соединения 34 (8%) (диастереоизомер А, т.пл.: 194°C) в виде белого твердого вещества и 0,13 г конечного соединения 35 (7%) (диастереоизомер В, т.пл.: 170°C) в виде белого твердого вещества.

m. Получение соединений 39 и 40.



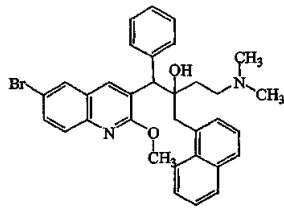
соединение 39 (dia A)



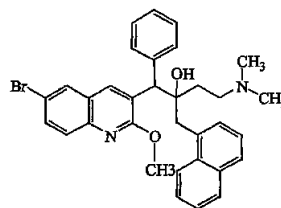
соединение 40 (dia B)

1,6 М nBuLi в гексане (8,1 мл, 0,013 моль) медленно добавляют при -20°C в токе N₂ к раствору диизопропиламина (1,83 мл, 0,013 моль) в ТГФ (30 мл). Смесь перемешивают при -20°C в течение 20 мин и затем охлаждают до -70°C. Медленно добавляют раствор промежуточного соединения 11 (4,1 г, 0,0124 моль) в ТГФ (40 мл). Смесь перемешивают при -70°C в течение 1 ч и 30 мин. Медленно добавляют раствор промежуточного соединения 37 (1,3 г, 0,00662 моль) в ТГФ (13 мл). Смесь перемешивают при -70°C в течение 1 ч, гидролизуют при -30°C водой со льдом и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, сушат над MgSO₄, фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (5,7 г) очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 94/6/0,1; 15-40 мкм). Две фракции собирают и растворитель выпаривают. Фракции отдельно перекристаллизовывают из DPE. Выход: 0,106 г конечного соединения 39 (2%) (диастереоизомер А, т.пл.: 140°C) в виде белого твердого вещества и 0,068 г конечного соединения 40 (1%) (диастереоизомер В, т.пл.: 250°C) в виде белого твердого вещества.

п. Получение соединений 41 и 42.



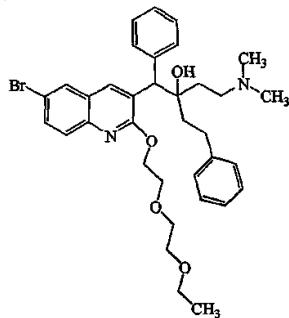
соединение 41 (dia A)



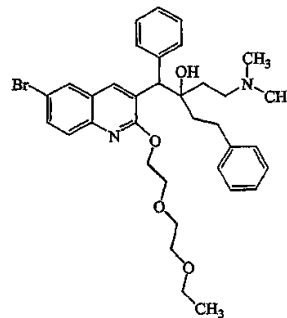
соединение 42 (dia B)

1,6 М nBuLi в гексане (3 мл, 0,0048 моль) медленно добавляют при -20°C в токе N_2 к раствору диизопропиламина (0,67 мл, 0,0048 моль) в ТГФ (14 мл). Смесь перемешивают при -20°C в течение 20 мин, затем охлаждают до -70°C . Медленно добавляют раствор промежуточного соединения 11 (1,44 г, 0,0044 моль) в ТГФ (15 мл). Смесь перемешивают при -70°C в течение 1 ч и 30 мин. Медленно добавляют раствор промежуточного соединения 27 (1,5 г, 0,0062 моль) в ТГФ (15 мл). Смесь перемешивают при -70°C в течение 3 ч, гидролизуют при -30°C водой со льдом и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, сушат над MgSO_4 , фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (3,2 г) очищают колоночной хроматографией с C18 (элюент: $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 95/5; Kromasil C18, 10 мкм). Две фракции собирают и растворитель выпаривают. Фракции перекристаллизовывают отдельно из простого диизопропилового эфира и простого диэтилового эфира. Выход: 0,045 г конечного соединения 41 (3%) (диастереоизомер А, т.пл.: 112°C) в виде белого твердого вещества и 0,2 г конечного соединения 42 (12%) (диастереоизомер В, т.пл.: 124°C) в виде белого твердого вещества.

о. Получение соединений 43 и 44.



соединение 43 (dia A)

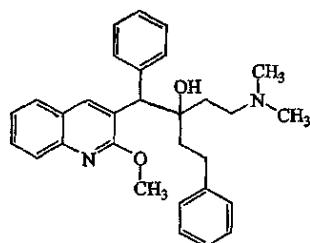


соединение 44 (dia B)

1,6 М nBuLi в гексане (4,1 мл, 0,0066 моль) добавляют по каплям при -20°C в токе N_2 к раствору диизопропиламина (0,93 мл, 0,0066 моль) в ТГФ (12 мл). Смесь перемешивают при -20°C в течение 20 мин, затем охлаждают до -70°C . Добавляют раствор промежуточного соединения 38 (2,6 г, 0,0060 моль) в ТГФ (27 мл). Смесь перемешивают при -70°C в течение 1 ч и 30 мин. Добавляют раствор 1-(диметиламино)-5-фенил-3-пентанона (полученного, как описано в J. Am. Chem. Soc, 1950, 72, 718-721) (1,7 г, 0,0084 моль) в ТГФ (20 мл). Смесь перемешивают при -70°C в течение 3 ч, гидролизуют при -30°C водой со льдом и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, сушат над MgSO_4 , фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (2,5 г) очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1; 15-40 мкм). Две фракции собирают и растворитель выпаривают. Выход: 0,15 г фракции 1 и 0,22 г фракции 2. Фракцию 1 перекристаллизовывают из смеси DIPE/простой диэтиловый эфир. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,129 г конечного соединения 43 (3,4%) (диастереоизомер А, т.пл.: 94°C). Фракцию 2 снова очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 97/3/0,1; 15-40 мкм) и перекристаллизовывают из смеси DIPE/простой диэтиловый эфир. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,059 г конечного соединения 44 (2%) (диастереоизомер В, т.пл.: 103°C).

Пример В2.

а. Получение соединения 12.

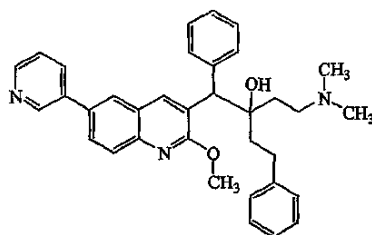


соединение 12 (dia A)

Смесь конечного соединения 5 (полученного согласно В1.с) (0,282 моль) и HCOONH_4 (1,41 моль) в Pd/C (0,15 мл) и CH_3OH (3 мл) перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин,

затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют через целит и промывают CH_2Cl_2 . Фильтрат промывают H_2O , затем насыщенным NaCl . Органический слой отделяют, сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток перекристаллизовывают из DIPE . Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,11 г конечного соединения 12 (86%) (т.пл.: 122°C).

б. Получение соединения 36.

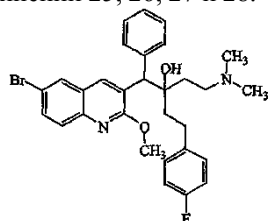


соединение 36 (dia B)

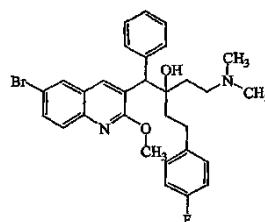
Раствор конечного соединения 15 (0,25 г, 0,00047 моль), пиридин-3-бороновой кислоты (0,116 г, 0,00094 моль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (0,054 г, 0,00047 моль) в диметилево м эфире этиленгликоля (13 мл) и раствор 2 М карбоната натрия (0,94 мл) перемешивают в течение ночи при 80°C . Затем раствор охлаждают до комнатной температуры, выливают в воду и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат над MgSO_4 , фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (0,3 г) очищают колоночной хроматографией на силикагеле (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; 15-30 мкм). Чистую фракцию собирают и растворитель выпаривают. Выход: 0,024 г конечного соединения 36 (9,6%).

Пример В3.

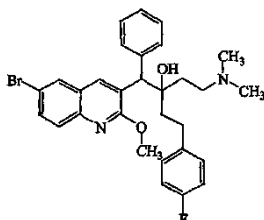
а. Получение соединений 25, 26, 27 и 28.



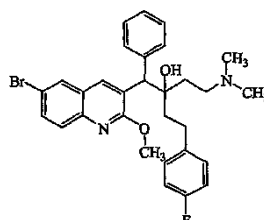
соединение 25 (A1)



соединение 26 (A2)



соединение 27 (B1)

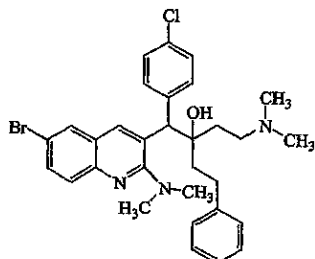


соединение 27 (B2)

Для получения соответствующих энантимеров 0,416 г конечного соединения 49 (диастереоизомер А) очищают хиральной хроматографией SFC (ChiralPakADH 250×21 мм, элюент: $\text{CO}_2/\text{EtOH}/2$ -пропанол: 85/15/0,3). Две фракции собирают и растворитель выпаривают, получая 0,13 г конечного соединения 25 (энантиомер А1) в виде белого твердого вещества и 0,13 г конечного соединения 26 (энантиомер А2). Для получения соответствующих энантимеров 0,655 г конечного соединения 50 (диастереоизомер В) очищают хиральной хроматографией SFC (ChiralPakADH 250×21 мм, элюент: $\text{CO}_2/\text{EtOH}/2$ -пропанол: 85/15/0,3). Две фракции собирают и растворитель выпаривают, получая 0,105 г конечного соединения 27 (энантиомер В1) в виде белого твердого вещества и 0,1 г конечного соединения 28 (энантиомер В2).

Пример В4.

а. Получение соединения 33.

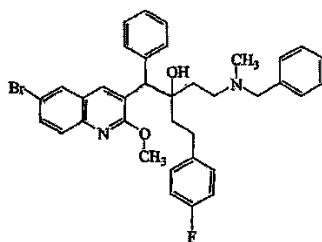


соединение 33 (dia A)

Конечное соединение 33 получают по аналогичной методике для соединения 21, исходя из промежуточного соединения 23 и 1-(диметиламино)-5-фенил-3-пентанона (полученного, как описано в J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, 718-721). Выход: 5% конечного соединения 33 (диастереоизомер А).

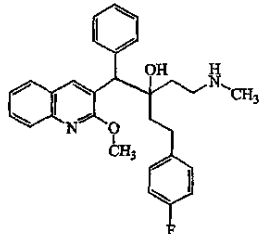
Пример В5.

а. Получение соединения 92.

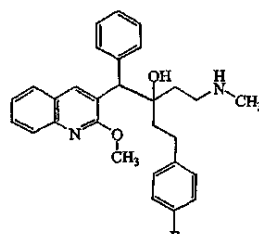


1,6 М nBuLi в гексане (2,5 мл, 0,004 моль) медленно добавляют при -20°C в токе N_2 к раствору диизопропиламина (0,562 мл, 0,004 моль) в ТГФ (9 мл). Смесь перемешивают при -20°C в течение 20 мин, затем охлаждают до -70°C . Медленно добавляют раствор промежуточного соединения 11 (1,1 г, 0,00334 моль) в ТГФ (11 мл). Смесь перемешивают при -70°C в течение 1 ч. Медленно добавляют раствор промежуточного соединения 36 (1,0 г, 0,00334 моль) в ТГФ (10 мл). Смесь перемешивают при -70°C в течение 1 ч, гидролизуют при -30°C водой со льдом и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, сушат MgSO_4 , фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: циклогексан/EtOAc; 83/17; 15-40 мкм). Чистую фракцию собирают и растворитель выпаривают. Выход: 0,75 г промежуточного соединения 36 (смесь диастереоизомеров) (36%).

б. Получение соединений 37 и 38.



соединение 37 (dia A)

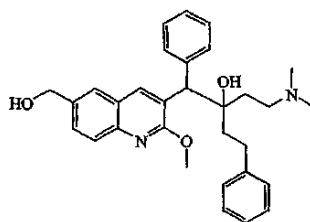


соединение 38 (dia B)

Смесь конечного соединения 92 (0,45 г, 0,72 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл), формиата аммония (0,23 г, 0,0036 моль), 10% палладия на угле (0,45 г) в метаноле (9 мл) перемешивают в течение 30 мин при 80°C . Затем смесь выливают в воду со льдом и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над MgSO_4 , фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (0,45 г) очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: толуол/2-пропанол/ NH_4OH ; 90/10/0,5; 15-40 мкм). Две фракции собирают и растворитель выпаривают. Фракции отдельно перекристаллизовывают из DIPE. Выход: 0,102 г конечного соединения 37 (30%) (диастереоизомер А, т.пл.: 134°C) в виде белого твердого вещества и 0,064 г конечного соединения 38 (20%) (диастереоизомер В, т.пл.: 138°C) в виде белого твердого вещества.

Пример В6.

Получение соединения 58.

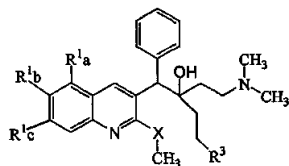


соединение 58 (dia A)

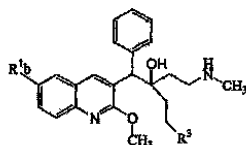
NaBH_4 (0,0007 моль) добавляют при 0°C к раствору промежуточного соединения 39 (0,0007 моль) (полученного согласно примеру А15) в MeOH (6 мл) и ТГФ (6 мл). Смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч, выливают в H_2O и экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным NaCl , сушат (MgSO_4), фильтруют и растворитель выпаривают. Остаток (0,7 г) очищают колоночной хроматографией на кромасиле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,2; 3,5 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель выпаривают. Полученную фракцию перекристаллизовывают из смеси DIPE/простой диэтиловый эфир. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,05 г соединения 58 (диастереоизомер А).

В приведенных ниже табл. 1-5 перечислены соединения, которые были получены согласно одному из приведенных выше примеров (прим. №)

Таблица 1

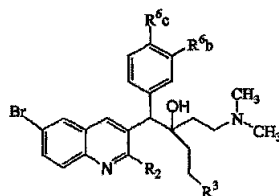


Соед. N°.	Пр. N°.	R ^{1a}	R ^{1b}	R ^{1c}	R ³	X	Т. пл. и стереоизомия
12	B2.a	H	H	H	фенил	O	(A); 122°C
13	B2.a	H	H	H	фенил	O	(B); 162°C
1	B1.a	H	CH ₃	H	фенил	O	(A); 142°C
2	B1.a	H	CH ₃	H	фенил	O	(B); 159°C
3	B1.b	H	OCH ₃	H	фенил	O	(A)
4	B1.b	H	OCH ₃	H	фенил	O	(B)
14	*	H	Br	H	фенил	O	(A); 178°C
15	*	H	Br	H	фенил	O	(B); 146°C
17	B1.g	H	Br	H	фенил	O	(A1)
18	B1.g	H	Br	H	фенил	O	(A2)
19	B1.g	H	Br	H	фенил	O	(B1)
20	B1.g	H	Br	H	фенил	O	(B2)
10	B1.f	H	Br	H	фенил	S	(A); 191°C
11	B1.f	H	Br	H	фенил	S	(B); 179°C
7	B1.d	H	Br	H	1-нафтил	O	(A); 206°C
8	B1.d	H	Br	H	1-нафтил	O	(B); 160°C
16	B1.f	H	Br	CH ₃	фенил	O	(A); 168°C
9	B1.e	H	Cl	H	фенил	O	(A); 172°C
5	B1.c	Br	H	H	фенил	O	(A); 156°C
6	B1.c	Br	H	H	фенил	O	(B); 126°C
24	B1.i	H	Br	H	4-изопропилфенил	O	(B)
23	B1.i	H	Br	H	4-изопропилфенил	O	(A)
45	B1.i	H	Br	H		O	(B)
46	B1.i	H	Br	H		O	(B); 154°C
47	B1.i	H	Br	H	3-фторфенил	O	(A); 165°C
48	B1.i	H	Br	H	3-фторфенил	O	(B); 167°C
49	B1.i	H	Br	H	4-фторфенил	O	(A); 148°C
50	B1.i	H	Br	H	4-фторфенил	O	(B); 156°C
27	B3.a	H	Br	H	4-фторфенил	O	(B1)
28	B3.a	H	Br	H	4-фторфенил	O	(B2)
25	B3.a	H	Br	H	4-фторфенил	O	(A1)
26	B3.a	H	Br	H	4-фторфенил	O	(A2)
51	B1.i	H	Br	H	3,4-дифторфенил	O	(B); 140°C
52	B1.i	H	Br	H	4-метилфенил	O	(B); 154°C
53	B1.i	H	Br	H	4-метилфенил	O	(A); 138°C
54	B1.i	H	Br	H	2-хлорфенил	O	(B); 146°C
55	B1.i	H	Br	H	4-хлорфенил	O	(B); 148°C
56	B1.i	H	Br	H	4-хлорфенил	O	(A); 167°C
57	B1.i	H	Br	H	3,4-дихлорфенил	O	(B); 164°C
58	B6	H	HOCH ₂ -	H	фенил	O	(A)
29	B1.j	H	CH ₃	H	фенил	S	(A); 180°C
30	B1.j	H	CH ₃	H	фенил	S	(B); 120°C
59	B2.b	H	фенил	H	фенил	O	(B)
60	B2.b	H	фенил	H	фенил	O	(A)
61	B2.b	H		H	фенил	O	(A)
36	B2.b	H		H	фенил	O	(B)
62	B2.b	H		H	фенил	O	(B); 128°C
63	B2.b	H		H	фенил	O	(A)
64	B2.b	H		H	фенил	O	(B)



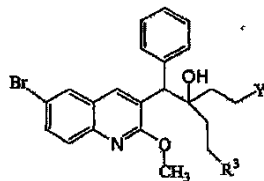
Соед. N°.	Прим. N°.	R^{1b}	R^2	Т.пл. и стереохимия
37	B5.a	H	4-фторфенил	(A); 134°C
38	B5.a	H	4-фторфенил	(B); 138°C
39	B1.m	Br	4-фторфенил	(A); 250°C
40	B1.m	Br	4-фторфенил	(B); 140°C

Таблица 3



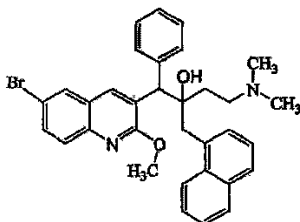
Соед. №	Пр. №.	R^2	R^3	R^{4b}	R^{5c}	Т.пл. и стереохимия
65	B1.h	OCH ₃	фенил	H	CH ₃	(A)
66	B1.h	OCH ₃	фенил	H	OCH ₃	(B); 149°C
67	B1.h	OCH ₃	фенил	Cl	H	(A); 166°C
68	B1.h	OCH ₃	фенил	Cl	H	(B); 154°C
69	B1.h	OCH ₃	фенил	H	Cl	(A)
70	B1.h	OCH ₃	фенил	H	Cl	(B); 162°C
71	B1.h	OCH ₃	фенил	CH ₃	H	(A); 158°C
72	B1.h	OCH ₃	фенил	CH ₃	H	(B)
73	B1.h	OCH ₃	фенил	H	OCH ₃	(A)
74	B1.h	OCH ₃	фенил	H	OCH ₃	(B); 151°C
75	B1.h	OCH ₃	4-хлорфенил	H	Cl	(A); 190°C
76	B1.h	OCH ₃	4-хлорфенил	H	Cl	(B); 174°C
77	B1.h	OCH ₃	3-фторфенил	H	Cl	(A); 174°C
78	B1.h	OCH ₃	3-фторфенил	H	Cl	(B); 172°C
79	B1.h	OCH ₃	4-фторфенил	H	Cl	(A)
80	B1.h	OCH ₃	4-фторфенил	Cl	H	(A); 169°C
81	B1.h	OCH ₃	4-фторфенил	Cl	H	(B); 158°C
82	B1.h	OCH ₃	4-фторфенил	CH ₃	H	(A); 138°C
83	B1.h	OCH ₃	4-фторфенил	CH ₃	H	(B); 144°C
84	B1.h	OCH ₃	4-фторфенил	H	OCH ₃	(A); 156°C
85	B1.h	OCH ₃	4-фторфенил	H	OCH ₃	(B); 172°C
86	B1.h	OCH ₃	4-метилфенил	H	Cl	(A)
87	B1.h	OCH ₃	4-метилфенил	H	Cl	(B); 180°C
88	B1.h	OCH ₃	2-метоксифенил	H	Cl	(B)
22	B1.h	OCH ₃	4-метоксифенил	H	Cl	(B); 160°C
21	B1.h	OCH ₃	4-метоксифенил	H	Cl	(A); 142°C
89	B1.h	OCH ₃		H	Cl	(B); 140°C
90	B1.h	OCH ₃		H	Cl	(A); 161°C
91	B1.h	OCH ₃		H	Cl	(B)
43	B1.o	2-(2-этоксипропилокси)этокси	фенил	H	H	(A); 94°C
44	B1.o	2-(2-этоксипропилокси)этокси	фенил	H	H	(B); 103°C
31	B1.k	SCH ₃	фенил	H	Cl	(A)
32	B1.k	SCH ₃	фенил	H	Cl	(B); 222°C
33	B4.a	N(CH ₃) ₂	фенил	H	Cl	(A)

Таблица 4



Соед. №.	Прим. №.	R ³	Y	Т.пл. и стереохимия
34	В1.1	4-флорфенил		(А); 140°С
35	В1.1	4-флорфенил		(В); 179°С
92	В5.а	4-флорфенил	-N(CH ₃)(CH ₂ -C ₆ H ₅)	

Таблица 5



Соед. №.	Прим. №.	Т.пл. и стереохимия
41	В1.н	(А); 112°С
42	В1.н	(В); 124°С

Аналитическая часть
Результаты ЖХМС
Общая методика

Градиент ВЭЖХ обеспечивался системой Alliance HT 2795 (Waters), состоящей из четверичного насоса с дегазатором, автоматической пипетки и детектора DAD. Поток из колонки направлялся к детектору MS. Детекторы MS были сконфигурированы с источником ионизации с электрораспылением. Напряжение капиллярной иглы составляло 3 кВ и исходная температура поддерживалась при 100°С на LCT (время Flight-Z-spray масс-спектрометра от Waters) и 3,15 кВ и 110°С на ZQ (простой четырехполюсный Z-spray масс-спектрометр от Waters). В качестве газа-распылителя использовали азот. Получение и накопление данных было выполнено с использованием системы данных Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Способ 1.

В дополнение к общей методике: ВЭЖХ с обратной фазой осуществляли на колонках с Kromasil C18 (5 мкм, 4,6×150 мм) с объемной скоростью потока 1,0 мл/мин. Три мобильные фазы (мобильная фаза А: 100% 7 мМ ацетата аммония; мобильная фаза В: 100% ацетонитрила; мобильная фаза С: 0,2% муравьиной кислоты + 99,8% ультрачистой воды) использовали для изменения условий градиента от 30% А, 40% В и 30% С (в течение 1 мин) до 100% В через 4 мин, 100% В в течение 5 мин и повторного уравнивания с начальными условиями в течение 3 мин. Использовали объем инъекции 5 мкл. Пиковое напряжение составляло 20 В для способа положительной ионизации. Масс-спектры получали сканированием от 100 до 900 за 0,8 с, используя задержку между сканированиями 0,08 с.

Способ 2.

В дополнение к общей методике: ВЭЖХ с обратной фазой осуществляли на колонках Sunfire C18 (3,5 мкм, 4,6×100 мм) с начальной объемной скоростью потока 0,8 мл/мин. Две мобильные фазы (мобильная фаза А: 25% 6,5 мМ ацетата аммония + 50% ацетонитрила + 25% муравьиной кислоты (2 мл/л); мобильная фаза В: 100%-ный ацетонитрил) использовали для изменения условий градиента от 100% А (в течение 1 мин) до 100% В через 4 мин, поддержания 100% В при объемной скорости потока 1,2 мл/мин в течение 4 мин и повторного уравнивания с начальными условиями в течение 3 мин). Использовали объем инъекции 10 мкл. Пиковое напряжение составляло 20 В для способа положительной и отрицательной ионизации. Масс-спектры получали сканированием от 100 до 1000 за 0,4 с, используя задержку между сканированиями 0,3 с.

Способ 3.

В дополнение к общей методике: ВЭЖХ с обратной фазой осуществляли на колонках Kromasil C18 (5 мкм, 4,6×150 мм) с объемной скоростью потока 1,0 мл/мин. Три мобильные фазы (мобильная фаза А: 100% 7 мМ ацетата аммония; мобильная фаза В: 100% ацетонитрила; мобильная фаза С: 0,2% муравьиной кислоты + 99,8% ультрачистой воды) использовали для изменения условий градиента от 30% А, 40% В и 30% С (в течение 1 мин) до 100% В через 4 мин, 100% В в течение 5 мин и повторного уравни-

вешивания с начальными условиями в течение 3 мин. Использовали объем инъекции 5 мкл. Пиковое напряжение составляло 20 В для способа положительной и отрицательной ионизации. Масс-спектры получали сканированием от 100 до 900 за 0,8 с, используя задержку между сканированиями 0,08 с.

Способ 4.

В дополнение к общей методике: ВЭЖХ с обратной фазой осуществляли на колонках Sunfire C18 (3,5 мкм, 4,6×100 мм) с начальной объемной скоростью потока 0,8 мл/мин. Две мобильные фазы (мобильная фаза А: 35% 6,5 мМ ацетата аммония + 30% ацетонитрила + 35% муравьиной кислоты (2 мл/л); мобильная фаза В: 100%-ный ацетонитрил) использовали для изменения условий градиента от 100% А (в течение 1 мин) до 100% В через 4 мин, поддержания 100% В при объемной скорости потока 1,2 мл/мин в течение 4 мин и повторного уравнивания с начальными условиями в течение 3 мин. Использовали объем инъекции 10 мкл. Пиковое напряжение составляло 20 В для способа положительной и отрицательной ионизации. Масс-спектры получали сканированием от 100 до 1000 за 0,4 с, используя задержку между сканированиями 0,3 с.

Таблица 6
Результаты ЖХМС (время удерживания Rt (мин)
и молекулярная масса как МН⁺)

Соед. No.	Rt	МН+	Способ ЖХМС
3	5,34	485	1
4	5,43	485	1
17	6	533	3
18	6,04	533	3
19	6,07	533	3
20	6,06	533	3
24	5,5	575	4
23	5,43	575	4
45	5,23	617	4
27	4,98	551	4
28	4,98	551	4
25	4,97	551	4
26	4,97	551	4
58	4,57	485	1
59	6,5	531	1
60	6,56	531	1
61	5,13	532	1
36	4,37	532	1
63	6,38	537	1
64	6,37	537	1
65	3,55	547	2
69	4,05	567	2
72	5,15	547	4
73	5,93	563	1
79	5,23	585	4
86	5,33	581	4
88	5,23	597	4
91	5,6	651	4
31	5,42	583	4
33	5,13	580	4

Вращение плоскости поляризации

Вращение плоскости поляризации измеряли, используя поляриметр. $[\alpha]_D^{20}$ указывает вращение плоскости поляризации, измеренное со светом при длине волны D-линии натрия (589 нм) при температуре 20°C. В табл. 7 приведены полученные значения вращения плоскости поляризации, концентрация и растворитель, использованные для измерения вращения плоскости поляризации.

Таблица 7

Соед. No.	$[\alpha]_D^{20}$	концентрация	растворитель
17	+141,82°	0,483 м/об %	ДМФА
18	-140,28°	0,494 м/об %	ДМФА
19	+154,08°	0,392 м/об %	ДМФА
20	-139,21°	0,4195 м/об %	ДМФА
27	+135,71°	0,532 м/об %	ДМФА
26	-143,38°	0,521 м/об %	ДМФА
25	-142,91°	0,536 м/об %	ДМФА
28	-141,23°	0,519 м/об %	ДМФА

Фармакологические примеры

Получение бактериальных взвесей для тестирования чувствительности

Бактерии, используемые в данном исследовании, выращивали в течение ночи в колбах, содержащих 100 мл бульона Mueller-Hinton (Becton Dickinson - номер по каталогу 275730) в стерильной деминерализованной воде, при взбалтывании при температуре 37°C. Стоки (0,5 мл/пробирка) сохраняли при -70°C

до использования. Титрования бактерий проводили на планшетах для микротитрования и определяли колониеобразующие единицы (КОЕ). Как правило, для исследования чувствительности использовали количество посевого материала приблизительно 100 КОЕ.

Тестирование антибактериальной чувствительности: определение IC₉₀

Тест на планшете для микротитрования

Стерильные пластмассовые 96-луночные планшеты для микротитрования с плоским дном заполняли 180 мкл стерильной деминерализованной воды, дополненной 0,25% BSA. Затем добавляли сток-растворы (7,8×конечной тестируемой концентрации) соединений в объеме 45 мкл в колонку 2. Проводили последовательные пятикратные разведения (45 мкл в 180 мкл) непосредственно в планшетах для микротитрования, начиная от колонки 2, заканчивая колонкой 11. Необработанные контрольные пробы с посевочным материалом (колонка 1) и без него (колонка 12) были включены в каждый планшет для микротитрования. В зависимости от типа бактерий приблизительно 10-60 КОЕ на лунку бактериального посевочного материала (100 TCID₅₀) в объеме 100 мкл в 2,8× среде Mueller-Hinton добавляли к рядам А-Н, за исключением колонки 12. Тот же самый объем среды без посевочного материала добавляли в колонку 12 последовательно от ряда А до ряда Н. Культуры инкубировали при 37°C в течение 24 ч в нормальной атмосфере (инкубатор с выходящим на открытый воздух клапаном и непрерывной вентиляцией). В конце инкубации, спустя один день после инокуляции, бактериальный рост количественно определяли флуорометрическим методом. Для этого диазорезорцин (0,6 мг/мл) добавляли в объеме 20 мкл в каждую лунку спустя 3 ч после инокуляции и планшеты повторно инкубировали в течение ночи. Изменения цвета с синего на розовый указывало рост бактерий. Флуоресценцию считывали в компьютеризированном флуорометре (Cytofluor Biosearch) при длине волны возбуждения 530 нм и длины волны эмиссии 590 нм. Ингибирование роста в %, достигнутое с соединениями, вычисляли согласно стандартным методам. IC₉₀ (выраженная в мкг/мл) определяли как 90% ингибирующую концентрацию в отношении роста бактерий. Результаты показаны ниже в табл. 8.

Метод разведения агар-агара

Значения MIC₉₉ (минимальная концентрация для получения 99%-ного ингибирования роста бактерий) могут быть определены путем осуществления стандартного метода разведения агар-агара в соответствии со стандартами NCCLS (Институт клинических лабораторных стандартов, 2005). Способы разведения в тестах противомикробной чувствительности в отношении бактерий, растущих в аэробных условиях: одобренный стандарт - шестой выпуск), в котором используемая среда включает агар-агар Mueller-Hinton.

Тест антимикробной активности по зависимости гибели от времени

Бактерицидная или бактериостатическая активности соединений могут быть определены в тесте на уничтожение в зависимости от времени с использованием метода микроразведения бульона (Zurenko G.E. et al. In vitro activities of U-100592 and U-1007 66, novel oxazolidinone antibacterial agents. Antimicrob. Agents Chemother. 40, 839-845 (1996)). В тесте на уничтожение в зависимости от времени на *Staphylococcus aureus* и метицилин-резистентном *S. aureus* (MRSA) начальный инокулят *S. aureus* и MRSA составлял 10⁶ КОЕ/мл в бульоне Muller Hinton. Антибактериальные соединения использовали в концентрациях от 0,1 до 10-кратной от MIC (то есть IC₉₀, определенной в тесте на планшете для микротитрования). Лунка, не содержащая антибактериального агента, составляет контроль роста культуры. Лунки, содержащие микроорганизм и тестируемые соединения, инкубировали при 37°C. Спустя 0, 4, 24 и 48 ч инкубации пробы извлекали для определения индексов жизнеспособности последовательным разведением (от 10¹ до 10⁻⁶) в стерильном PBS и высевали (200 мкл) на агар-агар Mueller Hinton. Планшеты инкубировали при 37°C в течение 24 ч и определяли число колоний. Кривые гибели могут быть построены выстраиванием log₁₀ КОЕ на мл в зависимости от времени. Бактерицидный эффект обычно определяют как 3-log₁₀ уменьшение числа КОЕ на мл по сравнению с необработанным инокулятом. Потенциальный эффект переноса препаратов снимается серийными разведениями и считыванием колоний при максимальном разведении, используемом на планшетах. Не наблюдается эффекта переноса при разведении 10², используемом на планшетах. Это приводит к порогу обнаружения 5×10² КОЕ/мл или <2,7 log КОЕ/мл.

Определение клеточных уровней АТФ

Для анализа изменения общей клеточной концентрации АТФ (с использованием набора биолюминесценции АТФ, Roche), тесты проводили, выращивая культуру *S. aureus* (ATCC29213) в 100 мл колбах Mueller Hinton и инкубировали в инкубаторе с встряхивающим устройством в течение 24 ч при 37°C (300 об/мин). Измеряли OD₄₀₅ нм и вычисляли КОЕ/мл. Разбавляли культуры до 1×10⁶ КОЕ/мл (конечная концентрация для измерения АТФ: 1×10⁵ КОЕ/100 мкл на лунку) и добавляли тестируемое соединение в количестве от 0,1 до 10 MIC (то есть IC₉₀, определенной в тесте на планшете для микротитрования). Пробирки инкубировали в течение 0, 30 и 60 мин при 300 об/мин и 37°C. Использовали 0,6 мл бактериальной взвеси из пробирок с герметичными крышками и добавляли в новые 2 мл пробирки Эппендорфа. Добавляли 0,6 мл реактива для лизиса клеток (набор Roche), встряхивали в вортексе на максимальной скорости и инкубировали в течение 5 мин при комнатной температуре. Охлаждали на льду. Нагревали люминометр до 30°C (Luminoskan Ascent Labsystems с инжектором). Заполняли одну колонку (=6 лунок) 100 мкл

того же самого образца. Добавляли 100 мкл люциферазного реактива в каждую лунку при использовании системы впрыска. Измеряли люминесценцию в течение 1 с.

Таблица 8

Значения IC₉₀ (мкг/мл), определенные согласно тесту на планшете для микротитрования

Соед. №.	IC ₉₀ мкг/мл										
	BSU 43639	EFA 14506	EFA 29212	IMO 49594	PAE 27853	SMU 33402	SPN 6305	SPY 8668	STA 25923	STA 29213	STA RMETH
17							4,8			8,5	
18			10,6		10,6		2,1	8,5		8,5	
19			1,7		1,7		2,1	1,7		8,5	
20			1,7		1,7		1,1	1,7		8,5	
8			1,9	1,9	2,3		11,6	1,9		1,9	1,9
15	10,6		4,8	2,1	4,8		7,5	4,2	4,8	4,8	10,6
12							9,1			10,2	
1			37,2		18,7		1,9	7,4		9,4	
2			37,2		37,2		1,9	37,2		7,4	
3			9,7		9,7		3,4	9,7		12,2	
4							9,7			10,9	
14	13,4		9,5	10,6	9,5		42,4	10,6	11,9	13,4	13,4
6							1,7			8,5	
16			10,9		2,2		2,2	2,2		19,4	
10							9,8			13,8	
11			43,7		43,7		3,9	8,7		11,0	
13							4,1			36,1	
5			53,4		53,4		4,8	42,4		23,8	
7							46,4			52,0	
9							1,7			24,5	
39							0,3			1,7	
37							0,3			2,9	
38							0,3			1,5	
55							0,3			1,8	
40							0,3			1,5	
24							0,3			2,6	
23							0,3			16,2	
91							0,3			32,7	
22			9,5		1,9		0,4	1,9		1,9	
45			2,2		0,7		0,4	2,0		2,5	
76							0,4			2,1	
31			58,4		9,3		0,4	1,9		58,4	
50	9,8		1,7	8,7	1,7		0,4	1,7		1,7	8,7
69			1,8		1,8		0,5	4,0		1,8	12,7
83			9,0		4,0		0,5	1,8		1,8	
88			37,7		2,1		0,5	1,9		9,5	
46			1,9		1,9		0,5	1,9		1,9	
81			9,3		1,9		0,6	1,9		1,9	
68			56,8		11,3		0,7	56,8		2,3	
65			1,7		1,7		0,8	1,7		3,9	10,9
66			9,7		43,5		0,8	1,7		1,7	12,3
33			1,8		1,8		0,8	1,5		1,8	
77			3,7		1,9		0,8	1,9		1,9	
52			1,7		1,7		1,4	1,7		6,9	
28			3,9		3,9		0,9	3,9		1,7	
78			9,3		1,9		1,5	1,9		7,4	
71			54,8		54,8		1,7	43,5		2,2	
25							1,7			7,8	
73			8,9		8,0		1,8	4,0		7,1	
57							0,5			6,0	

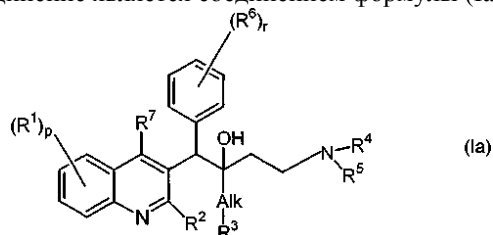
74		1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	12,6
56				5,7			9,0
70		56,8	45,1	1,8	45,1	1,8	12,7
80		8,3	1,9	1,9	3,3		9,3
61				7,5			
36		42,2	42,2	1,7	16,8		1,7
53		6,9	3,9	1,7	1,7		13,8
26		1,7	1,7	2,0	1,7		4,4
27				2,0			1,7
84		58,2	46,2	2,1	46,2		4,6
85				2,1			4,1
86				2,1			41,2
32				2,1			9,3
21		1,9	1,9	2,1	1,9		1,9
63		19,0	8,5	2,1	21,4		10,7
72		43,5	43,5	2,2	43,5		1,7
48		43,8	43,8	2,2	43,8		1,7
82		1,8	1,8	2,3	1,8		1,8
43		10,1	10,1	2,3	10,1		10,1
67		56,8	56,8	2,3	56,8		2,3
89				2,3			22,6
87		11,6	9,2	2,3	5,2		9,2
79		58,6	46,5	2,3	46,5		9,3
90				2,6			16,4
75				3,4			3,0
35		59,2	59,2	3,7	9,4		59,2
44		10,1	4,5	4,5	8,0		22,6
58				8,6			8,6
47				8,7			43,8
34				9,4			59,2
62				10,4			8,3
60				10,6			53,1
59				10,6			42,2
64				10,7			42,6
29				7,7			48,5
30				1,9			7,7
54		4,5	2,0	2,3	2,0		10,1
41				2,3			57,0
42		22,7	10,1	2,3	4,5		9,0
51		10,1	9,0	0,4	5,7		1,8
49		43,8	43,8	2,2	43,8		11,0

BSU 43639 обозначает *Bacillus subtilis* (ATCC43639); EFA 14506 обозначает *Enterococcus faecalis* (ATCC14506); EFA 29212 обозначает *Enterococcus faecalis* (ATCC29212); LMO 49594 обозначает *Listeria monocytogenes* (ATCC49594); PAE 27853 обозначает *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC27853); SMU 33402 обозначает *Streptococcus mutans* (ATCC33402); SPN 6305 обозначает *Streptococcus pneumoniae* (ATCC6305); SPY 8668 обозначает *Streptococcus pyogenes* (ATCC8668); STA 25923 обозначает *Staphylococcus aureus* (ATCC25923); STA 29213 обозначает *Staphylococcus aureus* (ATCC29213); STA RMETH обозначает метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA) (клинический изолят университета Антверпена).

ATCC означает Американскую коллекцию типовых культур.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение соединения для получения лекарственного средства для лечения бактериальной инфекции, причем указанное соединение является соединением формулы (Ia)



его фармацевтически приемлемой аддитивной солью кислоты или основания, его стереохимически изомерной формой или его N-оксидной формой,

где R¹ означает водород, галоген, фенил, пиридинил, тиенил, фуранил, алкил или алкилокси;

r является целым числом, равным 1, 2, 3 или 4;

R² означает алкилокси, алкилоксиалкилокси, алкилтио или моно- или ди(алкил)амино;

R³ означает Ar;

R⁴ и R⁵, каждый независимо, означают водород, алкил или бензил или

R⁴ и R⁵, вместе и включая N, к которому они присоединены, могут образовывать пиперидинил;

R⁶ означает водород, галоген, алкил или алкилокси;

г является целым числом, равным 1, 2, 3, 4 или 5;

R⁷ означает водород;

алкил представляет собой прямой или разветвленный насыщенный углеводородный радикал,

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, присоединенный к прямому или разветвленному углеводородному радикалу, имеющему от 1 до 6 атомов углерода; причем каждый атом углерода может быть необязательно замещен гидроксильной, алкилокси или оксо-

Alk означает прямой или разветвленный насыщенный углеводородный радикал, имеющий от 1 до 6 атомов углерода;

Ar означает фенил или нафтил; указанный фенил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, алкила, галогеналкила, алкилокси или галогеналкилокси;

галоген представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из фтора, хлора, брома и йода; и

галогеналкил означает прямой или разветвленной насыщенный углеводородный радикал, 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, присоединенный к прямому или разветвленному насыщенному углеводородному радикалу, имеющему от 1 до 6 атомов углерода; где один или более атомов углерода замещены одним или более атомами галогена; при условии, что бактериальная инфекция отличается от микобактериальной инфекции.

2. Применение по п.1, где R^1 означает водород, галоген, алкил или алкилокси.

3. Применение по п.2, где R^1 означает водород или галоген.

4. Применение по п.3, где R^1 означает галоген.

5. Применение по любому из пп.1-4, где r равно 1.

6. Применение по п.5, где заместитель R^1 находится в положении 6 хинолинового кольца.

7. Применение по п.1, где R^2 означает C_{1-4} алкилокси.

8. Применение по любому из пп.1-7, где R^4 и R^5 , каждый независимо, означают водород или C_{1-4} алкил.

9. Применение по любому из пп.1-8, где R^6 означает водород.

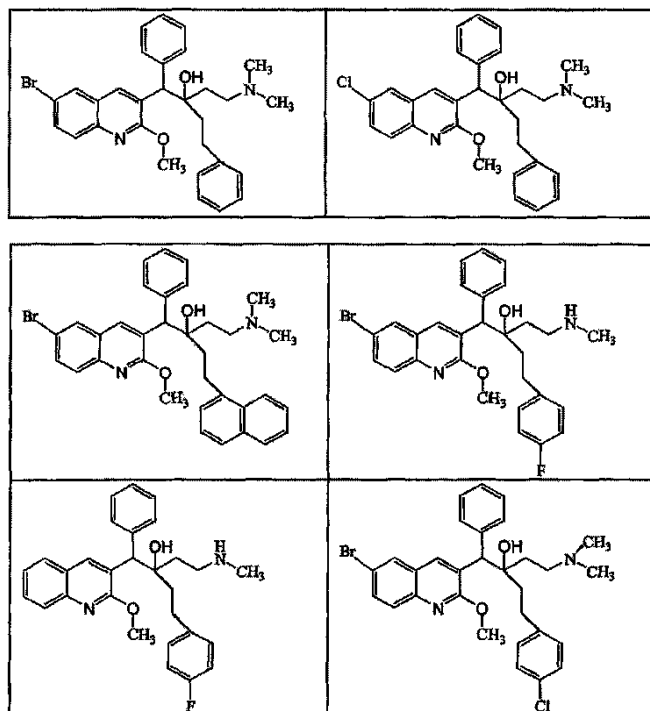
10. Применение по любому из пп.1-9, где Alk означает метилен или этилен.

11. Применение по п.10, где Alk означает этилен.

12. Применение по пп.1-6 и 9-11, в котором алкил представляет собой C_{1-6} алкил.

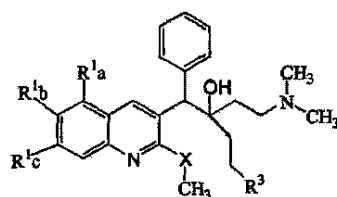
13. Применение по п.1, в котором соединением является соединение формулы (Ia), где R^1 означает водород, галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилокси, фенил, пиридинил, тиенил или фуранил; r равен 1 или 2; R^2 означает C_{1-4} алкилокси, C_{1-4} алкилтио, моно- или ди(C_{1-4} алкил)амино, C_{1-4} алкилокси- C_{1-4} алкилокси- C_{1-4} алкилокси; R^3 означает нафтил или фенил, указанный фенил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, алкила, галогеналкила, алкилокси или галогеналкилокси; R^4 и R^5 , каждый независимо, означают водород или C_{1-4} алкил или R^4 и R^5 , вместе и включая N, к которому они присоединены, образуют пиперидинил; R^6 означает водород, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкилокси; r равен 1; R^7 означает водород; Alk означает метилен или этилен.

14. Применение по любому из пп.1-13, в котором соединение выбирают из



их фармацевтически приемлемой аддитивной соли кислоты или основания, их стереохимически изомерной формы или их N-оксидной формы.

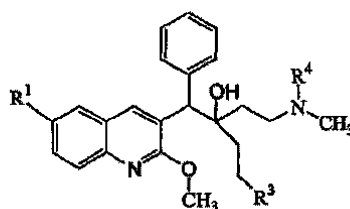
15. Соединение, выбранное из



R_a^1	R_b^1	R_c^1	R^3	X
H	H	H	фенил	O
H	CH ₃	H	фенил	O
H	OCH ₃	H	фенил	O
H	Br	H	фенил	S
H	Br	H	1-нафтил	O
H	Br	CH ₃	фенил	O
H	Cl	H	фенил	O
Br	H	H	фенил	O

их фармацевтически приемлемой аддитивной соли кислоты или основания, их стереохимически изомерной формы или их N-оксидной формы.

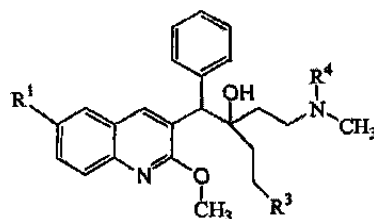
16. Соединение, выбранное из



R^1	R^3	R^4
Br	4-фторфенил	H
H	4-фторфенил	H
Br	4-хлорфенил	CH ₃

их фармацевтически приемлемой аддитивной соли кислоты или основания, их стереохимически изомерной формы или их N-оксидной формы.

17. Соединение, выбранное из



R ¹	R ³	R ⁴	стереохимия
Br	4-фторфенил	H	(A)
Br	4-фторфенил	H	(B)
H	4-фторфенил	H	(A)
H	4-фторфенил	H	(B)
Br	4-хлорфенил	CH ₃	(B)

их фармацевтически приемлемой аддитивной соли кислоты или основания, их стереохимически изомерной формы или их N-оксидной формы.

18. Комбинация (a) соединения формулы (Ia) по пп.15, 16 или 17 и (b) одного или более других антибактериальных агентов, при условии, что один или более других антибактериальных агентов не являются антимикобактериальными агентами.

19. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество (a) соединения формулы (Ia) по пп.15, 16 или 17 и (b) одного или более других антибактериальных агентов, при условии, что один или более других антибактериальных агентов не являются антимикобактериальными агентами.

20. Применение комбинации по п.18 или фармацевтической композиции по п.19 для получения лекарственного средства для лечения бактериальной инфекции.

21. Продукт, содержащий (a) соединение формулы (Ia) по пп.15, 16 или 17 и (b) один или более других антибактериальных агентов, при условии, что один или более других антибактериальных агентов не являются антимикобактериальными агентами, в качестве комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в лечении бактериальной инфекции.

22. Применение по любому из пп.1-14 и 20, где бактериальная инфекция является инфекцией, вызываемой грамположительной бактерией.

23. Применение по любому из пп.1-14, 20 и 22, где бактериальная инфекция является инфекцией, вызываемой стафилококками, энтерококками и стрептококками.

24. Применение по любому из пп.1-14, 20 и 22, где бактериальная инфекция является инфекцией, вызываемой метицилин-резистентным *Staphylococcus aureus* (MRSA), метицилин-резистентными коагуляза-отрицательными стафилококками (MRCNS), пенициллин-резистентным *Streptococcus pneumoniae* или мультирезистентным *Enterococcus faecium*.

25. Применение по любому из пп.1-14, 20 и 22, где бактериальная инфекция является инфекцией, вызываемой *Staphylococcus aureus* или *Streptococcus pneumoniae*.

26. Применение по любому из пп.1-14, 20 и 22, где бактериальная инфекция является инфекцией, вызываемой метицилин-резистентным *Staphylococcus aureus* (MRSA).

