

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **015617**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2011.10.31

(21) Номер заявки
200800455

(22) Дата подачи заявки
2006.07.26

(51) Int. Cl. **C07D 215/227** (2006.01)
C07D 215/12 (2006.01)
C07D 215/48 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

(54) АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛИНА

(31) **05106962.3**

(32) **2005.07.28**

(33) **EP**

(43) **2008.10.30**

(86) **PCT/EP2006/064656**

(87) **WO 2007/014885 2007.02.08**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В.
(BE)

(72) Изобретатель:
Гийемон Жером Эмиль Жорж,
Лансуа Давид Франсис Ален, Паскье
Элизабет Терез Жанн (FR), Андريس

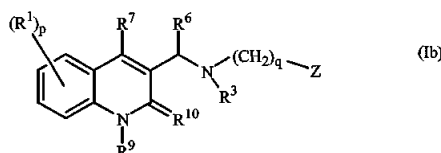
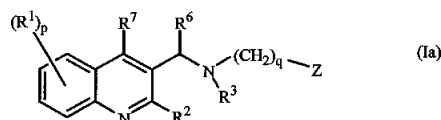
Кунрад Йозеф Лодевейк Марсель,
Коул Анил (BE)

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

(56) **WO-A-2004011436**
RU-C1-2097379
SU-A-1041035
RU-C1-2145606

Машевская И.В. и др. Синтез,
антибактериальная и анальгетическая активность
3-ацил-1,2,4,5-тетрагидро[1,2-а]хиноксалин-1,2,4-
трионов. Издательство ФОЛИУМ, Москва, 2001,
№ 4, том 35, стр. 20-21

(57) Изобретение относится к новым замещенным производным хинолина общей формулы (Ia) или формулы (Ib), их фармацевтически приемлемым кислотно-аддитивным или основно-аддитивным солям, их четвертичным аминам, их стереохимически изомерным формам, их таутомерным формам и их N-оксидным формам. Заявляемые соединения пригодны для использования при лечении бактериального заболевания, в том числе микобактериального заболевания, в частности таких заболеваний, которые вызываются патогенными микобактериями, такими как *Mycobacterium tuberculosis*, *MM. bovis*, *M. avium* и *M. marinum*. Заявляется также композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество заявляемых соединений, применение заявляемых соединений или композиций для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения бактериальных заболеваний, и способ получения заявляемых соединений.

**B1****015617****015617****B1**

Изобретение относится к новым замещенным производным хинолина, которые пригодны для использования при лечении бактериальных заболеваний, в том числе, однако этим не ограничиваясь, заболеваний, которые вызываются патогенными микобактериями, такими как *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium* и *M. marinum*.

Уровень техники

Mycobacterium tuberculosis является возбудителем туберкулеза (ТБ), опасной и потенциально смертельной инфекции, которая распространена во всем мире. По оценке Всемирной организации здравоохранения, более чем 8 миллионов человек заражаются ТБ ежегодно, а 2 миллиона человек ежегодно умирают от туберкулеза. В последнее десятилетие случаи ТБ во всем мире возросли на 20%, при этом наибольшая предрасположенность наблюдается в беднейших сообществах. Если указанная тенденция сохранится, то частота возникновения заболевания в течение следующих двадцати лет увеличится на 41%. Через пятьдесят лет после разработки эффективной химиотерапии ТБ остается основной инфекцией после СПИДа, приводящей к смертности взрослого населения во всем мире. Эпидемическая обстановка ТБ осложняется увеличением количества штаммов, обладающих множественной лекарственной устойчивостью, и смертоносным симбиозом с ВИЧ. Вероятность развития активной формы ТБ у людей, которые являются ВИЧ-положительными и инфицированы ТБ, в 30 раз выше, чем у людей, которые являются ВИЧ-отрицательными, ТБ ответственен также за смерть каждого из трех людей с ВИЧ/СПИД во всем мире.

Все существующие подходы к лечению туберкулеза включают комбинацию множества средств. Например, схема лечения, рекомендованная службой общественного здравоохранения США, представляет собой комбинацию изониазида, рифампицина и пипразинамида в течение двух месяцев, а затем только изониазида и рифампицина еще в течение четырех месяцев. ВИЧ-инфицированным пациентам указанные лекарства продолжают назначать еще в течение семи месяцев. Пациентам, инфицированным штаммами *M. tuberculosis*, обладающими множественной лекарственной устойчивостью, в комбинационную терапию включают такие средства как этамбутол, стрептомицин, канамицин, амикацин, капреомицин, этионамид, циклосерин, ципрофлоксацин и офлоксацин. Не существует единственного средства, которое было бы эффективно при лечении симптомов туберкулеза, а также не существует комбинации средств, которая позволяет провести лечение за период, меньший шести месяцев.

Сохраняется высокая потребность в новых лекарствах, улучшающих существующее лечение за счет применения таких схем принятия лекарств, которые способствовали бы соблюдению режимов как пациентами, так и поставщиками. Лучшим средством достижения этой цели являются более короткие схемы принятия лекарств, а также такие схемы принятия лекарств, которые требуют меньшего наблюдения. Наибольшую пользу приносят первые два месяца лечения в течение интенсивной, или бактерицидной, фазы, когда четыре лекарства назначают одновременно; бактериальная нагрузка значительно снижается, и пациенты перестают быть заразными. Продолжение лечения в течение от 4 до 6 месяцев, или стадия стерилизации, требуется для удаления стойких бактерий и минимизации риска рецидива. Особенно полезным было бы действенное стерилизующее средство, которое сокращает лечение до 2 месяцев или меньше. Нужны также лекарства, которые способствуют соблюдению режимов и схем лечения, поскольку требуют менее интенсивного наблюдения. Очевидно, что наибольшей пользой обладает лекарство, которое снижает как общую продолжительность лечения, так и частоту приема лекарства.

Эпидемическую обстановку ТБ осложняет возрастающая частота возникновения обладающих множественной лекарственной устойчивостью штаммов, или MDR-TB. До четырех процентов всех случаев связывают с MDR-TB, которые резистентны к наиболее эффективным лекарствам из указанных выше стандартных четырех средств, изониазиду и рифампицину. В отсутствие лечения MDR-TB являются смертельными, и их невозможно адекватно лечить с помощью стандартной терапии, так что лечение требует применения в течение вплоть до двух лет лекарств "второго эшелона". Указанные лекарства часто являются токсичными, дорогими и вызывают минимальный эффект. В отсутствие эффективной терапии пациенты, инфицированные MDR-TB, продолжают распространять болезнь и продуцировать новые инфекции с штаммами MDR-TB. В медицине сохраняется значительная потребность в новом лекарстве, обладающем новым механизмом действия, которое обладало бы активностью против штаммов, устойчивых к действию лекарств, в частности, штаммов MDR.

Термин "устойчивый к действию лекарств", который используют ранее и далее в настоящем описании, является термином, хорошо известным специалистам в области микробиологии. Устойчивая к действию лекарств микобактерия представляет собой микобактерию, которая больше не чувствительна к действию, по меньшей мере, одного ранее эффективного лекарства; микобактерию, у которой развилась способность выдерживать антибиотическую атаку, по меньшей мере, одного ранее эффективного лекарства. Штамм, резистентный к действию лекарств, может передавать способность выдерживать действие лекарства своему потомству. Указанная резистентность может быть следствием случайных генетических мутаций в клетке бактерии, которая изменяет ее чувствительность к действию одного лекарства или различных лекарств.

MDR *tuberculosis* является специфической формой резистентного к действию лекарств туберкулеза благодаря бактерии, которая, по крайней мере, резистентна к изониазиду и рифампицину (и обладает или

не обладает устойчивостью к действию других лекарств), которые являются в настоящее время двумя наиболее мощными лекарствами против туберкулеза. Таким образом, при использовании ранее и далее в контексте настоящего описания термин "устойчивый к действию лекарств" включает множественную лекарственную устойчивость.

Другим фактором борьбы с эпидемией ТБ является проблема латентного ТБ. Несмотря на применение в течение десятилетий программ борьбы с туберкулезом (ТБ), *M. tuberculosis* инфицировано, хотя и бессистемно, около 2 миллиардов человек.

Около 10% этих индивидов в течение всей своей жизни подвержены риску развития активной формы ТБ. Глобальная эпидемия ТБ подпитывается инфекцией ВИЧ-пациентов и ростом обладающих множественной лекарственной устойчивостью штаммов ТБ (MDR-TB). Реактивация латентного ТБ является фактором высокого риска развития болезни и ответственна за 32% смертей у ВИЧ-инфицированных людей. Для борьбы с эпидемией ТБ необходимо разработать новые лекарства, которые способны убивать дремлющие или латентные бактерии. Скрытый ТБ может быть реактивирован и может вызвать заболевание под действием ряда факторов, таких как подавление иммунитета организма-хозяина под действием иммуносупрессивных средств, таких как антитела против фактора некроза опухолей α или интерферона- γ . В случае ВИЧ-положительных пациентов единственным доступным профилактическим лечением латентного ТБ является схема принятия рифампицина, пиразинамида в течение двух-трех месяцев. Эффективность указанной схемы лечения до сих пор неясна, более того, длительность лечения является важным ограничением в условиях со стесненными ресурсами. Таким образом, сохраняется насущная потребность в разработке новых лекарств, которые могут служить химиопрофилактическими средствами для индивидов, являющихся носителями латентных бактерий ТБ.

Бациллы из туберкулезных бугорков попадают в организм здоровых индивидов путем ингаляции; они уничтожаются за счет фагоцитоза альвеолярными макрофагами в легких. Это приводит к возникновению действенного иммунного ответа и образованию гранул, которые состоят из макрофагов, инфицированных *M. tuberculosis*, которые окружены Т-клетками. По прошествии 6-8 недель иммунный ответ организма-хозяина вызывает смерть инфицированных клеток путем некроза и накопления казеозного вещества, содержащего некоторое количество внеклеточных бацилл, окруженных макрофагами, эпителиоидными клетками и слоями лимфоидной ткани на периферии. В случае здоровых индивидов большая часть микобактерий уничтожается в указанном окружении, однако небольшая часть бацилл все же выживает и, как полагают, существует в нереплицирующемся, гипометаболическом состоянии и толерантна к уничтожению под действием лекарств против туберкулеза, таких как изониазид. Указанные бациллы могут сохраняться в изменившемся физиологическом окружении даже в течение всей жизни индивида, не проявляя каких-либо клинических симптомов заболевания. Тем не менее, в 10% случаев указанные латентные бациллы могут вновь активироваться и вызывать заболевание. Одной из гипотез развития указанных стойких бактерий является наличие патофизиологического окружения, вызванного патологическим изменением у человека, а именно сниженным кислородным потенциалом, ограничением в поступлении питательных средств и кислым значением pH. Постулируют, что данные факторы делают указанные бактерии фенотипично толерантными к действию большинства антимикобактериальных лекарств.

Помимо устранения эпидемии ТБ возникает проблема устойчивости по отношению к антибиотическим средствам первого эшелона. Некоторые важные примеры включают резистентные к пенициллину *Streptococcus pneumoniae*, резистентные к ванкомицину энтерококки, резистентные к метициллину *Staphylococcus aureus*, обладающую множественной лекарственной устойчивостью сальмонеллу.

Последствия устойчивости по отношению к антибиотическим средствам весьма серьезны. Инфекции, вызываемые резистентными микробами, не поддаются лечению, что приводит к продолжительной болезни и значительному риску смерти. Неблагоприятные исходы лечения приводят также к значительно более длинным периодам инвазивной способности, что увеличивает количество инфицированных людей, находящихся внутри сообщества и, таким образом, подвергает все население риску заразиться штаммом инфекции, обладающим лекарственной устойчивостью. Стационарные лечебные учреждения во всем мире являются критическим компонентом проблемы антимикробной резистентности. Сочетание легко подверженных воздействию инфекции пациентов, интенсивного и продолжительного применения антимикробных средств и перекрестной инфекции привело к появлению инфекций с высокорезистентными бактериальными патогенами.

Самолечение с использованием антимикробных средств является другим важным фактором, который вносит свой вклад в развитие устойчивости. Используемые при самолечении антимикробные средства могут оказаться ненужными, часто их используют с несоответствующей дозировкой, или же они могут не содержать адекватное количество активного лекарства.

Соблюдение пациентами рекомендованных режимов и схем лечения является еще одной важной проблемой. Пациенты забывают принять лекарство, прерывают лечение, когда они начинают чувствовать себя лучше, или же не могут позволить себе полный курс лечения и, тем самым, создают идеальные условия не для уничтожения, а для адаптации микробов.

Вследствие возникновения устойчивости ко многим антибиотикам врачи сталкиваются с инфек-

циями, для которых нет эффективного лечения. Распространение заболеваний, смертность и финансовые затраты на борьбу с подобными инфекциями ложатся все большим бременем на системы здравоохранения во всем мире.

Таким образом, существует настоятельная потребность в новых соединениях для лечения бактериальных инфекций, в особенности микобактериальных инфекций, включая обладающие множественной лекарственной устойчивостью и латентные микобактериальные инфекции, а также других бактериальных инфекций, в особенности таких, которые вызываются устойчивыми штаммами бактерий.

В WO 2004/011436, WO 2005/070924, WO 2005/070430 и WO 2005/075428 раскрываются некоторые замещенные производные хинолина, обладающие активностью против микобактерий, в частности, против *Mycobacterium tuberculosis*. Конкретное соединение из указанных замещенных производных хинолина описывается в Science (2005), 307, 223-227.

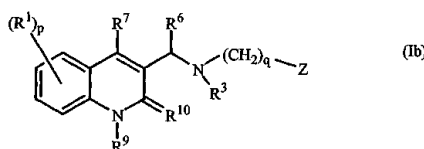
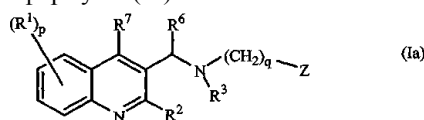
Другие замещенные хинолины раскрываются в патенте США № 5965572 для лечения инфекций, устойчивых к действию антибиотиков, а в WO 00/34265 - для ингибирования роста бактериальных микроорганизмов.

Задача, на решение которой направлено настоящее изобретение, состоит в обеспечении новых соединений, в частности, замещенных производных хинолина, обладающих способностью ингибировать рост бактерий, в частности, микобактерий, а потому пригодных для лечения микобактериальных заболеваний, в частности, заболеваний, которые вызываются патогенными микобактериями, такими как *Mycobacterium tuberculosis* (включая латентное заболевание и включая устойчивые к действию лекарств штаммы *M. tuberculosis*), *M. bovis*, *M. avium* и *M. marinum*. Соединения пригодны также при лечении других бактериальных инфекций, как указано ниже.

Соединения по настоящему изобретению характеризуются наличием третичного атома азота в альфа-положении в боковой цепи, присоединенной в положении 3 хинолинового ядра и, таким образом, их основная структура отличается от структуры производных хинолина, описанных в вышеуказанной заявке WO 2004/011436, которые содержат в указанном положении асимметрический атом углерода. Таким образом, соединения по настоящему изобретению обладают тем преимуществом, что они способны образовывать меньшее количество энантиомеров, чем соединения, описанные в WO 2004/011436.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к новым замещенным производным хинолина, а именно, к соединению общей формулы (Ia) или формулы (Ib)



его фармацевтически приемлемой кислотной-аддитивной или основно-аддитивной соли, его четвертичному амину, его стереохимически изомерной форме, его таутомерной форме или его N-оксидной форме, где

p обозначает целое число, равное нулю, 1, 2, 3 или 4;

q обозначает целое число, равное 1, 2 или 3;

Z обозначает радикал, выбранный из формул



R¹ обозначает циано, атом галогена, алкил, галогеналкил, гидроксиль, алкилокси, алкилтио, алкилоксиалкил, алкилтиоалкил, арилалкил, ди(арил)алкил, арил или Het;

R² обозначает атом водорода, алкилокси, арил, арилокси, гидроксиль, меркапто, алкилоксиалкилокси,



алкилтио, моно- или ди(алкил)амино, пирролидинил или радикал формулы

где Y обозначает CH₂, O, S, NH или N-алкил;

R³ обозначает алкил, арилалкил, арил, моно- или диалкиламиноалкил, Het или Het-алкил;

R⁴ и R⁵, каждый независимо, обозначает атом водорода; алкил; алкилоксиалкил; арилалкил; Het-алкил; моно- или диалкиламиноалкил; Het; или арил; или

R⁴ и R⁵, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют радикал, выбранный из

группы, которая включает пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, 4-тиоморфолинил, 2,3-дигидроизоиндол-1-ил, тиазолидин-3-ил, 1,2,3,6-тетрагидропиридил, 1,4-диазаацетилпептид, 1-аза-4-оксаацетилпептид, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил, 2Н-пирролил, пирролинил, пирролил, имидазолидинил, пиразолидинил, 2-имидазолинил, 2-пиразолинил, имидазолил, пиразолил, триазолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил и триазинил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, при этом каждый заместитель независимо выбран из алкила, галогеналкила, атома галогена, арилалкила, гидроксильной, алкилокси, амино, моно- или диалкиламино, алкилтио, алкилоксиалкила, алкилтиоалкила, арила, пиридила или пиримидинила;

R^6 обозначает арил или Нет;

R^7 обозначает атом водорода или атом галогена;

R^8 обозначает насыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 6 атомов углерода,

R^9 обозначает атом водорода или алкил;

R^{10} обозначает оксо; и

X обозначает $-CH_2-$ или $-CO-$;

алкил обозначает насыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 6 атомов углерода; или обозначает циклический насыщенный углеводородный радикал, содержащий от 3 до 6 атомов углерода; или обозначает циклический насыщенный углеводородный радикал, содержащий от 3 до 6 атомов углерода, который присоединен к насыщенному углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащему от 1 до 6 атомов углерода; где каждый атом углерода алкильной группы необязательно может быть замещен циано, гидроксильной, алкилокси или оксо; арил обозначает гомоцикл, выбранный из фенила, нафтила, аценафтила или тетрагидронафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, при этом каждый заместитель независимо выбран из гидроксильной, атома галогена, циано, нитро, амино, моно- или диалкиламино, алкила, галогеналкила, алкилокси, карбоксила, алкилоксикарбонила, аминокарбонила, морфолинила или моно- или диалкиламинокарбонила;

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

атом галогена выбран из атома фтора, хлора, брома или иода;

и галогеналкил обозначает насыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, или циклический насыщенный углеводородный радикал, содержащий от 3 до 6 атомов углерода, или циклический насыщенный углеводородный радикал, содержащий от 3 до 6 атомов углерода, который присоединен к насыщенному углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащему от 1 до 6 атомов углерода; где один или несколько атомов углерода замещены одним или несколькими атомами галогена.

Если не указано иное, вышеприведенные соединения формулы (Ia) или формулы (Ib), их фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные или основно-аддитивные соли, их четвертичные амины, их стереохимически изомерные формы, их таутомерные формы или их N-оксидные формы далее в контексте настоящего описания называют соединениями по настоящему изобретению.

Соединения формулы (Ia) или формулы (Ib) связаны между собой тем, что, в частности, соединение формулы (Ib), где R^{10} обозначает оксо, представляет собой таутомерный эквивалент соединения формулы (Ia), где R^2 обозначает гидроксильную (кетонольная таутомерия).

Подразумевается, что определение для Нет содержит все возможные изомерные формы гетероциклов, например, пирролил включает 1Н-пирролил и 2Н-пирролил.

Арил или Нет, перечисленные в определениях заместителей для соединений формулы (Ia) или (Ib) (см., например, R^3), которые указаны ранее или далее, могут быть присоединены, если не указано иное, к остатку молекулы формулы (Ia) или (Ib) посредством любого соответствующего кольцевого атома углерода или гетероатома. Так, например, в том случае, когда Нет обозначает имидазолил, то он может представлять собой 1-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил и т.п.

Линии, идущие от заместителей по направлению к кольцевой системе, указывают, что связь может быть присоединена к любому подходящему атому в кольце.

По определению, фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли представляют собой терапевтически активные кислотно-аддитивные солевые формы нетоксичных кислот, которые способны образовывать соединения формулы (Ia) или формулы (Ib).

Указанные кислотно-аддитивные соли могут быть получены обработкой соединений формулы (Ia) или формулы (Ib) в форме оснований подходящими кислотами, например, неорганическими кислотами,

такими как галогенводородная кислота, в частности, хлористо-водородная кислота, бромисто-водородная кислота, серная кислота, азотная кислота и фосфорная кислота; органическими кислотами, такими как, например, уксусная кислота, гидроксиуксусная кислота, пропановая кислота, молочная кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, яблочная кислота, винная кислота, лимонная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, цикламная кислота, салициловая кислота, п-аминосалициловая кислота и палмовая кислота.

Соединения формулы (Ia) или формулы (Ib), содержащие кислые протоны, могут быть также превращены в их терапевтически активные не токсичные основно-аддитивные солевые формы действием подходящих органических или неорганических оснований. Подходящие соли оснований включают, например, аммониевые соли, соли с щелочными и щелочно-земельными металлами, в частности соли с литием, натрием, калием, магнием и кальцием, соли с органическими основаниями, в частности соли с бензатином, N-метил-D-глюкамином, гирамином, и соли с аминокислотами, например с аргинином и лизином.

В свою очередь, указанные кислотнo-аддитивные или основно-аддитивные солевые формы могут быть превращены в свободные формы обработкой соответствующим основанием или соответствующей кислотой.

Термин "аддитивная соль", используемый в контексте настоящего описания, включает также сольваты, которые могут образовать соединения формулы (Ia) или формулы (Ib), а также их соли. Подобными сольватами являются, например, гидраты и алкогولاتы.

Термин "четвертичный амин", использованный ранее, обозначает четвертичные аммониевые соли, которые соединения формулы (Ia) или формулы (Ib) способны образовывать путем реакции между основным атомом азота соединения формулы (Ia) или формулы (Ib) и подходящим кватернизирующим агентом, таким как, например, необязательно замещенный алкилгалогенид, арилалкилгалогенид, алкилкарбонилгалогенид, Ar-карбонилгалогенид, Het-алкилгалогенид или Het-карбонилгалогенид, в частности, метилиодид или бензилиодид. Het, преимущественно, представляет собой моноциклический гетероцикл, выбранный из фуранила или тиенила; или бициклический гетероцикл, выбранный из бензофуранила или бензотиенила; каждый моноциклический и бициклический гетероцикл необязательно может быть замещен 1, 2 или 3 заместителями, при этом каждый заместитель независимо выбран из группы, которая включает атом галогена, алкил или Ar. Кватернизирующим агентом, предпочтительно, является алкилгалогенид. Могут также применяться другие реагенты с легко уходящей группой, такие как алкилтрифторметансульфонаты, алкилметансульфонаты и алкил п-толуолсульфонаты. Четвертичный амин имеет положительно заряженный атом азота. Фармацевтически приемлемые противоионы включают хлор, бром, иод, трифторацетат, ацетат, трифторацетат, сульфат, сульфонат. Предпочтительным противоионом является иод. Выбранный противоион можно ввести с помощью ионообменных смол.

Приведенный выше и далее в контексте настоящего описания термин "стереохимически изомерные формы" обозначает все возможные стереоизомерные формы, которые могут иметь соединения формул (Ia) и (Ib), их N-оксиды, аддитивные соли или физиологические функциональные производные. Если иное не упоминается или не указано, химическое обозначение соединений означает смесь всех возможных стереохимически изомерных форм, при этом указанные смеси содержат все диастереомеры и энантиомеры основной молекулярной структуры. В частности, центры стереоизомерии могут иметь R- или S-конфигурацию; заместители при двухвалентных циклических (частично) насыщенных радикалах могут иметь либо цис-, либо транс-конфигурацию. Соединения, включающие двойные связи, могут иметь либо E-(entgegen, против), либо Z-(zusammen, вместе) стереохимическую конфигурацию по отношению к указанной двойной связи. Термины цис, транс, R, S, E и Z хорошо известны специалистам.

Очевидно подразумевается, что стереохимические изомерные формы соединений формул (Ia) и (Ib) входят в объем настоящего изобретения.

В соответствии с принятыми обозначениями по номенклатуре CAS, в том случае, когда в молекуле имеется два стереохимических центра, идентификатор R или S присваивается (в соответствии с правилом последовательности Кана-Ингольда-Прелога) хиральному центру, имеющему наименьший номер, и он принимается за центр сравнения. Конфигурация второго стереохимического центра обозначается с использованием относительных идентификаторов [R*,R*] или [R*,S*], где R* всегда специфицирует как центр сравнения, а [R*,R*] обозначает центры с той же самой хиральностью, и [R*,S*] обозначает центры с разной хиральностью. Например, если хиральный центр с наименьшим номером в молекуле имеет S-конфигурацию, а второй центр имеет R-конфигурацию, то стереоидентификатор будет выглядеть как S-[R*,S*]. Если используют обозначения "α" и "β", то заместитель с наибольшим приоритетом при асимметрическом атоме углерода кольцевой системы, имеющем наименьший номер в кольце, произвольно всегда находится в "α" положении средней плоскости, определяемой кольцевой системой. Положение заместителя с наибольшим приоритетом при другом асимметрическом атоме углерода в кольцевой системе относительно положения заместителя с наибольшим приоритетом при атоме сравнения обозначают как "α", если заместитель располагается с той же стороны средней плоскости, определяемой

кольцевой системой, или "β", если он находится по другую сторону средней плоскости, определяемой кольцевой системой.

В том случае, когда указана конкретная стереоизомерная форма, то это означает, что указанная форма является в значительной степени свободной, т.е. она связана меньше чем с 50%, предпочтительно меньше чем с 20%, более предпочтительно меньше чем с 10%, еще более предпочтительно меньше чем с 5%, еще более предпочтительно меньше чем с 2% и наиболее предпочтительно меньше чем с 1% другого(их) изомера(ов). Так, когда соединение формулы (I), например, обозначено как (α R, β R), то это означает, что указанное соединение в значительной степени свободно от изомера (α R, β S).

Соединения как формулы (Ia), так и формулы (Ib) могут быть синтезированы в форме рацемических смесей энантиомеров, которые могут быть отделены друг от друга с помощью известных из области техники методов расщепления изомеров. Рацемические соединения как формулы (Ia), так и формулы (Ib) могут быть превращены в соответствующие диастереомерные солевые формы взаимодействием с подходящей хиральной кислотой. Указанные диастереомерные солевые формы затем разделяют, например, селективной или фракционной кристаллизацией, а энантиомеры высвобождают из них с помощью щелочи. Альтернативный способ разделения энантиомерных форм соединений как формулы (Ia), так и формулы (Ib) включает жидкостную хроматографию с использованием хиральной неподвижной фазы. Указанные чистые стереохимически изомерные формы могут быть также получены из соответствующих чистых стереохимически изомерных форм подходящих исходных соединений при условии, что реакция протекает стереоспецифически. Если требуется конкретный стереоизомер, то указанное соединение, предпочтительно, синтезируют с использованием стереоспецифических способов получения. В указанных способах, преимущественно, используют энантиомерно чистые исходные вещества.

Подразумевается, что таутомерные формы соединений формулы (Ia) или формулы (Ib) представляют собой такие соединения формулы (Ia) или формулы (Ib), в которых, например, енольная группа превращается в кетонную группу (кето-енольная таутомерия).

Подразумевается, что N-оксидные формы соединений по настоящему изобретению представляют собой соединения формулы (Ia) или формулы (Ib), в которых один или несколько третичных атомов азота окислены с образованием так называемых N-оксидов.

Соединения формулы (Ia) или формулы (Ib) могут быть превращены в соответствующие N-оксидные формы с помощью хорошо известных из области техники способов превращения трехвалентного азота в его N-оксидную форму. Указанную реакцию N-окисления в общем случае можно провести путем взаимодействия исходного соединения формулы (I) с подходящим органическим или неорганическим пероксидом. Подходящими неорганическими пероксидами являются, например, пероксид водорода, пероксиды щелочных или щелочно-земельных металлов, в частности, пероксид натрия, пероксид калия; подходящими органическими пероксидами могут быть надкислоты, такие как, например, бензолнадкарбоновая кислота или галогензамещенная бензолнадкарбоновая кислота, в частности, 3-хлорбензолнадкарбоновая кислота, перексоалкановые кислоты, в частности, надуксусная кислота, алкилгидропероксиды, в частности, гидропероксид трет-бутила. Подходящими растворителями являются, например, вода, низшие спирты, в частности, этанол и т.п., углеводороды, в частности, толуол, кетоны, в частности, 2-бутанон, галогенсодержащие углеводороды, в частности, дихлорметан, и смеси подобных растворителей.

Соединения по настоящему изобретению, которые имеют аминогруппу, можно функционализировать с помощью кетона или альдегида, такого как формальдегид, с образованием основания Манниха. Указанное основание гидролизует в водном растворе по кинетике первого порядка.

Алкил, преимущественно, представляет собой насыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, выбранный из метила, этила, пропила или бутила; или циклический насыщенный углеводородный радикал, содержащий от 3 до 6 атомов углерода, который выбран из циклопропила или циклогексила, необязательно замещенного циано. Или же алкил представляет собой C₁₋₆алкил. C₁₋₆алкил представляет собой насыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, такой как, например, метил, этил, пропил, 2-метилэтил, пентил, гексил и т.п. Предпочтительную подгруппу C₁₋₆алкила образует C₁₋₄ алкил, который представляет собой насыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 4 атомов углерода, такой как, например, метил, этил, пропил, 2-метилэтил и т.п.

Арил, предпочтительно, представляет собой нафтил или фенил, более предпочтительно, фенил, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из атома галогена, например, атома хлора; алкила, например, метила; или алкилокси, например, метилокси.

Het, преимущественно, представляет собой фуранил, пиридил, пиридинил, хинолинил или бензофуранил.

Атом галогена, преимущественно, представляет собой атом брома, фтора или хлора.

Галогеналкил, преимущественно, представляет собой трифторметил.

В общем случае предпочтительны соединения формулы (Ia).

Настоящее изобретение преимущественно относится к соединениям формулы (Ia) или формулы (Ib), где p равно 0 или 1; R^1 обозначает атом галогена или алкил; R^2 обозначает алкилокси или арил; R^3 обозначает арил, арилалкил или Het-алкил; q равно 1; R^4 и R^5 каждый независимо обозначает алкил, или же R^4 и R^5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют радикал 4-тиоморфолинил, пиперидинил или пиперазинил, замещенный алкилом или арилалкилом; R^6 обозначает арил, необязательно замещенный атомом галогена, или же R^6 обозначает бензофуранил; R^7 обозначает атом водорода; а R^8 обозначает насыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 4 атомов углерода.

Настоящее изобретение преимущественно относится к соединениям формулы (Ia) или формулы (Ib), где p равно 1; Z обозначает радикал формулы (a); R^1 обозначает атом брома или метил; R^2 обозначает метилокси или фенил; R^3 обозначает фенил, необязательно замещенный метилоксигруппой, или бензил; q равно 1; R^4 и R^5 каждый обозначает метил, этил или изопропил, или же R^4 и R^5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют радикал 4-тиоморфолинил, радикал пиперидинил, замещенный метилом в положении 4, или радикал пиперазинил, замещенный бензилом в положении 4; R^6 обозначает фенил или бензофуранил; и R^7 обозначает атом водорода.

Настоящее изобретение преимущественно относится к соединениям формулы (Ia) или формулы (Ib), где p равно 0 или 1; R^1 обозначает атом брома или метил; R^2 обозначает метилокси или фенил; R^3 обозначает фенил, бензил или хинолин-5-илметил; q равно 1; R^4 и R^5 , каждый обозначает метил, или же R^4 и R^5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют радикал пиперазинил, замещенный метилом в положении 4; R^6 обозначает фенил, необязательно замещенный атомом фтора в положении 2; R^7 обозначает атом водорода; а R^8 обозначает этил.

Наиболее предпочтительные соединения выбирают из:

2-{бензил-[(6-метил-2-фенилхинолин-3-ил)фенилметил]амино}-N-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетамида;
 N-[(6-бром-2-метоксифенолин-3-ил)фенилметил]-N',N'-диметил-N-фенилэтан-1, 2-диамина;
 N-бензил-N-[(6-бром-2-фенилхинолин-3-ил)фенилметил]-N',N'-диметилэтан-1,2-диамина;
 2-{бензил-[(6-метил-2-фенилхинолин-3-ил)фенилметил]амино}-1-(4-метилпиперазин-1-ил)этанона;
 2-{[(6-бром-2-метоксифенолин-3-ил)фенилметил]хинолин-5-илметиламино}-1-(4-метилпиперазин-1-ил)этанона;
 2-{бензил-[(6-бром-2-метоксифенолин-3-ил)фенилметил]амино}-1-(4-метилпиперазин-1-ил)этанона;
 N-бензил-N-[(6-бром-2-метоксифенолин-3-ил)-(2-фторфенил)метил]-N',N'-диметилэтан-1,2-диамина;
 этилового эфира {бензил-[(6-бром-2-метоксифенолин-3-ил)фенилметил]амино}уксусной кислоты; и
 2-{бензил-[(6-метил-2-фенилхинолин-3-ил)фенилметил]амино}-1-пиперидин-1-илэтанона;
 их фармацевтически приемлемой кислотнo-аддитивной или основнo-аддитивной соли, их четвертичного амина, их стереохимически изомерной формы, их таутомерной формы или их N-оксидной формы.

Наиболее предпочтительные соединения также выбирают из

2-{бензил-[(6-метил-2-фенилхинолин-3-ил)фенилметил]амино}-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)этанона;
 N-[(6-бром-2-метоксифенолин-3-ил)фенилметил]-N-(2-метоксифенил)-N',N'-диметилэтан-1,2-диамина;
 2-{бензил-[(6-метил-2-фенилхинолин-3-ил)фенилметил]амино}-N,N-диметилацетамида;
 N-бензил-N-[(6-бром-2-фенилхинолин-3-ил)фенилметил]-N',N'-диметилэтан-1,2-диамина;
 2-{бензил-[(6-метил-2-фенилхинолин-3-ил)фенилметил]амино}-1-(4-метилпиперидин-1-ил)этанона;
 2-{бензил-[(6-метил-2-фенилхинолин-3-ил)фенилметил]амино}-N,N-диэтилацетамида;
 2-{бензил-[(6-бром-2-фенилхинолин-3-ил)фенилметил]амино}-N,N-диметилацетамида;
 2-{[бензофуран-2-ил-(2-фенилхинолин-3-ил)метил]бензиламино}-N-изопропил-N-метилацетамида;
 2-{бензил-[(6-метил-2-фенилхинолин-3-ил)фенилметил]амино}-1-тиоморфолин-4-илэтанона; и
 2-{бензил-[(6-метил-2-фенилхинолин-3-ил)фенилметил]амино}-N-изопропил-N-метилацетамида;
 их фармацевтически приемлемой кислотнo-аддитивной или основнo-аддитивной соли, их четвертичного амина, их стереохимически изомерной формы, их таутомерной формы или их N-оксидной формы.

Настоящее изобретение относится к применению соединений формулы (Ia) или формулы (Ib) в качестве лекарственного препарата.

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и, в качестве активного ингредиента, терапевтически эффективное количество соединения формулы (Ia) или формулы (Ib).

Настоящее изобретение относится к применению соединений формулы (Ia) или формулы (Ib) для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения бактериальной инфекции.

Настоящее изобретение относится к способу лечения пациента, страдающего от бактериальной ин-

фекции, или рискующего подвергнуться заражению бактериальной инфекцией, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (Ia) или формулы (Ib).

Предпочтительно бактериальная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную стафилококками, энтерококками или стрептококками.

Предпочтительно бактериальная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную устойчивыми к действию метициллина *Staphylococcus aureus* (MRSA), устойчивыми к действию метициллина коагулаза-негативными стафилококками (MRCNS), устойчивыми к действию пенициллина *Streptococcus pneumoniae* или обладающими множественной лекарственной устойчивостью *Enterococcus faecium*.

Предпочтительно бактериальная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную *Staphylococcus aureus* (MRSA) или *Streptococcus pneumoniae*.

Предпочтительно бактериальная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную устойчивыми к действию метициллина *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Настоящее изобретение относится к применению соединений формулы (Ia) или формулы (Ib) для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения бактериальной инфекции, вызванной *Mycobacterium tuberculosis*.

Фармакология

Было неожиданно обнаружено, что соединения по настоящему изобретению пригодны для лечения бактериальных заболеваний, в особенности включая микобактериальные заболевания, в частности, заболевания, которые вызываются такими патогенными микобактериями как *Mycobacterium tuberculosis* (включая его латентную и устойчивые к действию лекарств форму), *M. bovis*, *M. avium* и *M. marinum*. Таким образом, настоящее изобретение относится также к соединениям формулы (Ia) или формулы (Ib), как указано ранее, их фармацевтически приемлемым кислотно-аддитивным и основно-аддитивным солям, их четвертичным аминам, их стереохимически изомерным формам, их таутомерным формам, их N-оксидным формам или их пролекарствам для использования в качестве лекарственного средства.

Кроме того, настоящее изобретение относится также к применению соединений формулы (Ia) или формулы (Ib), их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных и основно-аддитивных солей, их четвертичных аминов, их стереохимически изомерных форм, их таутомерных форм, их N-оксидных форм или их пролекарств, а также любых их фармацевтических композиций, как указано ниже, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения бактериального заболевания, включая микобактериальное заболевание.

Таким образом, в соответствии с другим аспектом, в настоящем изобретении предлагается способ лечения пациента, страдающего от бактериального заболевания, или пациента, рискующего им заболеть, включая микобактериальное заболевание, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

Помимо их активности по отношению к микобактериям, соединения по настоящему изобретению активны также против других бактерий. В общем случае бактериальные патогены могут быть классифицированы как грамположительные или грамотрицательные патогены. Соединения-антибиотики, активные как против грамположительных, так и грамотрицательных патогенов, в общем случае рассматривают как соединения, обладающие широким спектром действия. Соединения по настоящему изобретению рассматривают как активные против грамположительных и/или грамотрицательных бактериальных патогенов. В частности, соединения по настоящему изобретению активны против, по меньшей мере, одной грамположительной бактерии, предпочтительно, активны против нескольких грамположительных бактерий, более предпочтительно, активны против одной или нескольких грамположительных и/или одной или нескольких грамотрицательных бактерий.

Соединения по настоящему изобретению обладают бактерицидной или бактериостатической активностью.

Примеры грамположительных и/или 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*; листерии, например, *Listeria monocytogenes*; возбудителей гемофильной инфекции, например, *H. influenza*; возбудителей инфекции *Moraxella*, например, *M. catarrhalis*; возбудителей псевдомоноза, например, *Pseudomonas aeruginosa*; и возбудителей *Escherichia*, например, *E. coli*.

Особенно важны грамположительные патогены, например, стафилококки, энтерококки и стрептококки, вследствие развития устойчивых штаммов, которые одинаково трудно лечить и уничтожать, например, в условиях больницы после заражения ими. Примерами подобных штаммов являются устойчивые к действию метициллина *Staphylococcus aureus* (MRSA), устойчивые к действию метициллина коагулаза-негативные стафилококки (MRCNS), устойчивые к действию пенициллина *Streptococcus pneumoniae* и обладающие множественной лекарственной устойчивостью *Enterococcus faecium*.

Соединения по настоящему изобретению проявляют также активность против устойчивых бактериальных штаммов.

Соединения по настоящему изобретению наиболее активны против *Staphylococcus aureus*, в том числе устойчивых *Staphylococcus aureus*, таких как, например, устойчивые к действию метициллина

Staphylococcus aureus (MRSA), и *Streptococcus pneumoniae*.

Соединения по настоящему изобретению, в частности, активны против бактерий, выживаемость которых зависит от правильной функции F1F0 АТФ-синтазы. Не связывая себя какой-либо теорией, авторы настоящего изобретения полагают, что активность соединений по настоящему изобретению заключается в ингибировании F1F0 АТФ-синтазы, в частности, в ингибировании F0 комплекса F1F0 АТФ-синтазы, в частности, ингибировании подгруппы F0 комплекса F1F0 АТФ-синтазы, которое приводит к уничтожению бактерий за счет обеднения уровней АТФ в бактерии.

Бактериальные инфекции, которые можно лечить с помощью соединений по настоящему изобретению, включают, например, инфекции центральной нервной системы, инфекции наружного уха, инфекции среднего уха, такие как острый отит, инфекции внутричерепных полостей, глазные инфекции, инфекции ротовой полости, такие как инфекции зубов, десен и слизистых оболочек, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции нижних дыхательных путей, мочеполовые инфекции, желудочно-кишечные инфекции, гинекологические инфекции, сепсис, инфекции костей и сустав, кожные инфекции и инфекции структуры кожи, бактериальный эндокардит, ожоги, антибактериальную профилактику в хирургии и антибактериальную профилактику иммуносупрессированных пациентов, таких как пациенты, которые получают противораковую химиотерапию, или пациенты с пересаженными органами.

Вне зависимости от того, упоминалось ли это ранее или будет упоминаться далее в тексте настоящего описания, под способностью указанных соединений лечить бактериальную инфекцию понимают, что указанные соединения могут лечить инфекции, вызываемые одним или несколькими бактериальными штаммами.

Вне зависимости от того, упоминалось ли это ранее или будет упоминаться далее в тексте настоящего описания, под бактериальной инфекцией, отличной от микобактериальной инфекции, понимают, что бактериальная инфекция отличается от инфекции, вызываемой одной или несколькими микобактериями.

Настоящее изобретение касается также композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и, в качестве активного ингредиента, терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению. Из соединений по настоящему изобретению могут быть составлены различные фармацевтические формы для введения. В качестве подходящих композиций могут быть приведены все композиции, которые обычно применяют для системного введения лекарств. Для приготовления фармацевтических композиций по настоящему изобретению эффективное количество конкретного соединения необязательно в форме аддитивной соли, которое используют в качестве активного ингредиента, объединяют в виде однородной смеси с фармацевтически приемлемым носителем, при этом носитель может принимать весьма разнообразные формы в зависимости от формы предназначенного для введения препарата. Желательно, чтобы указанные фармацевтические композиции были приготовлены в виде стандартной дозированной формы, в частности, для введения перорально или в виде парентеральной инъекции. Например, при приготовлении композиции в виде пероральной дозированной формы могут применяться любые обычные фармацевтические среды, такие как, например, вода, гликоли, масла, спирты и т.п. в случае пероральных жидких препаратов, таких как суспензии, сиропы, эликсиры, эмульсии или растворы; или твердые носители, такие как крахмалы, сахара, каолин, разбавители, смазывающие средства, связующие, разрыхлители и т.п. в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. Благодаря легкости их введения таблетки и капсулы являются наиболее удобными пероральными дозированными формами, и в этом случае, очевидно, применяют твердые фармацевтические носители. Для парентеральных композиций носитель обычно представляет собой, по крайней мере, в значительной части, стерильную воду, хотя могут добавляться и другие ингредиенты, например, вещества, способствующие повышению растворимости. Могут быть приготовлены, например, растворы для инъекций, в которых носителем является физиологический солевой раствор, раствор глюкозы или смесь физиологического раствора и раствора глюкозы. Могут быть также приготовлены суспензии для инъекций, и в этом случае можно использовать подходящие жидкие носители, суспендирующие агенты и т.п. Включены также препараты в виде твердых форм, которые предназначены для превращения в препараты в виде жидких форм непосредственно перед применением.

В зависимости от способа введения фармацевтические композиции, предпочтительно, содержат в диапазоне от 0,05 до 99 мас.%, более предпочтительно, в диапазоне от 0,1 до 70 мас.%, активного ингредиента и в диапазоне от 1 до 99,95 мас.%, более предпочтительно, в диапазоне от 30 до 99,9 мас.%, фармацевтически приемлемого носителя, при этом все проценты даны по отношению к общей массе композиции.

Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать различные другие ингредиенты, известные из области техники, например, смазывающее средство, стабилизатор, буферную добавку, эмульгатор, регулятор вязкости, поверхностно-активное вещество, консервант, отдушку или краситель.

Наиболее удобно составлять вышеуказанные фармацевтические композиции в виде стандартной дозированной формы с целью облегчения введения и обеспечения однородности дозировки. Стандартная дозированная форма в контексте настоящего описания означает физически дискретные единицы, пригодные для однократного дозирования, при этом каждая единица содержит определенное количество

активного ингредиента, рассчитанное для получения требуемого терапевтического эффекта, в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Примерами подобных стандартных дозированных форм являются таблетки (в том числе таблетки с насечками или таблетки с нанесенным покрытием), капсулы, пилюли, пакетики с порошком, облатки, суппозитории, растворы или суспензии для инъекций и т.п. и их разделенные части. Дневная доза соединения по настоящему изобретению, конечно, варьирует в зависимости от применяемого соединения, способа введения, требуемого лечения и установленной микобактериальной инфекции. Однако в общем случае удовлетворительные результаты будут получены тогда, когда соединение по настоящему изобретению вводят с дневной дозой, не превышающей 1 г, в частности, в диапазоне от 10 до 50 мг/кг массы тела.

Поскольку установлено, что соединения формулы (Ia) или формулы (Ib) активны против бактериальной инфекции, то соединения по настоящему изобретению могут быть объединены с другими антибактериальными средствами с целью эффективной борьбы с бактериальными инфекциями.

Таким образом, настоящее изобретение касается также комбинации (а) соединения по настоящему изобретению и (b) одного или нескольких других антибактериальных средств.

Настоящее изобретение касается также комбинации (а) соединения по настоящему изобретению и (b) одного или нескольких других антибактериальных средств для использования в качестве лекарственного препарата.

Настоящее изобретение касается также применения комбинации или фармацевтической композиции, как указано выше, для лечения бактериальной инфекции.

Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и, в качестве активного ингредиента, терапевтически эффективное количество (а) соединения по настоящему изобретению и (b) одного или нескольких других антибактериальных средств, также включена в настоящее изобретение.

Массовое отношение (а) соединения по настоящему изобретению и (b) другого(их) антибактериального(ых) средств(а), когда их дают в виде комбинации, может быть установлено специалистом. Указанное отношение и точная доза и частота введения зависят от используемого конкретного соединения по настоящему изобретению и другого(их) антибактериального(ых) средств(а), конкретного выходящего состояния, тяжести выходящего состояния, возраста, пола, диеты, времени введения и общего физического состояния конкретного пациента, способа введения, а также другого лекарственного средства, которое индивид может принимать, что хорошо известно специалистам в данной области. Кроме того, должно быть очевидным, что эффективное суточное количество может быть снижено или увеличено в зависимости от ответной реакции пациента, лечение которого проводят, и/или в зависимости от оценки врача, который назначает соединения по настоящему изобретению.

Соединения по настоящему изобретению и одно или несколько других антибактериальных средств могут быть объединены в одном препарате, или же они могут быть приготовлены в виде отдельных препаратов, так что их можно вводить одновременно, отдельно или последовательно. Таким образом, настоящее изобретение касается также продукта, содержащего (а) соединение по настоящему изобретению и (b) одно или несколько других антибактериальных средств, как объединенного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения при лечении бактериальной инфекции.

Другими антибактериальными средствами, которые могут быть объединены с соединениями формулы (Ia) или формулы (Ib), являются известные из области техники антибактериальные средства. Другими антибактериальными средствами являются антибиотики β -лактамовой группы, такие как натуральные пенициллины, полусинтетические пенициллины, натуральные цефалоспорины, полусинтетические цефалоспорины, цефамицины, 1-оксацефемы, клавулановые кислоты, пенемы, карбапенемы, нокардицины, монобактамы; тетрациклины, ангидротетрациклины, антрациклины; аминогликозиды; нуклеозиды, такие как N-нуклеозиды, C-нуклеозиды, карбоциклические нуклеозиды, бластицидин S; макролиды, такие как 12-членные кольцевые макролиды, 14-членные кольцевые макролиды, 16-членные кольцевые макролиды; анзамицины; пептиды, такие как блеомицины, грамицидины, полимиксины, бацитрацины, пептидные антибиотики с большими циклами, содержащие лактоновые связи, актиномицины, амфомицин, капреомицин, дистамицин, эндурацидины, микамицин, неокарцинонстатин, стендомицин, биомицин, виргиниамидин; циклогексимид; циклосерин; вариотин; саркомицин A; новобиоцин; гризеофульвин; хлорамфеникол; митомицины; фумагиллин; монензины; пирролнитрин; фосфомицин; фузидиевая кислота; D-(p-гидроксифенил)глицин; D-фенилглицин; энединны.

Конкретными антибиотиками, которые могут быть объединены с соединениями формулы (Ia) или формулы (Ib) по настоящему изобретению, например, являются бензилпенициллин (калий, прокаин, бензатин), феноксиметилпенициллин (калий) фенетициллин калий, пропициллин, карбенициллин (динатрий, фенил натрий, инданил натрий), сульбенициллин, тикарциллин динатрий, метициллин натрий, оксациллин натрий, клоксациллин натрий, диклоксациллин, флулоксациллин, ампициллин, мезлоциллин, пиперациллин натрий, амоксициллин, циклациллин, гектациллин, сулбактамнатрий, талампициллин гидрохлорид, бакампициллин гидрохлорид, пивмециллинам, цефалексин, цефаклор, цефалоглицин, цефадроксил, цефрадин, цефроксадин, цефепирин натрий, цефалотин натрий, цефакетрил натрий, цефсулодин натрий, цефалоридин, цефатризин, цефоперазон натрий, цефамандол, вефотиам гидрохлорид, цефазолин

натрий, цефтизоксим натрий, цефотаксим натрий, цефменоксим гидрохлорид, цефуроксим, цефтриаксон натрий, цефтазидим, цефокситин, цефметазол, цефотетан, латамоксеф, клавулановая кислота, имипенем, азтреонам, тетрациклин, хлортетрациклин гидрохлорид, диметилхлортетрациклин, окситетрациклин, метациклин, диоксициклин, ролитетрациклин, миноциклин, даунорубин гидрохлорид, доксорубин, акларубин, канамицин сульфат, бекамицин, тобрамицин, гентамицин сульфат, дибекacin, амикацин, микрономицин, рибостамицин, неомицин сульфат, паромомицин сульфат, стрептомицин сульфат, дигидрострептомицин, дестомидин А, гиромидин В, апрамицин, сизомидин, нетилмицин сульфат, спектиномицин гидрохлорид, астромицин сульфат, валидамицин, касугамицин, полиоксин, бластицидин S, эритромицин, эритромицин эстолат, олеандомицин фосфат, трацетилолеандомицин, китазамицин, джозамицин, спирамицин, тилозин, ивермектин, мидекамицин, блеомицин сульфат, пепломицин сульфат, грамицидин S, полимиксин В, бацитрацин, колистин сульфат, колистинметасульфонат натрий, энтрамицин, микамицин, виргиниамицин, капреомицин сульфат, биомицин, энвиомицин, ванкомицин, актиномицин D, неокардиостатин, 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, фузидиевая кислота, биколамицин, тиамулин, сикканин.

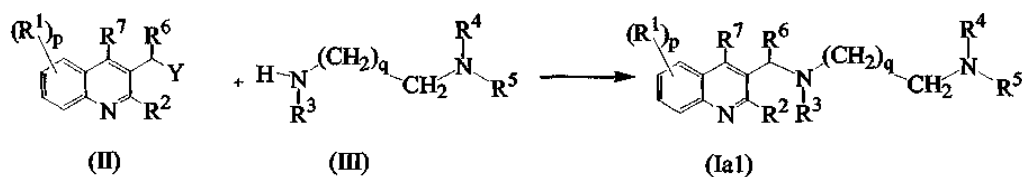
Другими микобактериальными средствами, которые могут быть объединены с соединениями формулы (Ia) или формулы (Ib), являются, например, рифампицин (= рифампин); изониазид; пипразинамид; амикацин; этионамид; моксифлоксацин; этамбутол; стрептомицин; пара-аминосалициловая кислота; циклосерин; капреомицин; канамицин; тиацетазон; РА-824; хинолоны/фторхинолоны, такие как, например, офлоксацин, ципрофлоксацин, спарфлоксацин; макролиды, такие как, например, кларитромицин, клофазимин, амоксициллин с клавулановой кислотой; рифамицины; рифабутин; рифапентин.

Общие методы получения

Соединения по настоящему изобретению могут быть в общем случае получены путем проведения последовательности стадий, каждая из которых известна специалистам.

Соединения формулы (Ia), где Z обозначает радикал формулы (a), в котором X означает $-\text{CH}_2-$, представленные ниже формулой (Ia1), могут быть получены взаимодействием соединения формулы (II) с соединением формулы (III) в соответствии со схемой реакций 1, приведенной ниже.

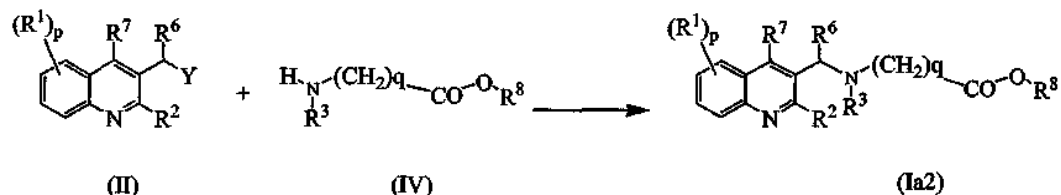
Схема 1



(где Y обозначает уходящую группу, такую как атом брома, атом хлора, гидроксил, п-толуолсульфонилокси или метансульфонилокси). Если Y обозначает атом брома, то реакцию в общем случае проводят в присутствии основания, такого как карбонат калия, карбонат натрия, Et_3N , в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил, диметилформамид, N-метилпирролидон или диглим. Если Y обозначает гидроксил, то реакцию в общем случае проводят в присутствии $\text{P}(\text{Ph})_3$ и диизопропилазодикарбоксилата (DIAD) или диэтилазодикарбоксилата (DEAD) в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран.

Соединения формулы (Ia), где Z обозначает радикал формулы (b), представленные ниже формулой (Ia2), могут быть получены взаимодействием соединения формулы (II) с соединением формулы (IV) в соответствии со схемой реакций 2, приведенной ниже.

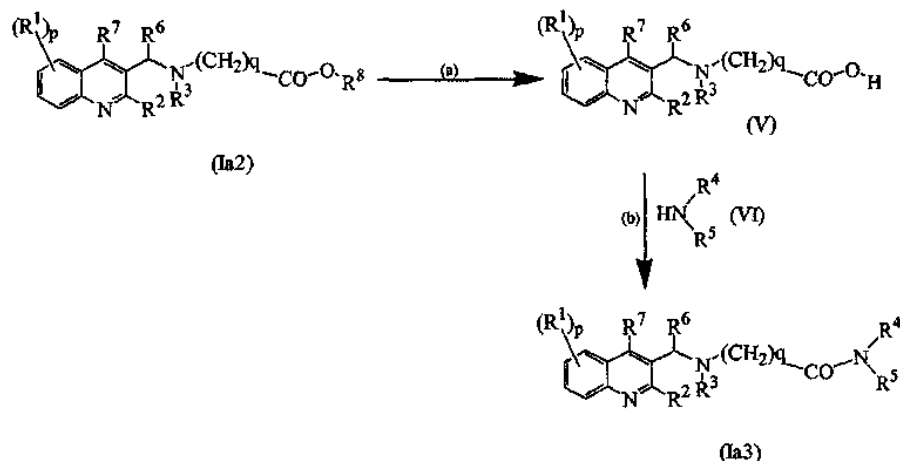
Схема 2



Реакцию можно провести в условиях, которые аналогичны приведенным выше на схеме 1.

Соединения формулы (Ia2) можно превратить в промежуточные соединения формулы (V), которые затем могут вступать во взаимодействие с соединением формулы (VI) с образованием соединений формулы (Ia), где Z обозначает радикал формулы (a), в котором X означает $-\text{CO}-$, представленных ниже формулой (Ia3), как показано далее на схеме реакций 3.

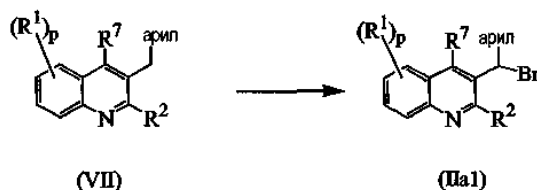
Схема 3



На стадии (a) соединения формулы (Ia2) можно гидролизовать, например, обработкой водным раствором гидроксида лития в органическом растворителе, таком как тетрагидрофуран. На стадии (b) промежуточное соединение формулы (V) взаимодействует с аминовым соединением формулы (VI), например, в присутствии N-этил-N'-(3-диметиламино-пропил)карбодиимида (EDCI) и 1-гидроксибензотриазола (HOBT) в присутствии основания, такого как триэтиламин, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан и/или тетрагидрофуран.

Промежуточное соединение формулы (II), где R^6 обозначает арил, а Y обозначает атом брома, представленное ниже формулой (IIa1), может быть получено бромированием соединения формулы (VII) в соответствии с приведенной ниже схемой реакций 4a.

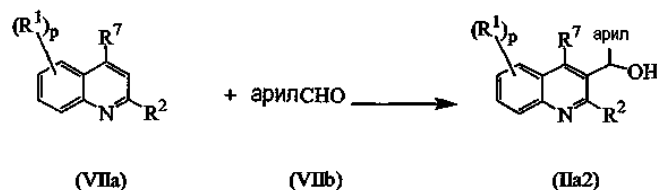
Схема 4a



Бромирование соединения формулы (VII) можно осуществить, например, действием N-бромсукцинимидом (NBS) и дибензоилпероксида в подходящем растворителе, таком как тетрахлорид углерода. Соответствующее соединение формулы (II), где Y обозначает атом хлора, может быть получено аналогичным образом.

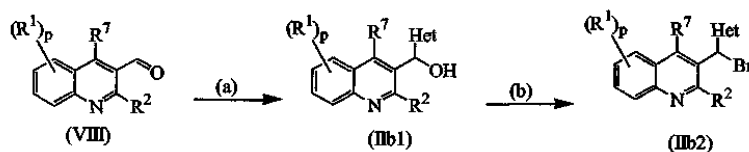
Промежуточное соединение формулы (II), где R^6 обозначает арил, а Y обозначает гидроксильную группу, представленное ниже формулой (IIa2), может быть получено реакцией соединения формулы (VIIa) с соединением формулы (VIIb) в соответствии с приведенной ниже схемой реакций 4b.

Схема 4b



Промежуточное соединение формулы (II), где R^6 обозначает Het, а Y обозначает гидроксильную группу или атом брома, представленное ниже формулами (IIb1) и (IIb2), может быть получено в соответствии с приведенной ниже схемой реакций 5a.

Схема 5a

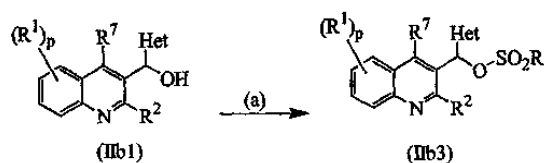


На стадии (a) соединение формулы (VIII) взаимодействует с соединением HetH, например, при использовании н-бутиллития, в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран или Et_2O , в результате чего вводится радикал Het. На стадии (b) превращение гидроксильного радикала в радикал брома можно осуществить, например, воздействием на соединение формулы (IIb1) бромлирующего агента, такого как трибромид фосфора или водный раствор бромистоводородной кислоты, в подходящем раствори-

теле, таком как дихлорметан. Соответствующее соединение формулы (II), где Y обозначает атом хлора, может быть получено аналогичным образом.

Промежуточное соединение формулы (II), где R⁶ представляет Het, а Y представляет толуолсульфонилокси или метансульфонилокси, обозначенные ниже как RSO₂O, при этом промежуточное соединение представлено ниже формулой (IIb3), может быть получено в соответствии с приведенной ниже схемой реакций 5b.

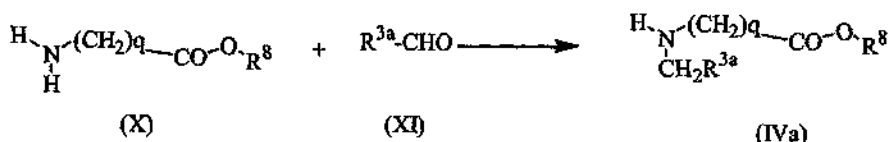
Схема 5b



Превращение гидроксильного радикала в радикал эфира мезилата или тозилата можно осуществить, например, обработкой соединения (IIb1) метансульфонилхлоридом или п-толуолсульфонилхлоридом, соответственно, в присутствии основания, такого как триэтиламин, и в подходящем растворителе, таком как дихлорметан.

Промежуточное соединение формулы (IV), где R³ обозначает арилметил или Het-метил, представленное ниже формулой (IVa), где R^{3a} обозначает арил или Het, может быть получено взаимодействием соединения формулы (X) с соединением формулы (XI) в соответствии с приведенной ниже схемой реакций 6.

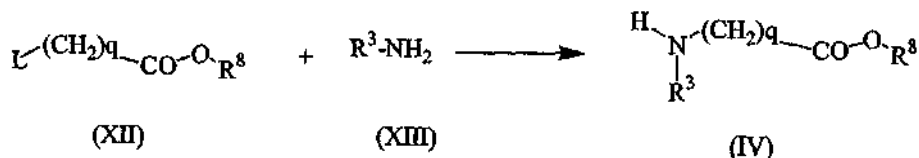
Схема 6



Реакцию соединения формулы (X) с соединением формулы (XI) обычно проводят с использованием цианоборгидрида натрия в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота, и в подходящем растворителе, таком как метанол.

В качестве альтернативы, промежуточное соединение формулы (IV) может быть получено реакцией соединения формулы (XII) с соединением формулы (XIII) в соответствии с приведенной ниже схемой реакций 7.

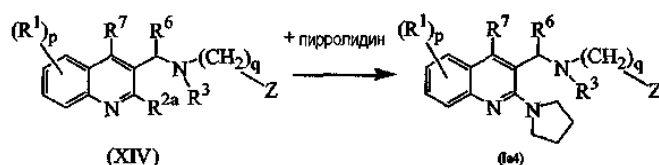
Схема 7



В соединении формулы (XII) на приведенной выше схеме L обозначает подходящую уходящую группу, такую как атом хлора, а реакцию в общем случае проводят в присутствии основания, такого как карбонат калия или карбонат натрия, и в присутствии подходящего растворителя, такого как ацетонитрил, диметилформамид, N-метилпирролидон или диглим.

Соединение формулы (Ia), где R² обозначает пирролидино, представленное ниже формулой (Ia4), можно получить взаимодействием соединения формулы (XIV), где R^{2a} обозначает атом галогена, например, хлора, с пирролидином в соответствии с приведенной ниже схемой реакций 8.

Схема 8



Исходное соединение формулы (XIV) можно получить аналогично тому, как описано для получения соединений формулы (I) и показано на схеме 1.

Соединения формулы (I), где R¹ обозначает атом галогена, например, брома, могут быть превращены в соответствующие соединения формулы (I), где R¹ обозначает алкил, например, метил, действием подходящего алкилирующего агента, такого как CH₃B(OH)₂ или (CH₃)₄Sn, в присутствии Pd(PPh₃)₄ в подходящем растворителе, таком как толуол или 1,2-диметоксиэтан (DME). Аналогичные соединения формулы (I), где R¹ обозначает атом галогена, например, брома, могут быть превращены в соответствующие соединения формулы (I), где R¹ обозначает пиридил, воздействием 3-(1,3,2-диоксаборинан-2-

ил)пиридин в присутствии $\text{Pd(PPh}_3)_4$ и основания, такого как карбонат натрия, в подходящем растворителе, таком как DME.

Соединения формулы (Ib) могут быть получены аналогично тому, как описано выше для соответствующих соединений формулы (Ia).

Соединения формулы (Ia) или формулы (Ib) могут быть превращены в соответствующие N-оксиды обычным образом, например, воздействием 3-хлорнадбензойной кислоты в подходящем растворителе, таком как дихлорметан.

Очевидно, что в приведенных выше и в приведенных далее реакциях продукты реакции могут быть выделены из реакционной среды и, если необходимо, могут быть дополнительно очищены в соответствии с методами, которые в общем случае известны из области техники, такими как экстракция, кристаллизация и хроматография. Очевидно также, что продукты реакции, которые существуют в более чем одной энантиомерной форме, могут быть выделены из их смеси известными способами, например, препаративной хроматографией, такой как ВЭЖХ. Как правило, соединения формулы (Ia) или формулы (Ib) могут быть разделены на их изомерные формы.

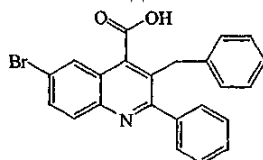
Следующие примеры поясняют настоящее изобретение, однако они не ограничивают настоящее изобретение.

Экспериментальная часть

Далее в контексте настоящего описания "DME" означает 1,2-диметоксиэтан, "NBS" означает N-бромсукцинимид, ДМФА означает N,N-диметилформамид, ТГФ означает тетрагидрофуран, "DIPE" означает диизопропиловый эфир, "BTEAC" означает хлорид бензилтриэтиламмония, "EDCI" означает 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид.HCl, "HOBT" означает 1-гидроксibenзотриазол, "DIAD" означает диизопропилазодикарбоксилат, а "polymerlab NCO" означает метилизоцианат полистирола.

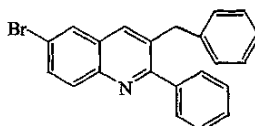
А. Получение промежуточных соединений.

Пример А1. а) Получение промежуточного соединения 1.



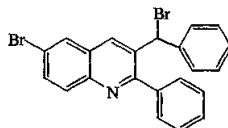
Смесь 5-бром-1H-индол-2,3-диона (0,066 моль) в 3N растворе NaOH (150 мл) перемешивают при 80°C в течение 30 мин, а затем охлаждают до комнатной температуры. Добавляют 1,3-дифенил-1-пропанон (0,066 моль) и смесь нагревают в течение ночи до температуры 80°C, затем охлаждают и подкисляют до значения pH 5 уксусной кислотой. Осадок отфильтровывают, промывают водой и диизопропиловым эфиром и сушат. Выход: 15 г промежуточного соединения 1 (55%).

б) Получение промежуточного соединения 2.



Смесь промежуточного соединения 1 (15 г) в дифениловом эфире (150 мл) перемешивают в течение ночи при температуре 300°C. Полученную смесь очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: циклогексан: 100). Чистые фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: 3,0 г промежуточного соединения 2 (22%).

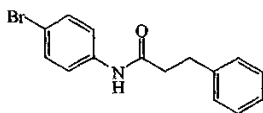
с) Получение промежуточного соединения 3



Смесь промежуточного соединения 2 (0,0027 моль), 1-бром-2,5-пирролидиндиона (0,0027 моль) и дибензилпероксида (0,00005 моль) в CCl_4 (10 мл) перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч, а затем выливают в H_2O и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (над MgSO_4), отфильтровывают и растворитель упаривают. Выход: 1 г промежуточного соединения 3 (80%).

Пример А2.

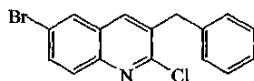
а) Получение промежуточного соединения 4



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 в течение ночи

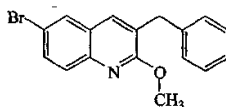
при комнатной температуре. Смесь выливают в воду и концентрированный раствор NH_4OH и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой сушат (над MgSO_4), отфильтровывают и растворитель упаривают. Остаток кристаллизуют из диэтилового эфира. Остаток (119,67 г) растворяют в CH_2Cl_2 и промывают 1N раствором HCl . Органический слой сушат (над MgSO_4), отфильтровывают и растворитель упаривают. Выход: 107,67 г промежуточного соединения 4 (87%).

б) Получение промежуточного соединения 5.



Реакцию проводят дважды. POCl_3 (1,225 моль) добавляют по каплям при температуре 10°C в ДМФА (0,525 моль). Затем при комнатной температуре добавляют промежуточное соединение 4 (0,175 моль). Смесь перемешивают в течение ночи при температуре 80°C , выливают на лед и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой сушат (над MgSO_4), отфильтровывают и растворитель упаривают. Продукт используют без дальнейшей очистки. Выход: 77,62 г промежуточного соединения 5 (67%).

с) Получение промежуточного соединения 6.



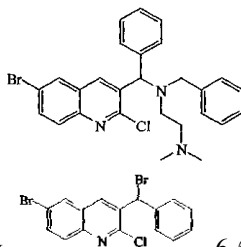
Смесь промежуточного соединения 5 (0,233 моль) в 30%-ном растворе CH_3ONa в CH_3OH (222,32 мл) и CH_3OH (776 мл) перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение ночи, выливают на лед и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (над MgSO_4), отфильтровывают и растворитель упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: CH_2Cl_2 /циклогексан 20/80, а затем 100/0; 20-45 мкм). Чистые фракции объединяют и растворитель упаривают. Выход: 25 г промежуточного соединения 6 (33%).

д) Получение промежуточного соединения 7.



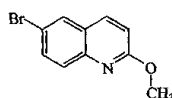
Смесь промежуточного соединения 6 (0,03 моль), 1-бром-2,5-пирролидиндиона (0,03 моль) и дибензоилпероксида (0,1 г) в CCl_4 (100 мл) перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 1 ч. Добавляют 10%-ный K_2CO_3 и смесь экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (над MgSO_4), отфильтровывают и растворитель упаривают. Выход: 12,2 г промежуточного соединения 7 (98%).

Пример А3. Получение промежуточного соединения 8.



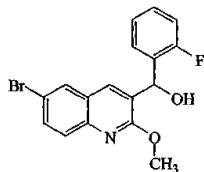
Смесь промежуточного соединения 6-бром-3-(бромфенилметил)-2-хлорхинолина (получают аналогично А2.д) (0,0036 моль), N,N -диметил- N' -(фенилметил)-1,2-этандиамина (0,0036 моль) и K_2CO_3 (0,0036 моль) в CH_3CN (20 мл) перемешивают при температуре 80°C в течение 12 ч. Растворитель упаривают. Смесь экстрагируют $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$. Органический слой отделяют, сушат (над MgSO_4), отфильтровывают и растворитель упаривают. Остаток (2,3 г) очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2; 70-200 мкм). Собирают требуемые фракции и растворитель упаривают. Выход: 0,4 г промежуточного соединения 8.

Пример А4. а) Получение промежуточного соединения 9.



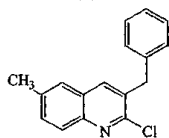
Смесь 6-бром-2-хлорхинолина (0,06 моль) в 30%-ном растворе CH_3ONa в CH_3OH (70 мл) и CH_3OH (140 мл) перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение ночи, выливают в H_2O и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (над MgSO_4), отфильтровывают и растворитель упаривают. Остаток (12,6 г) очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: CH_2Cl_2 /циклогексан 40/60; 15-35 мкм). Собирают требуемые фракции и растворитель упаривают. Выход: 7,5 г промежуточного соединения 9.

b) Получение промежуточного соединения 34.



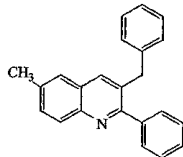
1,6 М раствор $n\text{BuLi}$ (0,03 моль) в токе азота добавляют по каплям при температуре в интервале от -20°C до -10°C к раствору 2,2, 6,6-тетраметилпиперидина (0,03 моль) в ТГФ (90 мл). Смесь перемешивают при -20°C в течение 20 мин, затем охлаждают до -70°C . По каплям добавляют раствор промежуточного соединения 9 (0,025 моль) в ТГФ (39,6 мл). Смесь перемешивают при -70°C в течение 1 ч. По каплям добавляют раствор 2-фторбензальдегида (0,03 моль) в ТГФ (11,1 мл). Смесь перемешивают при -70°C в течение 3 ч и 30 мин, а затем дают нагреться до комнатной температуры, перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, выливают в H_2O и экстрагируют EtOAc . Органический слой промывают насыщенным раствором NaCl , сушат (над MgSO_4), отфильтровывают и растворитель упаривают. Выход: 9,96 г. Эту фракцию очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование в градиенте концентрации: циклогексан/ CH_2Cl_2 от 50/50 до 100/0; 15-4 0 мкм). Собирают две фракции и растворитель упаривают. Выход: 2,52 г фракции А и 0,75 г фракции 2. Третью фракцию получают, промывая колонку CH_3OH . Растворитель упаривают. Выход: 4,10 г промежуточного соединения 34 (45%).

Пример А5. а) Получение промежуточного соединения 10.



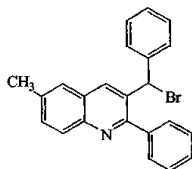
При температуре 5°C медленно добавляют POCl_3 (327 мл) к ДМФА (120 мл). По окончании добавляют N -(4-метилфенил)бензолпропанамид (0,501 моль). Смесь перемешивают при температуре 80°C в течение ночи, затем охлаждают до комнатной температуры и выливают на лед. Добавляют EtOAc . Смесь перемешивают в течение 1 ч, добавляя лед, а затем экстрагируют EtOAc . Органический слой отделяют, промывают водой, сушат (над MgSO_4), отфильтровывают и растворитель упаривают. Выход: 182,2 г промежуточного соединения 10.

b) Получение промежуточного соединения 11.



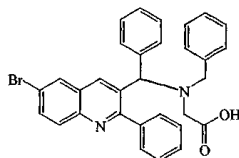
Смесь промежуточного соединения 10 (0,0112 моль), фенилбороновой кислоты (0,034 моль), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,0011 моль) и 2 М раствора Na_2CO_3 (0,056 моль) в DME (50 мл) перемешивают при температуре 90°C , выливают в H_2O и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (над MgSO_4), отфильтровывают и растворитель упаривают. Остаток (5 г) кристаллизуют из DIPE. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 1 г (29%). Эту фракцию очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: циклогексан/ EtOAc 90/10, 15-0 мкм). Собирают чистые фракции и упаривают. Выход: 2 г промежуточного соединения 11 (58%).

c) Получение промежуточного соединения 12.



Смесь промежуточного соединения 11 (0,0088 моль) и NBS (0,0098 моль) в 1,2-дихлорэтано (50 мл) перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч, выливают в воду и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (над MgSO_4), отфильтровывают и растворитель упаривают. Выход: 3,6 г промежуточного соединения 12.

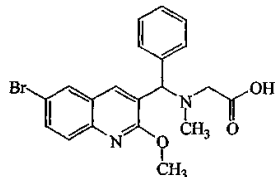
Пример А6. а) Получение промежуточного соединения 13.



LiOH , H_2O (0,0035 моль) добавляют к смеси конечного соединения 146 (получают в соответствии с

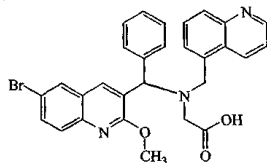
B1.a) (0,0018 моль) в ТГФ (10 мл) и H₂O (10 мл). Смесь перемешивают в течение ночи при температуре 60°C. ТГФ упаривают. Добавляют 3N раствор HCl. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 1 г промежуточного соединения 13 (100%).

b) Получение промежуточного соединения 14.



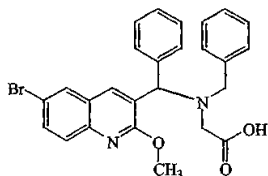
Промежуточное соединение 14 получают аналогично способу получения промежуточного соединения 13, однако в качестве исходного соединения используют конечное соединение 131 (получают в соответствии с B2.a). Выход: промежуточное соединение 14 (86%).

c) Получение промежуточного соединения 15.



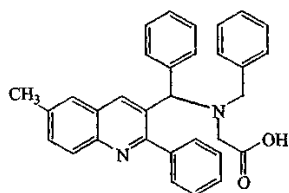
Смесь конечного соединения 145 (получают в соответствии с B2.c) (0,0008 моль) и LiOH, H₂O (0,0026 моль) в ТГФ (8 мл) и H₂O (2 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч, а затем перемешивают при температуре 60°C в течение 12 ч и выливают в воду. Добавляют 5N раствор HCl до тех пор, пока pH не достигнет значения 5. Смесь экстрагируют CH₂Cl₂. Органический слой отделяют, сушат (над MgSO₄), отфильтровывают и растворитель упаривают. Выход: 0,45 г промежуточного соединения 15 (97%).

d) Получение промежуточного соединения 16.



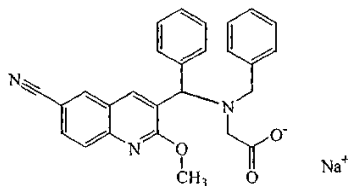
Смесь конечного соединения 137 (получают в соответствии с B2.b) (0,0069 моль) и LiOH, H₂O (0,0143 моль) в ТГФ (20 мл) и H₂O (20 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч, а затем перемешивают при температуре 60°C в течение 24 ч и выливают в воду. ТГФ упаривают. Остаток растворяют в смеси H₂O /3N HCl. Смесь экстрагируют CH₂Cl₂. Органический слой отделяют, сушат (над MgSO₄), отфильтровывают и растворитель упаривают. Выход: 3 г промежуточного соединения 16 (56%).

e) Получение промежуточного соединения 17.



Смесь конечного соединения 150 (получают в соответствии с B1.b) (0,0007 моль) и LiOH, H₂O (0,0023 моль) в ТГФ (10 мл) и H₂O (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч и выливают в H₂O. Добавляют 3N раствор HCl. Смесь экстрагируют CH₂Cl₂. Органический слой отделяют, сушат (над MgSO₄), отфильтровывают и растворитель упаривают. Выход: 0,3 г промежуточного соединения 17.

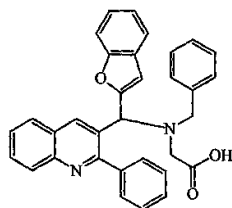
f) Получение промежуточного соединения 18.



Смесь конечного соединения 151 (получают в соответствии с B2.d) (0,0038 моль) и LiOH, H₂O (0,0077 моль) в H₂O (20 мл) и ТГФ (20 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 4 дней. Добавляют H₂O и EtOAc. Добавляют 3N раствор NaOH. Органический слой промывают насыщенным раствором NaCl, сушат (над MgSO₄), отфильтровывают и растворитель упаривают. Выход: 1,6 г промежуточного соединения 18.

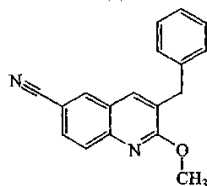
жучного соединения 18 (90%).

г) Получение промежуточного соединения 37.



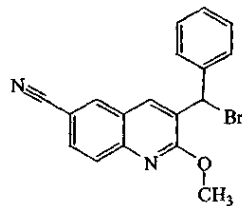
Смесь конечного соединения 130 (получают в соответствии с В2.н) (0,0015 моль) и LiOH, H₂O (0,0045 моль) в ТГФ (8 мл) и H₂O (8 мл) перемешивают при температуре 65°C в течение 24 ч, а затем охлаждают до комнатной температуры. Добавляют 3N раствор HCl. Смесь упаривают досуха. Выход: 0,85 г промежуточного соединения 37 (100%).

Пример А7. а) Получение промежуточного соединения 19.



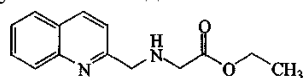
Смесь промежуточного соединения 6 (получают в соответствии с А2.с) (0,0076 моль) и CuCN (0,028 моль) в ДМФА (25 мл) перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 16 ч, затем охлаждают до комнатной температуры и выливают в воду со льдом. Осадок отфильтровывают, растворяют в смеси H₂O/этилендиамин и экстрагируют CH₂Cl₂. Органический слой промывают насыщенным раствором NaCl, сушат (над MgSO₄), отфильтровывают и растворитель упаривают. Смесь фильтруют через силикагель (элюент: CH₂Cl₂). Фильтрат упаривают досуха. Выход: 1,1 г промежуточного соединения 19 (53%).

б) Получение промежуточного соединения 20.



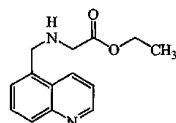
Смесь промежуточного соединения 19 (0,0066 моль), NBS (0,0066 моль) и дибензоилпероксида (0,0003 моль) в 1,2-дихлорметане (30 мл) перемешивают при температуре 80°C в течение 3 ч, а затем охлаждают до комнатной температуры. Добавляют H₂O и CH₂Cl₂. Органический слой промывают H₂O, сушат (над MgSO₄), отфильтровывают и растворитель упаривают. Остаток (3,5 г) очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: циклогексан/EtOAc 92/8; 15-40 мкм). Собирают чистые фракции и растворитель упаривают. Выход: 1,9 г промежуточного соединения 20 (81%).

Пример А8. а) Получение промежуточного соединения 21.



Смесь 2-хинолинкарбоксальдегида (0,0019 моль), гидрохлорида этилового эфира глицина (0,002 моль) и NaBH₃CN (0,0028 моль) в CH₃OH (1 мл) и CH₃COOH (20 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч, выливают в H₂O и 10%-ный K₂CO₃ и экстрагируют смесью CH₂Cl₂/CH₃OH. Органический слой отделяют, сушат (над MgSO₄), отфильтровывают и растворитель упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98/2/0,1; 15-40 мкм). Собирают две фракции и растворитель упаривают. Выход: 1,7 г промежуточного соединения 21 (37%).

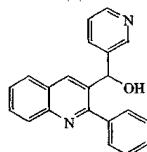
б) Получение промежуточного соединения 27.



Цианоборгидрид натрия (0,0334 моль) добавляют порциями к смеси 5-хинолинкарбоксальдегида (0,0223 моль), гидрохлорида этилового эфира глицина (0,0245 моль) в уксусной кислоте (0,5 мл) и метаноле (80 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч, а затем выливают в 10%-ный раствор K₂CO₃ и экстрагируют CH₂Cl₂. Органический слой сушат над сульфатом магния, отфильтровывают и растворитель упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикаге-

ле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97,5/2,5/0,1). Собирают чистые фракции и растворитель упаривают. Выход: 2,3 г промежуточного соединения 27 (43%).

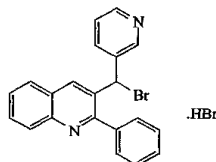
Пример A9. а) Получение промежуточного соединения 22.



1,6 М раствор $n\text{BuLi}$ в гексане (0,0103 моль) в токе азота добавляют при температуре -70°C к раствору 3-бромпиридина (0,0103 моль) в диэтиловом эфире (20 мл). Смеси дают нагреться до -45°C , а затем вновь охлаждают до -70°C . Добавляют раствор 2-фенил-3-хинолинкарбоксальдегида (0,0008 моль) в ТГФ (20 мл). Смесь при перемешивании в течение 2 ч нагревают от -70°C до комнатной температуры. Добавляют H_2O . Смесь экстрагируют EtOAc . Органический слой промывают насыщенным раствором NaCl , сушат (над MgSO_4), отфильтровывают и растворитель упаривают. Остаток растворяют в диэтиловом эфире.

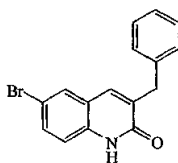
Смесь отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром и сушат при 50°C в вакууме. Выход: 2,1 г промежуточного соединения 22 (79%).

б) Получение промежуточного соединения 23.



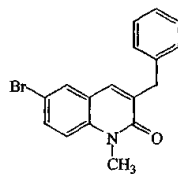
Смесь промежуточного соединения 22 (0,0046 моль) в PBr_3 (3 мл) и толуоле (45 мл) перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 1 ч и 30 мин, а затем охлаждают до комнатной температуры. Осадок отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром и сушат при 60°C в вакууме. Выход: 2,4 г промежуточного соединения 23 ($>100\%$) (температура плавления: 161°C).

Пример A10. а) Получение промежуточного соединения 24.



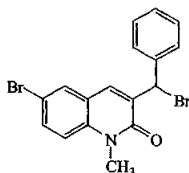
Смесь промежуточного соединения 5 (получают в соответствии с A2.b) (0,009 моль) в HCl (6N) (50 мл) перемешивают при кипячении в течение ночи. Осадок отфильтровывают, промывают H_2O , затем DIPE и сушат. Выход: 2,8 г промежуточного соединения 24.

б) Получение промежуточного соединения 25.



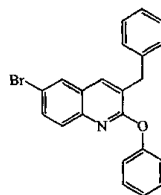
Смесь промежуточного соединения 24 (0,0089 моль) ICH_3 (0,026 моль) и ВТЕАС (0,0044 моль) в NaOH (40 мл) и ТГФ (30 мл) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь экстрагируют EtOAc . Органический слой отделяют, сушат (над MgSO_4), отфильтровывают и растворитель упаривают. Выход: 1,5 г промежуточного соединения 25 (79%).

с) Получение промежуточного соединения 26.



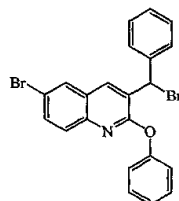
Смесь промежуточного соединения 25 (0,0043 моль) и NBS (0,0048 моль) в 1,2-дихлорэтаноле (25 мл) перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч и выливают в H_2O . Органический слой отделяют, сушат (над MgSO_4), отфильтровывают и растворитель упаривают. Выход: 2 г промежуточного соединения 26.

Пример A11. а) Получение промежуточного соединения 28.



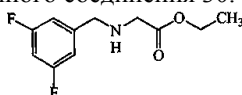
Фенол (0,066 моль) добавляют порциями к смеси 60%-ного NaH (0,069 моль) в 1,4-диоксане (200 мл) и ДМФА (80 мл), а затем добавляют промежуточное соединение 5 (получают в соответствии с A2.b) (0,033 моль), и суспензию нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 20 ч. Смесь охлаждают, выливают в 10%-ный раствор K_2CO_3 и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой сушат над сульфатом магния, отфильтровывают и растворитель упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: циклогексан/ CH_2Cl_2 70/30). Собирают чистые фракции и растворитель упаривают. Выход: 7,3 г промежуточного соединения 28 (57%) (температура плавления: 111°C).

b) Получение промежуточного соединения 29.



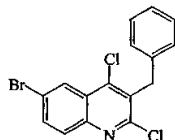
Смесь промежуточного соединения 28 (0,0026 моль), NBS (0,0028 моль) и дибензоилпероксида (0,00005 моль) перемешивают при температуре 80°C в течение 3 ч, выливают в H_2O и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (над $MgSO_4$), отфильтровывают и растворитель упаривают. Выход: 1,3 г промежуточного соединения 29 (100%) (температура плавления: 110°C).

Пример A12. Получение промежуточного соединения 30.



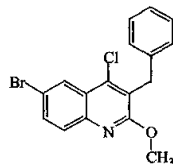
Смесь 3,5-дифторбензиламина (4,2 ммоль), этилхлорацетата (4,2 ммоль) и карбоната калия (4,2 ммоль) в ацетонитриле (7 мл) перемешивают при температуре 80°C в течение 18 ч. Смесь охлаждают, выливают в H_2O и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой сушат над сульфатом магния, отфильтровывают и растворитель упаривают. Выход: 0,58 г промежуточного соединения 30 (60%).

Пример A13. а) Получение промежуточного соединения 31.



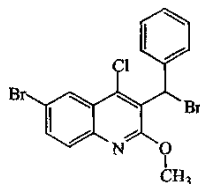
Смесь 4-броманилина (0,011 моль), бензилмалоновой кислоты (0,011 моль) и оксихлорида фосфора (10 мл) нагревают при температуре 80°C в течение 5 ч, а затем упаривают досуха. Остаток растворяют в смеси воды и CH_2Cl_2 , подщелачивают, экстрагируют CH_2Cl_2 , сушат над сульфатом магния, отфильтровывают и растворитель упаривают. Выход: 2,48 г промежуточного соединения 31 (62%).

b) Получение промежуточного соединения 32.



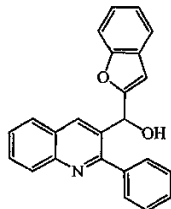
Смесь промежуточного соединения 31 (0,011 моль) и 30%-ного раствора метоксида натрия (0,011 моль) в MeOH кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч, а затем охлаждают до комнатной температуры и выливают в воду со льдом. Осадок отфильтровывают, сушат и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: циклогексан/ CH_2Cl_2 70/30). Чистые фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: 1,6 г промежуточного соединения 32 (40%).

с) Получение промежуточного соединения 33.



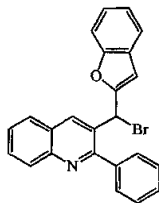
Смесь промежуточного соединения 32 (0,0053 моль), NBS (0,0053 моль) и дибензоилпероксида (0,00002 моль) в трифтортолуоле (31 мл) перемешивают при температуре 80°C в течение 5 ч и охлаждают до комнатной температуры. Добавляют H₂O и CH₂Cl₂. Органический слой промывают водой, сушат (над MgSO₄), отфильтровывают и растворитель упаривают. Остаток (2,68 г) кристаллизуют из диэтилового эфира. Осадок отфильтровывают и высушивают. Выход: 2,4 г промежуточного соединения 33 (85%) (температура плавления: 117°C).

Пример A14. а) Получение промежуточного соединения 35.



1,6 М раствор nBuLi в гексане (0,0257 моль) в токе азота добавляют при температуре -70°C к раствору бензофурана (0,0257 моль) в ТГФ (30 мл). Смесь перемешивают при температуре -70°C в течение 3 ч. Добавляют раствор 2-фенилхинолин-3-карбальдегида (получают в соответствии с методикой, приведенной в заявке на патент США (опубликована 2004) 2004009976, содержание которой включено в настоящее изобретение в виде ссылки) (0,0129 моль) в ТГФ (30 мл). Смесь перемешивают при -70°C в течение 3 ч, а затем выливают на лед при -20°C и экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают насыщенным водным раствором NaCl, сушат (над MgSO₄), отфильтровывают и растворитель упаривают. Остаток кристаллизуют из диэтилового эфира. Осадок отфильтровывают. Выход: 3,75 г промежуточного соединения 35 (83%) (температура плавления: 184°C).

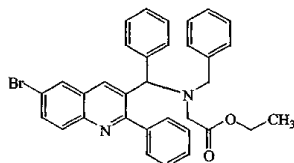
б) Получение промежуточного соединения 36.



PBr₃ (0,0006 моль) добавляют по каплям при комнатной температуре к раствору промежуточного соединения 35 (0,0005 моль) в CH₂Cl₂ (5 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем упаривают досуха. Выход: промежуточное соединение 36.

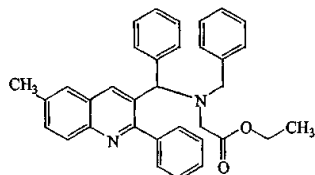
В. Получение конечных соединений.

Пример B1. а) Получение соединения 146.



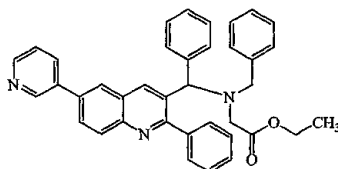
Смесь промежуточного соединения 3 (получают в соответствии с A1.c) (0,0004 моль), этилового эфира N-(фенилметил)глицина (0,0008 моль) и K₂CO₃ (0,0013 моль) в CH₃CN (6 мл) перемешивают при температуре 80°C в течение ночи. Добавляют H₂O. Смесь экстрагируют CH₂Cl₂. Органический слой отделяют, сушат (над MgSO₄), отфильтровывают и растворитель упаривают. Остаток (0,3 г) очищают колоночной хроматографией на кремниеле (элюент: циклогексан/EtOAc 90/10; 10 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: 0,165 г конечного соединения 146 (66%).

б) Получение соединения 150.



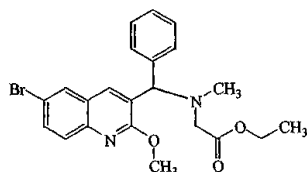
Смесь конечного соединения 146 (получают в соответствии с B1.a) (0,0007 моль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0,00007 моль) и (CH₃)₄Sn (0,0014 моль) в толуоле (8 мл) перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч, выливают в H₂O и экстрагируют CH₂Cl₂. Органический слой отделяют, сушат (над MgSO₄), отфильтровывают и растворитель упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: циклогексан/EtOAc 90/10; 15-40 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: 0,109 г конечного соединения 150 (31%).

с) Получение соединения 152.



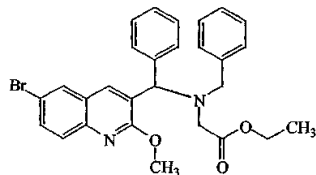
Смесь конечного соединения 146 (получают в соответствии с B1.a) (0,53 ммоль), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,053 ммоль), циклического эфира, образованного пиридинбороновой кислотой и 1,3-пропандиолом (0,0016 моль), и водного раствора карбоната натрия (2 М, 0,0027 моль) в диметилгликоле (7 мл) перемешивают при температуре 90°C в течение 2 ч, а затем выливают в воду и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (над MgSO_4), отфильтровывают и растворитель упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 95/5). Чистые фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: 62 мг конечного соединения 152 (21%).

Пример B2. а) Получение соединения 131.



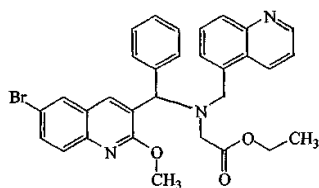
Смесь промежуточного соединения 7 (получают в соответствии с A2.d) (0,24 ммоль), гидрохлорида этилового эфира саркозина (0,24 ммоль) и K_2CO_3 (0,24 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивают при температуре 80°C в течение 18 ч. Смесь охлаждают и выливают в воду и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой сушат (над MgSO_4), отфильтровывают и растворитель упаривают. Остаток кристаллизуют из дин-зопропилового эфира. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: конечное соединение 131 (100%).

б) Получение соединения 137.



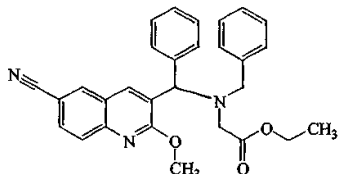
Смесь промежуточного соединения 7 (получают в соответствии с A2.d) (0,004 моль), этилового эфира N-(фенилметил) глицина (0,0009 моль) и K_2CO_3 (0,0014 моль) в CH_3CN (8 мл) перемешивают при температуре 80°C в течение ночи, выливают в H_2O и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (над MgSO_4), отфильтровывают и растворитель упаривают. Остаток (0,3 г) очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: циклогексан/ EtOAc 90/10; 15-40 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: 0,054 г конечного соединения 137 (21%).

с) Получение соединения 145.



Смесь промежуточного соединения 7 (получают в соответствии с A2.d) (0,0098 моль), промежуточного соединения 27 (получают в соответствии с A8.b) (0,0098 моль) и K_2CO_3 (0,0108 моль) в CH_3CN (80 мл) перемешивают при температуре 80°C в течение 12 ч. Растворитель упаривают. Смесь экстрагируют $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$. Органический слой отделяют, сушат (над MgSO_4), отфильтровывают и растворитель упаривают. Остаток (5,4 г) очищают колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ от 98/2 до 99/1; 15-40 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: 0,66 г конечного соединения 145 (12%) (температура плавления: 96°C).

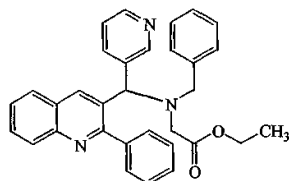
д) Получение соединения 151.



Смесь промежуточного соединения 20 (получают в соответствии с A7.b) (0,0053 моль), этилового эфира N-(фенилметил)глицина (0,008 моль) и K_2CO_3 (0,008 моль) в CH_3CN (20 мл) перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 18 ч, охлаждают до комнатной температуры и вылива-

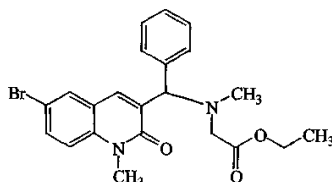
ют в смесь H_2O и EtOAc . Органический слой промывают насыщенным раствором NaCl , сушат (над MgSO_4), отфильтровывают и растворитель упаривают. Остаток (3 г) кристаллизуют из диэтилового эфира. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 1,85 г конечного соединения 151 (74%) (температура плавления: 148°C).

е) Получение соединения 129.



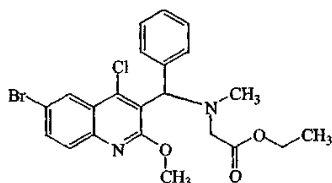
Раствор промежуточного соединения 23 (получают в соответствии с A9.b) (0,0037 моль) в этиловом эфире N-(фенилметил)глицина (7 мл) перемешивают при 125°C в течение 6 ч, затем охлаждают до комнатной температуры, выливают в H_2O и экстрагируют EtOAc . Органический слой промывают водой, затем насыщенным водным раствором NaCl , сушат (над MgSO_4), отфильтровывают и растворитель упаривают. Выход: 0,4 г. Указанную фракцию очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: циклогексан/ EtOAc 60/40; 15-40 мкм). Собирают две фракции и растворитель упаривают. Выход: 2,65 г фракции 1 и 0,35 г фракции 2 (19%). Фракцию 1 растворяют в смеси CH_2Cl_2 /метилизоцианат полистирола. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч и фильтруют. Фильтрат упаривают. Выход: 0,32 г конечного соединения 129 (18%).

ф) Получение соединения 153.



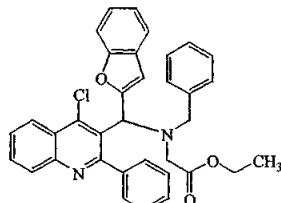
Смесь промежуточного соединения 26 (получают в соответствии с A10.c) (0,0012 моль), гидрохлорида этилового эфира N-метилглицина (0,0019 моль) и K_2CO_3 (0,0024 моль) в CH_3CN (15 мл) перемешивают при температуре 80°C в течение 6 ч. Растворитель упаривают досуха. Остаток растворяют в смеси H_2O и CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (над MgSO_4), отфильтровывают и растворитель упаривают. Выход: 0,46 г конечного соединения 153.

г) Получение соединения 132.



Смесь промежуточного соединения 33 (получают в соответствии с A13.c) (0,0027 моль), гидрохлорида этилового эфира N-метилглицина (0,0027 моль) и K_2CO_3 (0,004 моль) в CH_3CN (12 мл) перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 23 ч. Добавляют гидрохлорид этилового эфира N-метилглицина (1 эквивалент), а затем K_2CO_3 (1 эквивалент). Смесь перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 24 ч, затем охлаждают до комнатной температуры и выливают в смесь H_2O и EtOAc . Органический слой промывают насыщенным раствором NaCl , сушат (над MgSO_4), отфильтровывают и растворитель упаривают. Остаток (1,15 г) очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: циклогексан/ EtOAc 95/5; 15-40 мкм). Собирают требуемые фракции и растворитель упаривают. Выход: 0,68 г конечного соединения 132 (52%).

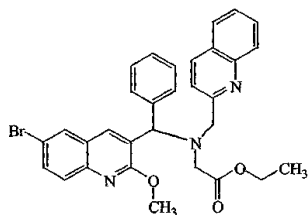
h) Получение соединения 130.



Смесь промежуточного соединения 36 (получают в соответствии с A14.b) (0,0056 моль), этилового эфира N-(фенилметил)глицина (0,0171 моль) и K_2CO_3 (0,0171 моль) в CH_3CN (50 мл) перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 18 ч, затем выливают в H_2O и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой промывают насыщенным раствором NaCl , сушат (над MgSO_4), отфильтровывают и растворитель упаривают. Остаток (5 г) очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент:

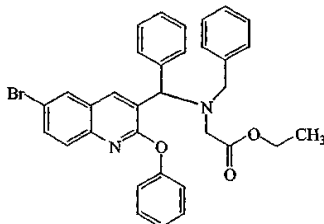
циклогексан/EtOAc 90/10). Чистые фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: 0,79 г конечного соединения 130 (27%).

i) Получение соединения 143.



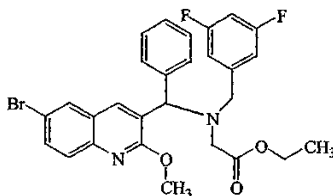
Конечное соединения 143 получают аналогично методике, приведенной в В2.с, из промежуточного соединения 21.

j) Получение соединения 148.



Конечное соединения 148 получают аналогично методике, приведенной в В2.с, из промежуточного соединения 29.

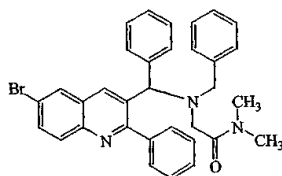
k) Получение соединения 141.



Конечное соединения 141 получают аналогично методике, приведенной в В2.с, из промежуточного соединения 30.

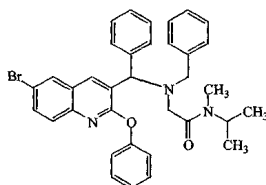
Пример В3.

a) Получение соединения 53.

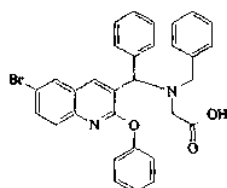


Смесь промежуточного соединения 13 (получают в соответствии с А6.а) (0,0003 моль), диметиламина (0,0005 моль), EDCI (0,0005 моль), НОВТ (0,0005 моль) и Et₃N (0,0005 моль) в CH₂Cl₂/ТГФ (8 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч, выливают в H₂O и экстрагируют CH₂Cl₂. Органический слой отделяют, сушат (над MgSO₄), отфильтровывают и растворитель упаривают. Остаток (0,2 г) кристаллизуют из DIPE. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,053 г конечного соединения 53 (температура плавления: 110°C).

b) Получение соединения 30.



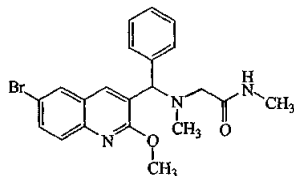
Смесь промежуточного соединения



({бензил-[(6-бром-2-феноксхинолин-3-ил)фенилметил]амино}уксусной кислоты) (получают ана-

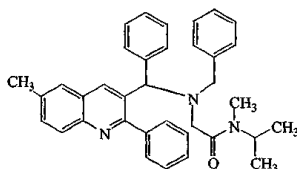
логично методике, приведенной в А6.с) (0,0002 моль), гидрохлорида N-метил-2-пропанамина (0,0003 моль), EDCI (0,0004 моль) и НОВТ (0,0004 моль) в CH_2Cl_2 (3 мл) и ТГФ (3 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч, а затем выливают в H_2O и CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (над MgSO_4), отфильтровывают и растворитель упаривают. Остаток (0,25 г) очищают колоночной хроматографией на кромасиле (15 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: конечное соединение 30 (37%).

с) Получение соединения 3.



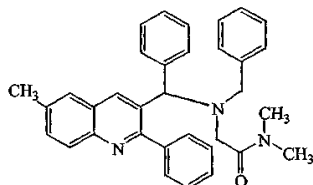
Смесь промежуточного соединения 14 (получают в соответствии с А6.б) (0,0002 моль), гидрохлорида метиламина (0,0002 моль), EDCI (0,0003 моль) и НОВТ (0,0003 моль) в CH_2Cl_2 (2 мл), ТГФ (2 мл) и триэтиламина (0,1 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч, затем выливают в H_2O и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (над MgSO_4), отфильтровывают и растворитель упаривают. Остаток (0,15 г) очищают колоночной хроматографией на кромасиле (элюент: от CH_2Cl_2 100 до $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 90/10; 5 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: 0,063 г конечного соединения 3 (62%) (температура плавления: 190°C).

д) Получение соединения 41.



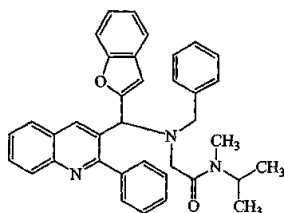
Смесь промежуточного соединения 17 (получают в соответствии с А6.е) (0,0008 моль), N-метил-2-пропанамина (0,001 моль), EDCI (0,0012 моль) и НОВТ (0,0012 моль) в CH_2Cl_2 (5 мл) и ТГФ (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч, а затем выливают в H_2O и CH_2Cl_2 и перемешивают в течение 5 мин. Органический слой отделяют, сушат (над MgSO_4), отфильтровывают и растворитель упаривают. Остаток (0,42 г) очищают колоночной хроматографией на кромасиле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 5 мкм). Собирают две фракции и растворитель упаривают. Выход: 0,14 г фракции 1 и 0,064 г фракции 2. Фракцию 1 кристаллизуют из смеси DIPE/диэтиловый эфир. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,138 г конечного соединения 41 (31%) (температура плавления: 126°C).

е) Получение соединения 45.



Смесь промежуточного соединения 17 (получают в соответствии с А6.е) (0,0002 моль), диметиламина (0,0003 моль), Et_3N (0,0004 моль), EDCI (0,0003 моль) и НОВТ (0,0003 моль) в CH_2Cl_2 (2 мл) и ТГФ (2 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч, а затем выливают в H_2O и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (над MgSO_4), отфильтровывают и растворитель упаривают. Остаток (0,1 г) очищают колоночной хроматографией на кромасиле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 10 мкм). Собирают две фракции и растворитель упаривают. Выход: 0,056 г фракции А и 0,1 г фракции В. Фракцию А растворяют в диэтиловом эфире. Смесь упаривают. Выход: 0,055 г конечного соединения 45 (52%).

ф) Получение соединения 36.

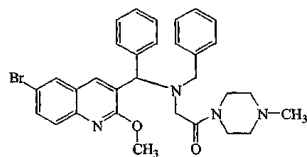


Смесь промежуточного соединения 37 (получают в соответствии с А6.г) (0,0004 моль), N-метил-2-пропанамина (0,0004 моль), EDCI (0,0006 моль) и НОВТ (0,0006 моль) в CH_2Cl_2 (5 мл) и ТГФ (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляют H_2O . Смесь экстрагируют CH_2Cl_2 , а затем фильтруют. Органический слой отделяют, сушат (над MgSO_4), отфильтровывают и растворитель

упаривают. Остаток (0,12 г) очищают колоночной хроматографией на кромасиле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ от 100/0 до 98/2; 5 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: 0,073 г конечного соединения 36 (33%).

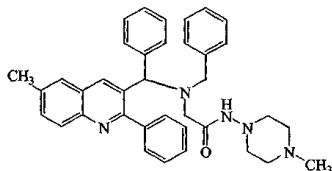
Пример В4.

а) Получение соединения 104.



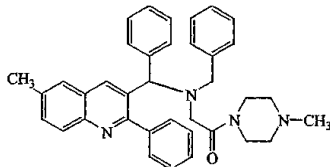
Смесь промежуточного соединения 16 (получают в соответствии с А6.d) (0,0006 моль), 1-метилпиперазина (0,0009 моль), EDCI (0,0009 моль) и НОВТ (0,0009 моль) в CH_2Cl_2 (8 мл) и ТГФ (8 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем выливают в H_2O и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (над MgSO_4), отфильтровывают и растворитель упаривают. Остаток (0,4 г) очищают колоночной хроматографией на кромасиле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5; 5 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель упаривают. Остаток кристаллизуют из смеси DIPE/диэтиловый эфир. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,107 г конечного соединения 104 (31%) (температура плавления: 152°C).

б) Получение соединения 69.



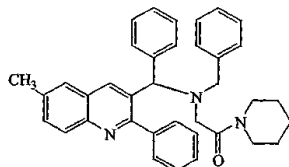
Смесь промежуточного соединения 17 (получают в соответствии с А6.e) (0,0002 моль), 4-метилпиперазинамина (0,0002 моль), EDCI (0,0003 моль) и НОВТ (0,0003 моль) в CH_2Cl_2 (3 мл) и ТГФ (3 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч, а затем упаривают досуха. Остаток растворяют в EtOH. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,3 г. Указанную фракцию очищают колоночной хроматографией на кромасиле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,1; 10 мкм). Собирают две фракции и растворитель упаривают. Выход: 0,082 г фракции А (34%) и 0,03 г фракции В. Фракцию А 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 упаривают. Выход: 0,05 г конечного соединения 69 (21%).

с) Получение соединения 72.



Смесь промежуточного соединения 17 (получают в соответствии с А6.e) (0,0021 моль), N-метилпиперазина (0,0003 моль), EDCI (0,0033 моль) и НОВТ (0,0033 моль) в CH_2Cl_2 (2 мл) и ТГФ (2 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч, выливают в H_2O и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (над MgSO_4), отфильтровывают и растворитель упаривают. Остаток (0,1 г) очищают колоночной хроматографией на кромасиле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0,1; 10 мкм). Собирают две фракции и растворитель упаривают. Выход: 0,06 г фракции А и 0,007 г фракции В. Фракцию А растворяют в диэтиловом эфире. Смесь упаривают. Выход: 0,056 г конечного соединения 72 (48,5%).

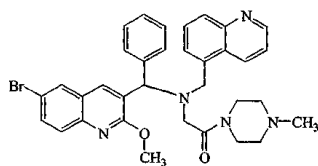
д) Получение соединения 66.



Смесь промежуточного соединения 17 (получают в соответствии с А6.e) (0,0008 моль), пиперидина (0,001 моль), EDCI (0,0012 моль) и НОВТ (0,0012 моль) в CH_2Cl_2 (5 мл) и ТГФ (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч, выливают в H_2O и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (над MgSO_4), отфильтровывают и растворитель упаривают. Остаток (0,46 г) очищают колоночной хроматографией на кромасиле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 5 мкм). Собирают две фракции и растворитель упаривают. Выход: 0,094 г фракции А и 0,048 г фракции В. Фракцию А кристаллизуют из смеси DIPE/диэтиловый эфир. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,094 г конечного соединения

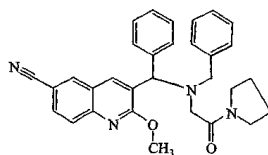
66 (21%) (температура плавления: 78°C).

е) Получение соединения 114.



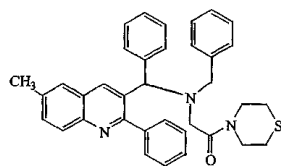
Смесь промежуточного соединения 15 (получают в соответствии с А6.с) (0,0001 моль), N-метилпиперазина (0,0002 моль), EDCI (0,0002 моль) и НОВТ (0,0002 моль) в CH_2Cl_2 (3 мл) и ТГФ (3 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч, затем выливают в $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Органический слой отделяют, сушат (над MgSO_4), отфильтровывают и растворитель упаривают. Остаток (0,11 г) очищают колоночной хроматографией на кромасиле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5; 5 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель упаривают. Остаток сушат с диэтиловым эфиром. Выход: 0,062 г конечного соединения 114 (55%).

ф) Получение соединения 122.



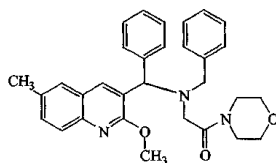
Смесь промежуточного соединения 18 (получают в соответствии с А6.ф) (0,0004 моль), пирролидина (0,0006 моль), EDCI (0,0006 моль) и НОВТ (0,0006 моль) в CH_2Cl_2 (4 мл) и ТГФ (4 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляют H_2O и CH_2Cl_2 . Смесь фильтруют. Фильтрат упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией на кромасиле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5; 10 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель упаривают. Остаток (0,14 г) кристаллизуют из диэтилового эфира. Осадок отфильтровывают и сушат при 50°C в вакууме. Выход: 0,068 г конечного соединения 122 (32%) (температура плавления: 161°C).

г) Получение соединения 70.



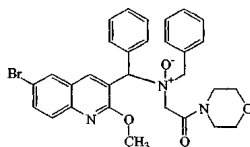
Смесь промежуточного соединения 17 (получают в соответствии с А6.е) (0,0008 моль), тиоморфолина (0,001 моль), EDCI (0,0012 моль) и НОВТ (0,0012 моль) в CH_2Cl_2 (5 мл) и ТГФ (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч и выливают в H_2O и CH_2Cl_2 , затем перемешивают 5 мин. Органический слой отделяют, сушат (над MgSO_4), отфильтровывают и растворитель упаривают. Остаток (0,48 г) очищают колоночной хроматографией на кромасиле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 5 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель упаривают. Остаток (0,117 г) кристаллизуют из смеси DIPE/диэтиловый эфир. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,029 г конечного соединения 70 (25%) (температура плавления: 144°C).

Пример В5. Получение соединения 59



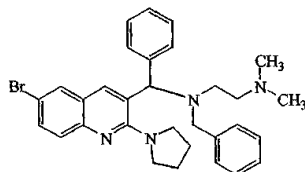
Смесь конечного соединения 105 (получают аналогично методике, приведенной в В4.а) (0,0002 моль), метилбороновой кислоты (0,0005 моль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,00002 моль) и 2 М раствора Na_2CO_3 (0,0011 моль) в DME (2,9 мл) перемешивают при температуре 90°C в течение 6 ч, а затем охлаждают до комнатной температуры. Добавляют H_2O . Смесь экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (над MgSO_4), отфильтровывают и растворитель упаривают, получая 0,238 г. Указанную фракцию очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 10 мкм). Собирают две фракции и растворитель упаривают. Выход: 0,08 г фракции А и 0,06 г фракции В. Фракцию В кристаллизуют из DIPE. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,047 г конечного соединения 59 (33%) (температура плавления: 126°C).

Пример В6. Получение соединения 154.



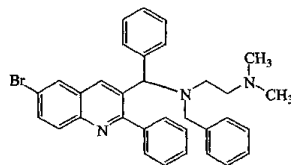
3-Хлорбензолнадкарбовую кислоту (0,0005 моль) добавляют при 5°C к раствору конечного соединения 105 (получают аналогично методике, приведенной в В4.а) (0,0005 моль) в CH_2Cl_2 (7 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч, выливают в H_2O и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой промывают водой, сушат (над MgSO_4), отфильтровывают и растворитель упаривают. Остаток (0,3 г) очищают колоночной хроматографией на кромасиле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ от 100/0 до 98/2; 5 мкм). Собирают две фракции и растворитель упаривают. Выход: 0,07 г фракции А и 0,013 г конечного соединения 154 (4%).

Пример В7. Получение соединения 29.



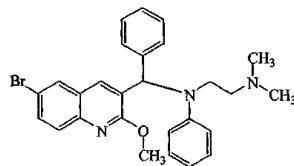
Смесь промежуточного соединения 8 (получают в соответствии с А3.а) (0,0002 моль) в пирролидине (0,5 мл) перемешивают при температуре 140°C в течение 12 ч. Остаток очищают колоночной хроматографией на кромасиле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,1; 10 мкм). Собирают чистые фракции и растворитель упаривают. Остаток растворяют в диэтиловом эфире и сушат. Выход: 0,08 г конечного соединения 29 (58%).

Пример В8. а) Получение соединения 51.



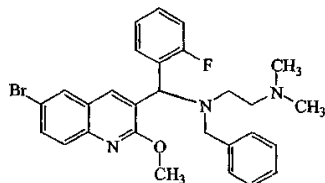
Смесь промежуточного соединения 3 (получают в соответствии с А1.с) (0,0006 моль), N,N-диметил-N'-(фенилметил)-1,2-этандиамина (0,0009 моль) и K_2CO_3 (0,0009 моль) в CH_3CN (6 мл) перемешивают в течение ночи при температуре 80°C, затем выливают в H_2O и экстрагируют EtOAc. Органический слой отделяют, сушат (над MgSO_4), отфильтровывают и растворитель упаривают. Остаток (0,44 г) очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,5; 20 мкм). Собирают чистые фракции и растворитель упаривают. Выход: 0,17 г конечного соединения 51 (47%).

б) Получение соединения 18.



Смесь промежуточного соединения 7 (получают в соответствии с А2.д) (0,0012 моль), N,N-диметил-N'-(фенил)-1,2-этандиамина (0,0018 моль) и K_2CO_3 (0,0018 моль) в CH_3CN (10 мл) перемешивают в течение ночи при температуре 80°C, затем выливают на лед и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (над MgSO_4), отфильтровывают и растворитель упаривают. Остаток (0,86 г) очищают колоночной хроматографией на кромасиле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1; 15-40 мкм). Собирают две фракции и растворитель упаривают. Выход: 0,64 г фракции А и 0,01 г фракции В. Фракцию А кристаллизуют из DIPE. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,03 г конечного соединения 18 (температура плавления: 120°C).

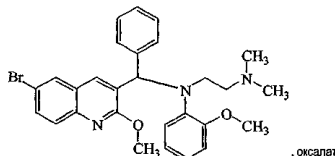
Пример В9. Получение соединения 22.



DIAD (0,0027 моль) при температуре 0°C в токе азота добавляют по каплям к смеси промежуточного соединения 34 (получают в соответствии с А4.б) (0,0014 моль), N,N-диметил-N'-(фенилметил)-1,2-этандиамина (0,0027 моль) и PPh_3 (0,0027 моль) в ТГФ (15 мл). Смесь перемешивают при комнатной

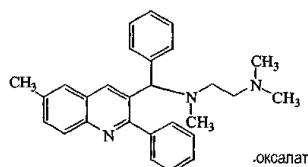
температуре в течение ночи, выливают в H_2O и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (над MgSO_4), отфильтровывают и растворитель упаривают. Остаток (2,6 г) очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1; 15-40 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель упаривают. Остаток (0,086 г) очищают колоночной хроматографией на кромасиле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,1; 10 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: 0,05 г конечного соединения 22 (7%).

Пример В10. а) Получение соединения 20.



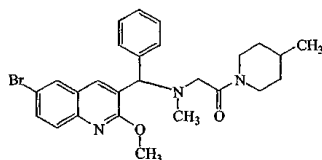
Смесь промежуточного соединения 7 (получают в соответствии с А2.д) (0,0013 моль) и N,N -диметил- N' -(2-метоксифенил)-1,2-этиандиамина (0,0026 моль) перемешивают при температуре 90°C в течение 2 ч, а затем растворяют в H_2O и H_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (над MgSO_4), отфильтровывают и растворитель упаривают. Остаток (0,5 г) очищают колоночной хроматографией на кромасиле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,1; 10 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель упаривают. Остаток (0,084 г) растворяют в CH_3COCH_3 и превращают в соль щавелевой кислоты. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,099 г конечного соединения 20 (18%) (температура плавления: 142°C).

б) Получение соединения 37.



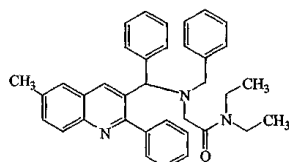
Смесь промежуточного соединения 12 (получают в соответствии с А5.с) (0,0013 моль) и $\text{N,N,N}'$ -триметил-1,2-этиандиамина (0,0026 моль) перемешивают при температуре 90°C в течение 2 ч, а затем растворяют в H_2O и H_2Cl_2 . Органический слой отделяют, сушат (над MgSO_4), отфильтровывают и растворитель упаривают. Остаток (0,5 г) очищают колоночной хроматографией на кромасиле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,1; 10 мкм). Чистые фракции собирают и растворитель упаривают. Остаток (0,084 г) растворяют в CH_3COCH_3 и превращают в соль щавелевой кислоты. Осадок отфильтровывают и сушат. Выход: 0,099 г конечного соединения 37 (18%) (температура плавления: 142°C).

Пример В11. а) Получение соединения 83.



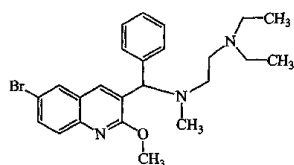
Смесь промежуточного соединения 14 (получают в соответствии с А6.б) (0,17 ммоль), 4-метилпиперидина (0,255 ммоль), 1-гидроксibenзотриазола (0,255 ммоль) и гидрохлорида 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид (0,03 г, 0,255 ммоль) в смеси ТГФ/ CH_2Cl_2 (1:1, 4 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь выливают в воду и органический слой отделяют. Продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (колонка Kromasil 5 мкм 250×20 мм, от CH_2Cl_2 : 100 до $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$; 90/10). Чистые фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: конечное соединение 83 (58%).

б) Получение соединения 47.



Смесь промежуточного соединения 17 (получают в соответствии с А6.е) (0,15 ммоль), диэтиламина (0,225 ммоль), 1-гидроксibenзотриазола (0,225 ммоль) и гидрохлорида 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид (0,255 ммоль) в смеси ТГФ/ CH_2Cl_2 (1:1, 4 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь выливают в воду и органический слой отделяют. Продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (колонка Kromasil 5 мкм, 250×20 мм, от CH_2Cl_2 : 100 до $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$; 95/5). Чистые фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: конечное соединение 47 (44%).

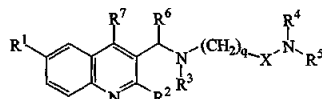
с) Получение соединения 2.



Смесь промежуточного соединения 7 (получают в соответствии с A2.d) (0,25 ммоль), N,N-диэтил-N'-метилэтилендиамина (0,25 ммоль) и карбоната калия (0,25 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) перемешивают при температуре 80°C в течение 18 ч. Смесь выливают в воду и органический слой отделяют. Продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (колонок Kromasil 5 мкм, 250×20 мм, от CH₂Cl₂ : 100 до CH₂Cl₂/MeOH; 95/5). Чистые фракции собирают и растворитель упаривают. Выход: конечное соединение 2 (69%).

В табл. 1-6 приведен список соединений, которые получают аналогично методикам, приведенным выше в примерах (пример №).

Таблица 1



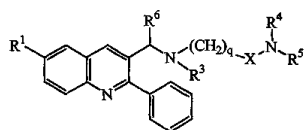
Соед. №	Пр. №	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Физические данные: Темп. плавл. (°C)
1	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		
2	B11.c	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃		
3	B3.c	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-H	-CH ₃		190°C
4	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₃	-CH ₃		
5	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂		
6	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		

Соед. №	Пр. №	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Физические данные: Темп. плавл. (°C)
7	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₃	-CH ₂ CN		
8	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₃			
9	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₃			
10	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₃			
11	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃		
12	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₂ CH ₃			
13	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃		
14	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			-CH ₂ CH ₂ CN		
15	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-Cl	1		-CH ₃	-CH ₃		130°C

Соед. №	Гр. №	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Физические данные: Темп. плавл. (°C)
16	B3	-Br	-OCH ₃	-CH(CH ₃) ₂	-H	1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		
17	B11	-Br	-OCH ₃		-H	1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		
18	B8.b	-Br	-OCH ₃		-H	1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		120°
19	B3	-Br	-OCH ₃		-H	1		-CH ₃	-CH ₃		192°C
20	B10.a	-Br	-OCH ₃		-H	1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		скалает; 148°C
21	B3	-Br	-OCH ₃		-H	1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		
22	B9	-Br	-OCH ₃		-H	1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		
23	B3	-Br	-OCH ₃		-H	1		-H	-CH ₃		172°C
24	B3	-Br	-OCH ₃		-H	1		-CH ₃	-CH ₃		66°C

Соед. №	Гр. №	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Физические данные: Темп. плавл. (°C)
25	B3	-Br	-OCH ₃		-H	1		-CH ₃	-CH ₃		
26	B3	-Br	-OCH ₃		-H	1		-CH ₃	-CH ₃		86°C
27	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	2	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		
28	B3	-Br	-OCH ₃		-H	2	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		
29	B7	-Br			-H	1	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃		
30	B3.b	-Br			-H	1		-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂		
31	B11	-CN	-OCH ₃		-H	1		-CH ₃	-CH ₃		191°C

Таблица 2



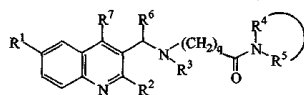
Соед. №	Гр. №	R ¹	R ³	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Физические данные: Темп. плавл. (°C)
32	B4	-H		1		-CH ₃	-CH ₃		86°C
33	B4	-H		1		-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂		
34	B3	-H		1		-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂		
35	B3	-H		1		-CH ₃	-CH ₃		

Соед. №	Пр. №	R ¹	R ³	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Физические данные: Темп. плавл. (°C)
36	B3.f	-H		1		-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂		
37	B10.b	-CH ₃	-CH ₃	1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		оксалат; 142°C
38	B10	-CH ₃	-CH ₃	1		-H	-CH ₃		
39	B10	-CH ₃	-CH ₃	1		-CH ₃	-CH ₃		
40	B4	-CH ₃		1		-H	-CH ₃		
41	B3.d	-CH ₃		1		-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂		126°C
42	B4	-CH ₃		1		-H			

Соед. №	Пр. №	R ¹	R ³	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Физические данные: Темп. плавл. (°C)
43	B4	-CH ₃		1		-H			
44	B4	-CH ₃		1		-H			
45	B3.e	-CH ₃		1		-CH ₃	-CH ₃		
46	B3	-CH ₃		1		-CH ₃	-CH ₂ CN		
47	B11.b	-CH ₃		1		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃		
48	B11	-CH ₃		1		-CH ₂ CH ₃			

Соед. №	Пр. №	R ¹	R ³	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Физические данные: Темп. плавл. (°C)
49	B11	-CH ₃		1		-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃		
50	B11	-CH ₃		1		-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃		
51	B8.a	-Br		1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		
52	B3	-Br		1		-H	-CH ₃		
53	B3.a	-Br		1		-CH ₃	-CH ₃		110°C
69	B4.b	-CH ₃		1		-H			

Таблица 3



Соед. №	Пр. №	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		R ⁶	Физические данные: Темп. плавл. (°C)
54	B3	-CH ₃		-CH ₃	-H	1			
55	B3	-H			-H	1			96°C
56	B3	-H			-H	1			
57	B3	-H			-H	1			
58	B3	-H			-H	1			
59	B5	-CH ₃	-OCH ₃		-H	1			126°C

Соед. №	Пр. №	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		R ⁶	Физические данные: Темп. плавл. (°C)
60	B3	-CH ₃	-OCH ₃		-H	2			
61	B4	-CH ₃		-CH ₃	-H	1			
62	B4	-CH ₃		-CH ₃	-H	1			
63	B4	-CH ₃		-CH ₃	-H	1			
64	B4	-CH ₃			-H	1			
65	B4	-CH ₃			-H	1			
66	B4.d	-CH ₃			-H	1			78°C
67	B4	-CH ₃			-H	1			
68	B4	-CH ₃			-H	1			

Соед. №	Пр. №	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		R ⁶	Физические данные: Темп. плавл. (°C)
70	B4.g	-CH ₃			-H	1			144°C
71	B4	-CH ₃			-H	1			
72	B4.c	-CH ₃			-H	1			
73	B4	-CH ₃			-H	1			
74	B4	-CH ₃			-H	1			
75	B4	-CH ₃			-H	1			
76	B4	-CH ₃			-H	1			

Соед. №	Пр. №	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		R ⁶	Физические данные: Темп. плавл. (°C)
77	B4	-CH ₃			-H	1			
78	B4	-CH ₃			-H	1			
79	B4	-CH ₃			-H	1			
80	B4	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			88°C
81	B4	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
82	B4	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
83	B11.a	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
84	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
85	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			

Соед. №	Пр. №	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		R ⁶	Физические данные: Темп. плавл. (°C)
86	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
87	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
88	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
89	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			138°C
90	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
91	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
92	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
93	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
94	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			

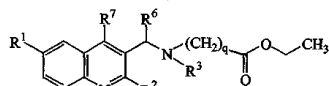
Соед. №	Пр. №	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		R ⁶	Физические данные: Темп. плавл. (°C)
95	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
96	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-Cl	1			68°C
97	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-Cl	1			
98	B11	-Br	-OCH ₃	-CH(CH ₃) ₂	-H	1			
99	B11	-Br	-OCH ₃		-H	1			195°C
100	B11	-Br	-OCH ₃		-H	1			208°C
101	B11	-Br	-OCH ₃		-H	1			
102	B11	-Br	-OCH ₃		-H	1			138°C
103	B11	-Br	-OCH ₃		-H	1			142°C

Соед. №	Пр. №	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		R ⁶	Физические данные: Темп. плавл. (°C)
104	B4.a	-Br	-OCH ₃		-H	1			152°C
105	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			160°C
106	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			168°C
107	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			136°C
108	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			90°C
109	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			198°C
110	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			156°C
111	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			

Соед. №	Пр. №	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		R ⁶	Физические данные: Темп. плавл. (°C)
112	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			126°C
113	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			
114	B4.e	-Br	-OCH ₃		-H	1			
115	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			
116	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			
117	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			
118	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			
119	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			

Соед. №	Пр. №	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		R ⁶	Физические данные: Темп. плавл. (°C)
120	B4	-Br	-OCH ₃		-H	2			
121	B4	-Br			-H	1			
122	B4.f	-CN	-OCH ₃		-H	1			161°C
123	B4	-CN	-OCH ₃		-H	1			158°C
124	B4	-CN	-OCH ₃		-H	1			140°C
125	B4	-CN	-OCH ₃		-H	1			193°C
126	B4	-H			-H	1			
127	B4	-H			-H	1			

Таблица 4



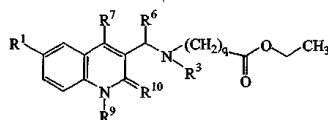
Соед. №	Пр. №	R ¹	R ²	R ³	q	R ⁶	R ⁷	Физические данные: Темп. плавл. (°C)
128	B2	-H			1		-H	
129	B2.e	-H			1		-H	
130	B2.h	-H			1		-H	
131	B2.a	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	1		-H	
132	B2.g	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	1		-Cl	
133	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	
134	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	

Соед. №	Пр. №	R ¹	R ²	R ³	q	R ⁶	R ⁷	Физические данные: Темп. плавл. (°C)
135	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	98°C
136	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	120°C
137	B2.b	-Br	-OCH ₃		1		-H	
138	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	
139	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	
140	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	
141	B2.k	-Br	-OCH ₃		1		-H	
142	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	

Соед. №	Пр. №	R ¹	R ²	R ³	q	R ⁶	R ⁷	Физические данные: Темп. плавл. (°C)
143	B2.i	-Br	-OCH ₃		1		-H	220°C
144	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	128°C
145	B2.c	-Br	-OCH ₃		1		-H	96°C
146	B1.a	-Br			1		-H	
147	B1	-Br			2		-H	
148	B2.j	-Br			1		-H	
149	B1	-CH ₃		-CH ₃	1		-H	
150	B1.b	-CH ₃			1		-H	

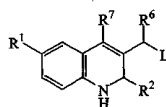
Соед. №	Пр. №	R ¹	R ²	R ³	q	R ⁶	R ⁷	Физические данные: Темп. плавл. (°C)
151	B2.d	-CN	-OCH ₃		1		-H	148°C
152	B1.c				1		-H	

Таблица 5



Соед. №	Пр. №	R ¹	R ³	q	R ⁶	R ⁷	R ⁹	R ¹⁰	Физические данные: Темп. плавл. (°C)
153	B2.f	-Br	-CH ₃	1		-H	-CH ₃	O	

Таблица 6



Соед. №	Пр. №	R ¹	R ²	R ⁶	R ⁷	L	Физические данные: Темп. плавл. (°C)
154	B6	-Br	-OCH ₃		-H		

С. Аналитические данные.

Для ряда соединений определяют либо значения температур плавления, либо получают данные ЖХ/МС.

1. Температуры плавления.

Если имеется возможность, то значения температур плавления (или диапазоны) определяют из банка данных Leica VMHB Koffler. Величины температур плавления не скорректированы.

2. Условия проведения ЖХ/МС.

Способ 1.

ЖХ/МС проводят (ионизация при электрораспылении в режиме регистрации положительных ионов, режим сканирования от 100 до 900 а.е.) на колонке Kromasil C18 (Interchim, Montluçon, FR) 5 мкм, 4,6×150 мм. Скорость подачи 1 мл/мин. Две подвижные фазы (подвижная фаза А: 30% 6,5 мМ ацетата аммония + 40% ацетонитрила + 30% муравьиной кислоты (2 мл/л); подвижная фаза В: 100% ацетонитрила) применяют для проведения элюирования в градиенте от 100% А в течение 1 мин до 100% В в течение 4 мин, от 100% В в течение 5 мин до 100% А в течение 3 мин и вновь уравнивают с использованием 100% А в течение 2 мин.

Способ 2.

ЖХ/МС проводят (ионизация при электрораспылении в режиме регистрации как положительных, так и отрицательных ионов (импульсный режим)) на колонке Kromasil C18 (Interchim, Montluçon, FR) 3,5 мкм, 4,6×100 мм. Скорость подачи 0,8 мл/мин. Две подвижные фазы (подвижная фаза А: 35% 6,5 мМ ацетата аммония + 30% ацетонитрила + 35% муравьиной кислоты (2 мл/л); подвижная фаза В: 100% ацетонитрила) применяют для проведения элюирования в градиенте от 100% А в течение 1 мин до 100% В в течение 4 мин, от 100% В со скоростью подачи 1,2 мл/мин в течение 4 мин до 100% А со скоростью подачи 0,8 мл/мин в течение 3 мин и вновь уравнивают с использованием 100% А в течение 1,5 мин.

Способ 3.

ЖХ/МС проводят (ионизация при электрораспылении в режиме регистрации как положительных, так и отрицательных ионов (импульсный режим), режим сканирования от 100 до 1000 а.е.) на колонке Sunfire C18 (Waters, Millford, USA) 3,5 мкм, 4,6×100 мм. Скорость подачи 0,8 мл/мин. Две подвижные фазы (подвижная фаза А: 35% 6,5 мМ ацетата аммония + 30% ацетонитрила + 35% муравьиной кислоты (2 мл/л); подвижная фаза В: 100% ацетонитрила) применяют для проведения элюирования в градиенте от 100% А в течение 1 мин до 100% В в течение 4 мин, от 100% В со скоростью подачи 1,2 мл/мин в течение 4 мин до 100% А со скоростью подачи 0,8 мл/мин в течение 3 мин и вновь уравнивают с использованием 100% А в течение 1,5 мин.

Способ 4.

ЖХ/МС проводят (ионизация при электрораспылении в режиме регистрации положительных ионов, режим сканирования от 100 до 900 а.е.) на колонке Xterra MS C18 (Waters, Millford, USA) 5 мкм, 3,9×150 мм). Скорость подачи 1 мл/мин. Две подвижные фазы (подвижная фаза А: 85% 6,5 мМ ацетата аммония + 15% ацетонитрила; подвижная фаза В: 20% 6,5 мМ ацетата аммония + 80% ацетонитрила) применяют для проведения элюирования в градиенте от 100% А в течение 3 мин до 100% В в течение 5 мин, от 100% В в течение 6 мин до 100% А в течение 3 мин и вновь уравнивают с использованием 100% А в течение 3 мин.

Таблица 7
Молекулярный пик ЖХ/МС

Соединение №	Молекулярный пик ЖХ/МС (МН ⁺)	Способ ЖХ/МС
1	428	1
2	456	2
4	442	1
5	470	1
6	484	1
7	467	1
8	499	1
9	513	1
10	518	1
11	470	1
12	533	1
13	530	1
14	558	1
16	470	1
17	484	4
21	504	1
22	522	1
25	569	1
27	442	2
28	513	2
29	543	1
30	608	1
33	514	2

Соединение №	Молекулярный пик ЖХ/МС (МН ⁺)	Способ ЖХ/МС
34	515	1
35	526	1
36	554	1
38	410	1
39	424	1
40	486	1
42	526	1
43	554	1
44	557	1
45	500	1
46	525	1
47	528	1
48	590	1
49	556	1
50	588	1
51	550	1
52	550	4
54	450	1
56	545	1
57	552	1
58	584	1
60	510	1
61	482	1
62	479	1
63	466	1
64	526	1
65	544	1
67	554	1
68	542	1
69	570	3
71	570	1
72	555	1
73	574	1
74	588	1

Соединение №	Молекулярный пик ЖХ/МС (МН ⁺)	Способ ЖХ/МС
75	618	1
76	619	1
77	614	1
78	631	1
79	630	1
81	486	1
82	482	1
83	496	1
84	511	1
85	480	1
86	484	1
87	512	1
88	500	1
90	572	1
91	573	1
92	561	1
93	235	1
94	556	1
95	516	1
97	536	1
98	512	1
101	550	1
111	561	1
113	627	1
114	624	1
115	627	1
116	611	1
117	627	1
118	611	1
119	334	1
120	574	1
121	620	1
126	526	1
127	544	1

Соединение №	Молекулярный пик ЖХ/МС (мн ⁺)	Способ ЖХ/МС
128	487	1
129	488	1
130	527	1
131	443	1
132	477	1
133	471	1
134	485	1
137	519	1
138	520	1
139	520	1
140	520	1
141	555	1
142	555	1
146	565	1
147	533	1
148	581	1
149	425	1
150	501	1
152	564	1
153	443	1
154	576	1

D. Фармакологические примеры.

D.1. Способ *in vitro* тестирования соединений против *M. Tuberculosis*.

На стерильные пластмассовые 96-луночные планшеты для микротитрования с плоским дном помещают 100 мкл питательной среды Middlebrook (1×). Затем добавляют основные растворы (10× конечная концентрация) соединений в количестве 25 мкл в серии дублирующих лунок в столбце 2 с тем, чтобы оценить влияние соединений на рост бактерий. Серии пятикратных разбавлений проводят непосредственно на планшетах для микротитрования в столбцах с 2 по 11 изготовленной на заказ роботизированной системы (Zymark Corp., Hopkinton, MA). Наконечники пипеток меняют через каждые 3 разбавления с тем, чтобы свести к минимуму ошибки пипетирования для сильно гидрофобных соединений. На каждом планшете имеются не подвергавшиеся обработке контрольные образцы с инокулятом (столбец 1) и без инокулята (столбец 12). В ряды с А по Н, за исключением столбца 12, добавляют приблизительно по 5000 колониеобразующих единиц (КОЭ) *Mycobacterium tuberculosis* (штамм H37RV) на лунку в питательной среде Middlebrook (1×) объемом 100 мкл. Тот же объем питательной среды без инокулята добавляют в столбец 12 рядов с А по Н. Культуры инкубируют при температуре 37°C в течение 7 дней во влажной атмосфере (инкубатор с открытым воздушным клапаном и непрерывной вентиляцией). За день до окончания инкубации, т.е. через 6 дней после инокулирования, во все лунки добавляют Resazurin (1:5) в количестве 20 мкл и планшеты инкубируют еще в течение 24 ч при температуре 37°C. На 7-й день рост бактерий количественно оценивают флуорометрически.

Данные флуоресценции получают с помощью флуориметра с компьютерным управлением (Spectramax Gemini EM, Molecular Devices) на длине волны возбуждения 530 нм и длине волны испускания 590 нм. Процент ингибирования роста, который достигается для тестируемых соединений, рассчитывают по стандартным методикам и выражают в виде величин IC_{50} . Результаты представлены в табл. 8.

D.2. Способ *in vitro* тестирования антибактериальной активности соединений против штамма *M. Smegmatis* ATCC607.

На стерильные пластмассовые 96-луночные планшеты для микротитрования с плоским дном помещают 180 мкл стерильной деионизованной воды, дополненной 0,25% BSA. Затем добавляют основные растворы (7,8× конечная концентрация) соединений в количестве 45 мкл в серии дублирующих лунок в столбце 2 с тем, чтобы оценить влияние соединений на рост бактерий. Серии пятикратных разбавлений (45 мкл в 180 мкл) проводят непосредственно на планшетах для микротитрования в столбцах с 2 по 11

изготовленной на заказ роботизированной системы (Zymark Corp., Hopkinton, MA). Наконечники пипеток меняют через каждые 3 разбавления с тем, чтобы свести к минимуму ошибки пипетирования для сильно гидрофобных соединений. На каждом планшете имеются необработанные контрольные образцы с инокулятом (столбец 1) и без инокулята (столбец 12). В ряды с А по Н, за исключением столбца 12, добавляют приблизительно по 250 КОЭ инокулята бактерий на лунку в питательной среде 2,8× Mueller-Hinton объемом 100 мкл. Тот же объем питательной среды без инокулята добавляют в столбец 12 рядов с А по Н. Культуры инкубируют при температуре 37°C в течение 48 ч во влажной атмосфере, содержащей 5% CO₂ (инкубатор с открытым воздушным клапаном и непрерывной вентиляцией). По окончании инкубирования, т.е. через два дня после инокулирования рост бактерий количественно оценивают флуориметрически. С этой целью во все лунки добавляют Alamar Blue (10×) в количестве 20 мкл и планшеты инкубируют еще 2 ч при температуре 50°C.

Данные флуоресценции получают с помощью флуориметра с компьютерным управлением (Cito-fluor, Biosearch) на длине волны возбуждения 530 нм и длине волны испускания 590 нм (коэффициент усиления 30). Процент ингибирования роста, который достигается для тестируемых соединений, рассчитывают по стандартным методикам и выражают в виде величин pIC₅₀. Результаты представлены в табл. 8.

Таблица 8. Результаты *in vitro* скрининга соединений по настоящему изобретению для *M. Smegmatis* (pIC₅₀) и *M. tuberculosis* (pIC₅₀)

Соединение №	<i>M. smegmatis</i> pIC ₅₀	<i>M. tuberculosis</i> pIC ₅₀
21	5.8	5.1
1	5.1	-
18	5.7	-
2	5.7	-
27	5.5	-
131	6.0	4.5
28	5.1	-
146	6.3	4.3
51	6	5.1
150	6.4	4.4
152	5.6	-
53	6.5	4.7
4	5.1	-
86	4.9	-
80	5.1	-
89	5	-
88	4.9	4.05
3	4.05	<4
52	5.8	-
122	4.2	-
123	5.2	-
82	4.4	-
11	5.1	-
5	5.1	-
14	5.2	-

Соединение №	<i>M. smegmatis</i> pIC ₅₀	<i>M. tuberculosis</i> pIC ₅₀
7	4.9	-
8	5.1	-
85	5.1	-
6	5.1	-
124	5.05	-
91	4.1	-
84	5.1	-
13	4.6	-
83	5.6	-
95	4.9	-
10	4.7	-
12	5.1	-
81	5	-
87	5.1	-
92	5.1	-
9	5	-
133	5.7	4.4
16	4.4	-
17	5.3	-
15	4.8	-
96	5.2	-
97	4.4	4.2
24	5.1	-
105	6.0	-
104	5.8	-
106	6.4	<4
103	4.5	-
32	5.7	-
55	6.0	4.3
98	5.3	-
111	5.8	-
139	4.3	-
107	5.8	-

Соединение №	<i>M. smegmatis</i> pIC ₅₀	<i>M. tuberculosis</i> pIC ₅₀
54	5.0	-
61	5.1	-
62	5.1	-
63	5.1	-
39	4.5	-
38	4.5	-
154	5.4	-
108	5.9	4.0
64	6.5	5.0
68	6.5	5.1
113	4.5	-
115	4.8	-
114	4.7	-
116	5.3	-
25	5.4	-
20	5.9	-
117	4.3	-
118	5.6	-
26	5.7	-
119	5.5	-
101	4.9	-
59	5.8	-
110	5.2	-
145	4.5	-
136	4.4	-
37	4.7	-
120	5.6	-
22	5.8	-
102	5.8	-
60	5.3	-
74	5.2	5.0
66	5.6	4.4
41	7.0	5.2

Соединение №	<i>M. smegmatis</i> pIC ₅₀	<i>M. tuberculosis</i> pIC ₅₀
46	5.8	5.0
75	4.0	5.4
49	5.2	4.6
77	4.0	-
78	4.0	6.05
79	4.0	5.7
67	6.0	5.7
73	4.0	4.5
65	6.5	5.0
71	5.7	5.1
76	4.0	5.0
70	6.6	5.5
47	6.5	5.2
48	4.0	4.1
50	5.8	-
40	5.6	-
72	5.8	-
45	6.0	5.0
112	5.8	-
30	6.2	-
33	6.5	-
127	6.5	-
126	6.4	-
42	5.8	-
44	5.1	-
43	5.2	-
34	5.8	-
56	5.8	-
129	5.8	-
36	6.5	-
58	6.1	-
35	5.6	-
57	5.9	-
69	5.8	-

D.3. Способ *in vitro* тестирования антибактериальной активности соединений против различных штаммов бактерий, отличных от микобактерий.

Подготовка суспензии бактерий для анализа на чувствительность.

Бактерии, которые используют в данном исследовании, выращивают при температуре 37°C в течение ночи в колбах, содержащих 100 мл питательной среды Mueller-Hinton (Becton Dickinson - каталожный номер 275730) в стерильной деионизованной воде при встряхивании. Штаммы (0,5 мл на пробирку) хранят до использования при температуре -70°C. Титрование бактерий проводят на планшетах для микротитрования с целью определения значения TCID₅₀, где TCID₅₀ представляет собой величину разбавле-

ния, которое дает 50%-ный рост бактерий в инокулированных культурах.

В общем случае для проведения анализа на чувствительность используют уровень инокулирования, приблизительно равный 100 TCID₅₀.

Анализ антибактериальной чувствительности: определение значений IC₉₀.

Анализ на планшетах для микротитрования.

На стерильные пластмассовые 96-луночные планшеты для микротитрования с плоским дном помещают 180 мкл стерильной деионизованной воды, дополненной 0,25% BSA. Затем добавляют основные растворы (7,8× конечная концентрация) соединений в количестве 45 мкл в серии в столбец 2. Серии пятикратных разбавлений (45 мкл в 180 мкл) проводят непосредственно на планшетах для микротитрования в столбцах с 2 по 11. На каждом планшете имеются необработанные контрольные образцы с инокулятом (столбец 1) и без инокулята (столбец 12). В ряды с А по Н, за исключением столбца 12, в зависимости от типа бактерий добавляют приблизительно от 10 до 60 КОЭ инокулята бактерий (100 TCID₅₀) на лунку в питательной среде 2,8× Mueller-Hinton объемом 100 мкл. Тот же объем питательной среды без инокулята добавляют в столбец 12 рядов с А по Н. Культуры инкубируют при температуре 37°C в течение 24 ч в нормальной атмосфере (инкубатор с открытым воздушным клапаном и непрерывной вентиляцией). По окончании инкубирования, т. е. через день после инокулирования, рост бактерий количественно оценивают флуориметрически. С этой целью во все лунки через 3 ч после инокулирования добавляют резазурин (0,6 мг/мл) в количестве 20 мкл, и планшеты повторно инкубируют в течение ночи. Изменение цвета с голубого на розовый указывает на рост бактерий. Данные флуоресценции получают с помощью флуориметра с компьютерным управлением (Citofluor, Biosearch) на длине волны возбуждения 530 нм и длине волны испускания 590 нм. Процент ингибирования роста, который достигается для тестируемых соединений, рассчитывают по стандартным методикам. Величины IC₉₀ (выраженные в мкг/мл) определяют как концентрация 90%-ного ингибирования роста бактерий. Результаты представлены в табл. 9.

Способ агарозного разбавления.

Величины MIC₉₉ (минимальная концентрация для получения 99%-ного ингибирования роста бактерий) может быть определена с помощью стандартного способа агарозного разбавления в соответствии со стандартами NCCLS, в которых применяемая среда содержит agar Mueller-Hinton. (Clinical laboratory standard institute. 2005. Methods for dilution Antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grows Aerobically: approved standard, sixth edition).

Анализы времени отмирания.

Бактерицидную или бактериостатическую активность соединений можно определить по анализу времени отмирания, используя метод микроразбавления питательной среды (Zurenko, G.E. et al. In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. Antimicrob. Agents Chemother. 40, 839-845 (1996)). При проведении анализа времени отмирания для *Staphylococcus aureus* и стойкого к метициллину *S. aureus* (MRSA) исходные инокуляты представляют собой *S. aureus* и MRSA с концентрацией 10⁶ КОЭ/мл в питательной среде Mueller-Hinton. Антибактериальные соединения по настоящему изобретению используют в концентрациях, составляющих в диапазоне от 0,1 до 10 величины MIC (т.е. значения IC₉₀ которые определяют в анализе на микропланшетах). Лунки, в которые не добавляют антибактериальное средство, являются контрольными для определения роста культур. Планшеты, содержащие микроорганизмы и тестируемые соединения, инкубируют при температуре 37°C. После 0, 4, 24 и 48 ч инкубирования образцы извлекают для подсчета жизнеспособных организмов в серии разбавлений (от 10⁻¹ до 10⁻⁶) в стерильном забуференном фосфатом физиологическом растворе и помещают (200 мкл) на агар Mueller-Hinton. Планшеты инкубируют при температуре 37°C в течение 24 ч и определяют количество колоний. Кривые времени отмирания бактерий можно построить путем нанесения на график значений log₁₀ КОЭ на миллилитр в зависимости от времени. Бактериальный эффект обычно определяют как 3-log₁₀ снижение величины КОЭ/мл по сравнению с не подвергавшимся воздействию инокулятом. Возможный эффект переноса лекарств устраняют с помощью серии разбавлений и подсчета колоний при наибольшем разбавлении, которое используют при посеве на планшет.

Определение клеточных уровней АТФ.

Для определения изменения общей клеточной концентрации АТФ (с помощью набора реагентов ATP bioluminescence Kit, Roche) анализы проводят, выращивая штамм культуры *S. aureus* (ATCC29213) в колбах Mueller Hinton емкостью 100 мл и инкубируя в инкубаторе-качалке при температуре 37°C в течение 24 ч (300 об/мин). Определяют значения OD₄₀₅ нм и рассчитывают величины КОЭ/мл. Разбавляют культуры до 1×10⁶ КОЭ/мл (конечная концентрация для определения АТФ: 1×10⁵ КОЭ/100 мкл на лунку) и добавляют тестируемое соединение в концентрациях, составляющих в диапазоне от 0,1 до 10 величины MIC (т.е. значения IC₉₀, которые определяют в анализе на микропланшетах). Инкубируют указанные пробы в течение 0, 30 и 60 мин в инкубаторе-качалке со скоростью 300 об/мин при температуре 37°C. Используют 0,6 мл суспензии бактерий из пробирок с защелкивающимися крышками и добавляют в новые пробирки Эппендорфа емкостью 2 мл. Добавляют 0,6 мл реагента для лизиса клеток (набор фирмы Roche), энергично перемешивают и инкубируют в течение 5 мин при комнатной температуре. Охлаждают на льду.

Дают люменометру нагреться до температуры 30°C (Luminoskan Ascent Labsystems с инжектором). Заполняют один ряд (= 6 лунок) образцами в количестве 100 мкл. С помощью системы инъекции в каждую лунку добавляют 100 мкл реагента люциферазы. Определяют величину люминесценции в течение 1 с.

Таблица 9. Значения IC₉₀ (мкг/мл), полученные в анализе на планшетах для микротитрования

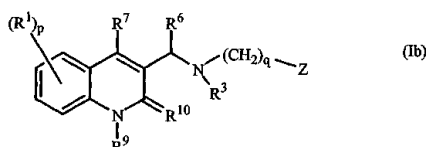
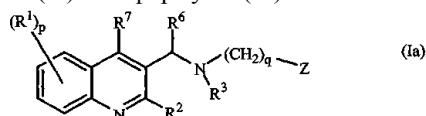
Соед. №.	IC90(мкг/мл)												
	BSU	ECO	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA	STA
	43639	25922	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	43300	25923	29213	RMETH
21	10.1	12.7	10.1	12.7	12.7	12.7	10.1	12.7	10.1		11.3	10.1	
147		13.4											
137		13.0									11.6		
146		14.2											
51		13.8	11.0	13.8	13.8	11.0	6.9	2.8	2.8		12.3	11.0	12.3
152		14.2											
53		14.2											
52		13.8											
122		12.3											
123		13.1						13.1					
11												11.8	
124		12.7											
105		14.1											
104	12.8	14.4				14.4	11.4	14.4	11.4		12.8	11.4	12.8
106		14.5											
103		13.7											
55		12.9											
111		14.1											
107		14.4											
108		14.9											
114		62.5		12.5	49.6		15.7			12.5		12.5	
20		15.7		15.7	15.7		12.5	15.7	12.5			14.0	14.0
59		12.4											
120		14.4											

IC90 (мкг, мл)													
Соед.	BSU	ECO	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA	STA
№.	43639	25922	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	43300	25923	29213	RMETH
22	41.5	52.2	41.5	10.4	8.3	13.1					8.3	10.4	
102		13.8											
74		14.8											
66		13.6											
41		13.3											
65		13.7											
70		14.0		14.0	14.0								
72	8.8	55.5			11.1		13.9			11.1	11.1	11.1	
112												14.1	
34												51.5	
69												9.0	

BSU 43639 означает *Bacillus subtilis* (ATCC43639); ECO 25922 означает *Escherichia coli* (ATCC25922); EFA 14506 означает *Enterococcus faecalis* (ATCC14506); EFA 29212 означает *Enterococcus faecalis* (ATCC29212); LMO 49594 означает *Listeria monocytogenes* (ATCC49594); PAE 27853 означает *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC27853); SMU 33402 означает *Streptococcus mutans* (ATCC33402); SPN 6305 означает *Streptococcus pneumoniae* (ATCC6305); SPY 8668 означает *Streptococcus pyogenes* (ATCC8668); STA 43300 означает *Staphylococcus aureus* (ATCC43300); STA 25923 означает *Staphylococcus aureus* (ATCC25923); STA 29213 означает *Staphylococcus aureus* (ATCC29213); STA RMETH означает устойчивый к метициллину *Staphylococcus aureus* (MRSA) (донорский штамм из Антверпенского университета). ATCC означает Американская коллекция тканевых культур.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы (Ia) или формулы (Ib)

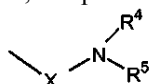


его фармацевтически приемлемая кислотнo-аддитивная или основнo-аддитивная соль, его четвертичный амин, его стереохимически изомерная форма, его таутомерная форма или его N-оксидная форма, где

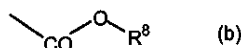
P обозначает целое число, равное 0, 1, 2, 3 или 4;

q обозначает целое число, равное 1, 2 или 3;

Z обозначает радикал, выбранный из формул



или



R¹ обозначает циано, атом галогена, алкил, галогеналкил, гидроксиль, алкилокси, алкилтио, алкилоксиалкил, алкилтиоалкил, арилалкил, ди(арил)алкил, арил или Нет;

R² обозначает атом водорода, алкилокси, арил, арилокси, гидроксиль, меркапто, алкилоксиалкилокси,



алкилтио, моно- или ди(алкил)амино, пирролидинил или радикал формулы

где Y обозначает CH₂, O, S, NH или N-алкил;

R^3 обозначает алкил, арилалкил, арил, моно- или диалкиламиноалкил, Het или Het-алкил;

R^4 и R^5 , каждый независимо, обозначает атом водорода; алкил; алкилоксиалкил; арилалкил; Het-алкил; моно- или диалкиламиноалкил; Het или арил; или R^4 и R^5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют радикал, выбранный из группы, которая включает пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, 4-тиоморфолинил, 2,3-дигидроизоиндол-1-ил, тиазолидин-3-ил, 1,2,3,6-тетрагидропиридил, 1,4-дизаациклогептил, 1-аза-4-оксаациклогептил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил, 2H-пирролил, пирролинил, пирролил, имидазолидинил, пиразолидинил, 2-имидазолинил, 2-пиразолинил, имидазолил, пиразолил, триазолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил и триазинил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, при этом каждый заместитель независимо выбран из алкила, галогеналкила, атома галогена, арилалкила, гидроксид, алкилокси, амино, моно- или диалкиламино, алкилтио, алкилоксиалкила, алкилтиоалкила, арила, пиридила или пиримидинила;

R^6 обозначает арил или Het;

R^7 обозначает атом водорода или атом галогена;

R^8 обозначает насыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 6 атомов углерода;

R^9 обозначает атом водорода или алкил;

R^{10} обозначает оксо и

X обозначает $-CH_2-$ или $-CO-$;

алкил обозначает насыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 6 атомов углерода; или обозначает циклический насыщенный углеводородный радикал, содержащий от 3 до 6 атомов углерода; или обозначает циклический насыщенный углеводородный радикал, содержащий от 3 до 6 атомов углерода, который присоединен к насыщенному углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащему от 1 до 6 атомов углерода; где каждый атом углерода алкильной группы необязательно может быть замещен циано, гидроксид, алкилокси или оксо;

арил обозначает гомоцикл, выбранный из фенила, нафтила, аценафтила или тетрагидронафтила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, при этом каждый заместитель независимо выбран из гидроксид, атома галогена, циано, нитро, амино, моно- или диалкиламино, алкила, галогеналкила, алкилокси, карбоксила, алкилоксикарбонила, аминокарбонила, морфолинила или моно- или диалкиламинокарбонила;

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

атом галогена выбран из атома фтора, хлора, брома или иода и

галогеналкил обозначает насыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, или циклический насыщенный углеводородный радикал, содержащий от 3 до 6 атомов углерода, или циклический насыщенный углеводородный радикал, содержащий от 3 до 6 атомов углерода, который присоединен к насыщенному углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащему от 1 до 6 атомов углерода; где один или несколько атомов углерода замещены одним или несколькими атомами галогена.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что

p равно 0 или 1;

R^1 обозначает атом галогена или алкил;

R^2 обозначает алкилокси или арил;

R^3 обозначает арил, арилалкил или Het-алкил;

q равно 1;

R^4 и R^5 , каждый независимо, обозначает алкил или же R^4 и R^5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют радикал 4-тиоморфолинил, пиперидинил или пиперазинил, замещенный алкилом или арилалкилом;

R^6 обозначает арил, необязательно замещенный атомом галогена, или же R^6 обозначает бензофуранил;

R^7 обозначает атом водорода;

R^8 обозначает насыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 4 атомов углерода.

3. Соединение по любому из пп.1 и 2, отличающееся тем, что

r равно 1;

Z обозначает радикал формулы (a);

R^1 обозначает атом брома или метил;

- R² обозначает метилокси или фенил;
 R³ обозначает фенил, необязательно замещенный метилоксигруппой, или бензил;
 q равно 1;
 R⁴ и R⁵, каждый, обозначает метил, этил или изопропил или же R⁴ и R⁵ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют радикал 4-тиоморфолинил, радикал пиперидинил, замещенный метилом в положении 4, или радикал пиперазинил, замещенный бензилом в положении 4;
 R⁶ обозначает фенил или бензофуранил и
 R⁷ обозначает атом водорода.
4. Соединение по п.2, отличающееся тем, что
 p равно 0 или 1;
 R¹ обозначает атом брома или метил;
 R² обозначает метилокси или фенил;
 R³ обозначает фенил, бензил или хинолин-5-илметил;
 q равно 1;
 R⁴ и R⁵, каждый, обозначает метил или же R⁴ и R⁵ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют радикал пиперазинил, замещенный метилом в положении 4;
 R⁶ обозначает фенил, необязательно замещенный атомом фтора в положении 2;
 R⁷ обозначает атом водорода;
 R⁸ обозначает этил.
5. Соединение по п.1, отличающееся тем, что указанное соединение выбрано из
 2-{бензил-[(6-метил-2-фенилхинолин-3-ил)фенилметил]амино}-N-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетамида;
 N-[(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)фенилметил]-N',N'-диметил-N-фенилэтан-1,2-диамина;
 N-бензил-N-[(6-бром-2-фенилхинолин-3-ил)фенилметил]-N',N'-диметилэтан-1,2-диамина;
 2-{бензил-[(6-метил-2-фенилхинолин-3-ил)фенилметил]амино}-1-(4-метилпиперазин-1-ил)этанона;
 2-{[(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)фенилметил]хинолин-5-илметиламино}-1-(4-метилпиперазин-1-ил)этанона;
 2-{бензил-[(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)фенилметил]амино}-1-(4-метилпиперазин-1-ил)этанона;
 N-бензил-N-[(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)-(2-фторфенил)метил]-N',N'-диметилэтан-1,2-диамина;
 этилового эфира {бензил-[(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)фенилметил]амино}уксусной кислоты и
 2-{бензил-[(6-метил-2-фенилхинолин-3-ил)фенилметил]амино}-1-пиперидин-1-илэтанона;
 их фармацевтически приемлемой кислотнo-аддитивной или основнo-аддитивной соли, их четвертичного амина, их стереохимически изомерной формы, их таутомерной формы или их N-оксидной формы.
6. Соединение по п.1, отличающееся тем, что указанное соединение выбрано из
 2-{бензил-[(6-метил-2-фенилхинолин-3-ил)фенилметил]амино}-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)этанона;
 N-[(6-бром-2-метоксихинолин-3-ил)фенилметил]-N-(2-метоксифенил)-N',N'-диметилэтан-1,2-диамина;
 2-{бензил-[(6-метил-2-фенилхинолин-3-ил)фенилметил]амино}-N,N-диметилацетамида;
 N-бензил-N-[(6-бром-2-фенилхинолин-3-ил)фенилметил]-N',N'-диметилэтан-1,2-диамина;
 2-{бензил-[(6-метил-2-фенилхинолин-3-ил)фенилметил]амино}-1-(4-метилпиперидин-1-ил)этанона;
 2-{бензил-[(6-метил-2-фенилхинолин-3-ил)фенилметил]амино}-N,N-диэтилацетамида;
 2-{бензил-[(6-бром-2-фенилхинолин-3-ил)фенилметил]амино}-N,N-диметилацетамида;
 2-{[бензофуран-2-ил-(2-фенилхинолин-3-ил)метил]бензиламино}-N-изопропил-N-метилацетамида;
 2-{бензил-[(6-метил-2-фенилхинолин-3-ил)фенилметил]амино}-1-тиоморфолин-4-илэтанона и
 2-{бензил-[(6-метил-2-фенилхинолин-3-ил)фенилметил]амино}-N-изопропил-N-метилацетамида;
 их фармацевтически приемлемой кислотнo-аддитивной или основнo-аддитивной соли, их четвертичного амина, их стереохимически изомерной формы, их таутомерной формы или их N-оксидной формы.
7. Применение соединения по любому из пп.1-6 в качестве лекарственного препарата.
8. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-6.
9. Применение соединения по любому из пп.1-6 для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения бактериальной инфекции.
10. Способ лечения пациента, страдающего от бактериальной инфекции или рискующего подвергнуться заражению бактериальной инфекцией, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-6.
11. Применение по п.9, где бактериальная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную стафилококками, энтерококками или стрептококками.
12. Применение по п.9, где бактериальная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную ус-

стойчивыми к действию метицилина *Staphylococcus aureus* (MRSA), устойчивыми к действию метицилина коагулаза-негативными стафилококками (MRCNS), устойчивыми к действию пеницилина *Streptococcus pneumoniae* или обладающими множественной лекарственной устойчивостью *Enterococcus faecium*.

13. Применение по п.9, где бактериальная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную *Staphylococcus aureus* (MRSA) или *Streptococcus pneumoniae*.

14. Применение по п.13, где бактериальная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную устойчивыми к действию метицилина *Staphylococcus aureus* (MRSA).

15. Применение соединения по любому из пп.1-6 для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения бактериальной инфекции, вызванной *Mycobacterium tuberculosis*.

