

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 043636

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.06.07

(21) Номер заявки
201490438

(22) Дата подачи заявки
2012.08.10

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(54) АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ 3,4-ДИГИДРО-1Н-[1,8]НАФТИРИДИНОНЫ,
ЗАМЕЩЕННЫЕ ЦИКЛОПЕНТА[с]ПИРРОЛОМ

(31) 11177119.2

(32) 2011.08.10

(33) EP

(43) 2014.06.30

(86) PCT/EP2012/065733

(87) WO 2013/021054 2013.02.14

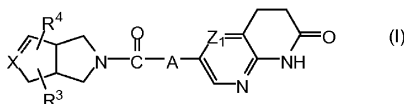
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЯНССЕН САЙЕНСИЗ АЙРЛЭНД
ЮСи (IE)

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

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

(74) Представитель:
Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Кузнецова Т.В.,
Соколов Р.А. (RU)

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



B1

043636

043636

B1

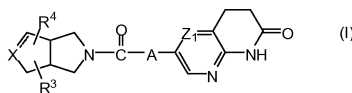
Изобретение относится к новым соединениям формулы (I), ингибирующим активность фермента FabI, которые поэтому являются полезными для лечения бактериальных инфекций. Оно также относится к фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, и химическим способам получения таких соединений.

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

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

Соединения, обладающие ингибирующим действием в отношении фермента FabI, раскрыты в публикациях WO-01/26652, WO-01/26654 и WO-01/27103. Замещенные соединения нафтиридины, обладающие ингибирующим действием в отношении FabI, раскрыты в публикациях WO-03/088897, WO-2007/043835 и WO-2008/098374. Международная патентная заявка WO 2007/053131 раскрывает различные соединения для предположительного применения в качестве ингибиторов FabI. Международная патентная заявка WO 2011/061214 также раскрывает различные соединения для предположительного применения в качестве ингибиторов FabI. Однако ни один из этих документов не раскрывает конденсированный бициклический фрагмент, который присоединен непосредственно к карбонильному фрагменту, находящемуся в положении α к алкену.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



где A представляет собой $-C\equiv C-$ или $\begin{matrix} R' \\ | \\ -C- \end{matrix}$ связь ----- представляет собой одинарную или двойную связь, X представляет собой углерод или азот, и, если X представляет собой азот, то связь ----- представляет собой одинарную связь;

Z₁ представляет собой CH или N;

R¹ является водородом, C₁₋₄алкилом или галогеном;

R² является водородом, C₁₋₄алкилом или галогеном;

R³ является водородом, C₁₋₆алкилом, гидроксилем или галогеном;

R⁴ является водородом; галогеном; C₁₋₆алкилом; C₂₋₆алкилилом; C₂₋₆алкинилом; C₁₋₆алкилокси;

C₁₋₄алкилоксикарбонилем; аминокарбонилем; моно- или ди(C₁₋₄алкил)аминокарбонилем; арилом; арилокси; арилкарбонилем; арилсульфонилем; гетероарилом; C₁₋₆алкилом, замещенным цианогруппой; C₁₋₆алкилом, замещенным арилом или арилокси группой; или C₁₋₆алкилом, замещенным гетероарилом; арил является фенилом; фенилом, замещенным одним, двумя или тремя заместителями, каждый из них в отдельности выбирается из галогена, гидроксила, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, полигалогенC₁₋₄алкила, полигалогенC₁₋₄алкокси, циано-, нитро- и аминогруппы; гетероарил является фуранилом, тиофенилом, пирролилом, пиразолилом, имидазолилом, изоксазолилом, тиазолилом, триазолилом, тетразолилом, изотиазолилом, тиадиазолилом, оксадиазолилом, пиридилином, пиридазинилом, пиримидинилом, пиразинилом, бензо[1,3]диоксолилом, бензофуранилом, бензотиазолилом, индолилом, 2,3-дигидро-1H-индолилом, тетрагидротиофенилом или хинолинилом, где каждый гетероарил может быть замещен одним или двумя заместителями, каждый из них в отдельности выбирается из галогена, цианогруппы, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкилкарбонила или фенила;

или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты.

Как использовано в предшествующих определениях

термин "галоген" является общим для атомов фтора, хлора, брома и йода;

C₁₋₄алкил обозначает углеводородные радикалы с прямой и разветвленной цепью, содержащие от 1 до 4 атомов углерода, такие как, например, метил, этил, пропил, бутил, 1-метилэтил, 2-метилпропил и т.п.;

C₁₋₆алкил включает C₁₋₄алкил и его более высокие гомологи, содержащие 5 или 6 атомов углерода, такие как, например, 2-метилбутил, пентил, гексил и т.п.;

полигалоген C_{1-4} алкил определен как полигалоген-замещенный C_{1-4} алкил (как определено здесь и выше), замещенный 2-6 атомами галогена, такие как дифторметил, трифторметил, трифторэтил и т.п.

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

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

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

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

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

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

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

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

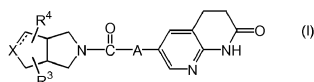
И наоборот, указанные солевые формы можно превратить путем обработки соответствующим основанием в свободную основную форму.

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

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

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

(i) Z_1 представляет собой CH_2 , и, следовательно, соединение формулы I представляет собой следующее:



где: (ii) если R^1 или R^2 представляют собой галоген, то они предпочтительно являются F или Cl;

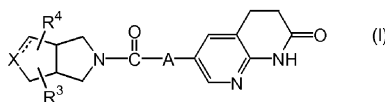
(iii) R^1 представляет собой водород или C_{1-4} алкил и/или

(iv) R^2 представляет собой водород или C_{1-4} алкил.

Предпочтительные соединения формулы (I) включают те, в которых А представляет собой двойную связь (а не тройную связь), то есть предпочтительно, чтобы А представляло собой

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

- a) R^1 и R^2 представляют собой водород; или
 - b) R^3 представляет собой водород; или
 - c) R^3 представляют собой водород, галоген или гидроксил; или
 - d) R^4 представляет собой водород или галоген; или
 - e) R^4 представляет собой арил; или
 - f) R^4 представляет собой C_{1-6} алкил; или
 - g) R^4 представляет собой арилокси или арилсульфонил; или
 - h) R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный арилом; или
 - i) R^4 представляет собой гетероарил; или
 - j) R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный гетероарилом; или
 - k) гетероарил представляет собой фуранил, тиофенил, пиразолил, изоксазолил, тиазолил, триазолил, тетразолил, тиadiaзолил, пиридинил или пиримидинил; или
 - l) X представляет собой углерод; или
 - m) X представляет собой азот, и связь представляет собой одинарную связь.
- Первая группа соединений является соединениями формулы (I)



где А представляет собой $-C\equiv C-$ или

связь представляет собой одинарную связь или двойную связь, X представляет собой углерод или азот, и, если X представляет собой азот, то связь представляет собой одинарную связь;

R^1 является водородом;

R^2 является водородом;

R^3 является водородом, гидроксильной группой или галогеном;

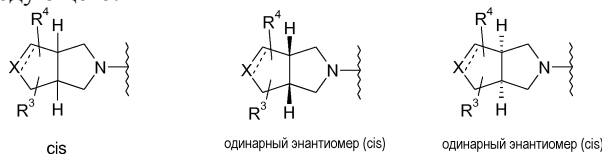
R^4 является водородом, галогеном; C_{1-6} алкилом; C_{1-6} алкилокси; C_{1-4} алкилоксикарбонил; аминокарбонил; моно- или ди(C_{1-4} алкил)аминокарбонил; арилом; арилокси; арилсульфонил; гетероарилом; C_{1-6} алкилом, замещенным цианогруппой; C_{1-6} алкилом, замещенным арилом; или C_{1-6} алкилом, замещенным гетероарилом; арил является фенилом; фенилом, замещенным одним заместителем, выбранным из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилокси и цианогруппой; гетероарил является фуранилом, тиофенилом, пиразолилом, изоксазолилом, тиазолилом, триазолилом, тетразолилом, тиadiaзолилом, пиридинилом или пиримидинилом; где каждый гетероарил может быть замещен одним заместителем, выбранным из галогена, цианогруппы, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилокси или C_{1-4} алкилкарбонила;

или их фармацевтически приемлемой солью присоединения кислоты.

Вторая группа соединений формулы (I) является теми соединениями формулы (I), где А представляет собой $-C\equiv C-$.

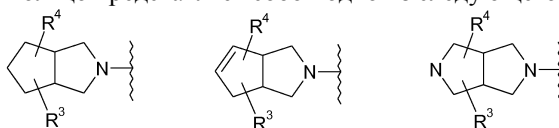
Третья группа соединений формулы (I) является теми соединениями формулы (I), где А представляет собой

Предпочтительные соединения формулы (I) включают те, в которых X-содержащее кольцо представляет собой одно из следующего:



то есть двойные циклы, содержащие цис-конфигурацию в точке соединения колец (транс-конфигурация вызовет напряжение в кольце), которые могут быть рацемическим или одним энантиомерами. Как объясняется здесь и далее, если абсолютная стереохимия одиночного энантиомера не известна/не была известна, хиральные углероды в точке соединения колец могут быть обозначены жирными или штриховыми линиями (а не в виде клина).

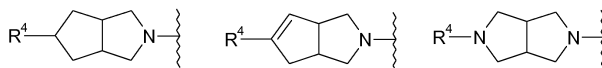
Более предпочтительные соединения формулы (I) включают те, в которых конденсированное бициклическое X-содержащее кольцо представляет собой одно из следующего:



где в вышеупомянутых конденсированных двойных циклах соединения могут быть рацемическим или одним энантиомером (если соответствующая симметрия отсутствует, и существование энантиомеров возможно), как описано здесь и выше. Предпочтительно в соединениях формулы (I):

- (i) присутствует по меньшей мере один заместитель R^3 или R^4 , который не является водородом;
- (ii) один из R^3 и R^4 (например, R^3) представляет собой водород, гидроксил или галоген (например, фтор), а другой из R^3 и R^4 (например, R^4) представляет собой заместитель, отличный от водорода;
- (iii) R^3 представляет собой водород, гидроксил или галоген (например, фтор) и более предпочтительно представляет собой водород (то есть R^3 в основном не присутствует);
- (iv) R^4 представляет собой заместитель, отличный от водорода (то есть присутствует заместитель R^4 , который не представляет собой водород);
- (v) R^4 представляет собой заместитель, отличный от водорода, который присоединен к X, в котором любое из указанного выше может быть взято вместе или в комбинации.

Например, (iii), (iv) и/или (v) могут быть взяты в комбинации, чтобы обеспечить особенно предпочтительные соединения формулы (I) ниже



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

- (i) необязательно замещенный арил;
- (ii) необязательно замещенный гетероарил
- (iii) C_{1-6} алкил, замещенный арилом или гетероарилом (последние из двух групп арила и гетероарила в свою очередь сами необязательно замещены, как определено в данном документе);
- (iv) арилокси (в котором арильный фрагмент необязательно замещен, как определено в данном документе);
- (v) арилсульфонил (в котором арильный фрагмент необязательно замещен, как определено в данном документе);
- (vi) C_{1-6} алкил, который является незамещенным (например, этил, метил, изопропил);
- (vii) ди(C_{1-4} алкил)аминокарбонил (например, $-C(O)N(CH_3)_2$);
- (viii) аминокарбонил ($-C(O)NH_2$);
- (ix) C_{1-4} алкилоксикарбонил (например, $-C(O)O-CH_2CH_3$);
- (x) галоген (например, фтор);
- (xi) C_{2-6} алкинил (например, $-C\equiv C$);
- (xii) C_{1-6} алкокси (например, $-OCH_3$).

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

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

В случае, где R^4 представляет собой приведенный выше (ii), гетероарильная группа является моноциклическим 5- или 6-членным кольцом, содержащим от одного до четырех гетероатомов, например, тиенил (например, 2- или 3-тиенил), пиридил (например, 4-пиридил или 3-пиридил), пиразолил (например, 5-пиразолил, 4-пиразолил или 1-пиразолил), фуранил (например, 2-или 3-фуранил), тиазолил (например, 2-тиазолил), изоксазолил (например, 4-изоксазолил), пирролил (например, 1-пирролил), триазолил (например, 1,2,3-триазол-1-ил, 1,2,3-триазол-2-ил или 1,2,4-триазол-2-ил), тиadiaзолил (например, 1,3,4-тиadiaзол-2-ил), пиримидинил (например, 5-пиримидинил), тетразолил (например, 1,2,3,4-тетразол-2-ил, 1,2,3,4-тетразол-1-ил), имидазолил (например, 2-имидазолил). Такие гетероарильные группы могут быть незамещенными или замещенными одним или двумя (например, двумя или предпочтительно одним) заместителем(ями), выбранными из галогена, цианогруппы, C_{1-4} алкила (например, C_{1-2} алкил), C_{1-4} алкилокси (например, C_{1-2} алкилокси) и C_{1-4} алкилкарбонила (например, C_{1-2} алкилкарбонил), например, $-OCH_3$, метил, галоген (например, хлор), цианогруппа и $-C(O)-CH_3$.

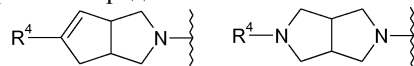
В случае, где R^4 представляет собой приведенный выше (iii), C_{1-6} алкильная группа является метилом, то есть $-CH_3$, замещенным арилом (например, фенилом, таким как незамещенный фенил) или гетероарилом (например, 5- или 6-членной моноциклической гетероарильной группой, содержащей один или

два (например, один) гетероатом(а), таким образом образуя, например, тиенильную группу, такую как 2-тиенильная группа; и такая гетероарильная группа предпочтительно является незамещенной).

В случае, где R^4 представляет собой приведенные выше (iv) или (v), арил предпочтительно является незамещенным фенилом, и, следовательно, группа R^4 является -О-фенилом или -S(O)₂-фенилом.

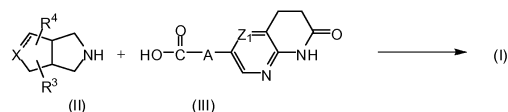
Более предпочтительно R^4 группа представляет собой приведенные выше (i) или (ii), то есть арил или гетероарил. Еще более предпочтительно R^4 группа представляет собой приведенный выше (i), особенно незамещенный фенил.

Наиболее предпочтительные соединения формулы (I) включают те, в которых X-содержащий конденсированный бициклический фрагмент представляет собой:



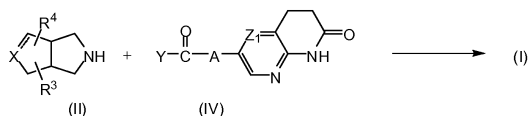
в котором R^4 является таким, как определено в данном документе. Могут быть полезными такие соединения, которые содержат либо $N(R^4)$ фрагмент, либо $C(R^4)$ фрагмент непосредственно рядом с двойной связью. Это происходит потому, что форма атома азота (например, являясь по своей природе более плоской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

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

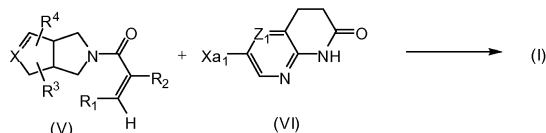


Может быть удобным активировать карбоновую кислоту формулы (III) путем добавления эффективного количества ускорителя реакции. Неограничивающие примеры таких ускорителей реакции включают карбонилдиимидазол, N,N'-дициклогексилкарбодиимид или 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид, гидроксibenзотриазол,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

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



Соединения формулы (I), в которых А представляет собой $-C(R^2)=C(R^1)-$, также могут быть получены реакцией промежуточного соединения формулы (V) с промежуточным соединением формулы (VI),

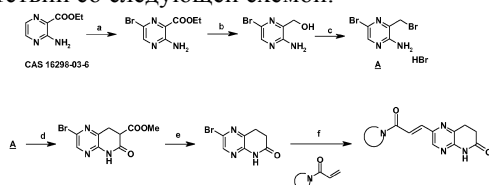


где X_{a1} представляет собой подходящую уходящую группу, такую как подходящая галогенидная группа (например, хлор-, йод- и особенно бром-), а другие обозначения, как определено здесь и выше, в подходящих условиях реакции, например, в условиях реакции сочетания в присутствии металлического катализатора, (например, реакция сочетания в присутствии драгоценного металла, где драгоценный металл является, например, на основе палладия), особенно в условиях реакции Хека с использованием предпочтительно катализатора на основе палладия, такой как ацетат палладия, тетра-кис(трифенилфосфин)палладий(0), бис-(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид, [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) дихлорид или подобные (предпочтительно, чтобы катализатором являл-

ся ацетат палладия), например, необязательно в присутствии подходящего растворителя (например, ацетонитрила или подобного ему), основания (например, аминного основания, такого как *N,N*-диизопропиламин или подобного ему) и лиганда (например, трифенилфосфина, три-*O*-толилфосфина или подобного им). Реакцию можно проводить в запаянной трубке и/или в микроволновой печи.

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

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



Условия:

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

Соединения формулы (I), полученные в описанных здесь и выше способах, могут быть синтезированы в форме рацемических смесей энантиомеров, которые можно отделить друг от друга, следуя известным из уровня техники процедурам разделения. Эти соединения формулы (I), которые получают в рацемической форме, могут быть переведены в соответствующие формы диастереомерной соли путем реакции с подходящей хиральной кислотой. Упомянутые формы диастереомерной соли затем разделяют, например, с помощью селективной или фракционной кристаллизации, а энантиомеры выделяют оттуда с помощью щелочи. Альтернативным образом для разделения энантиомерных форм соединений формулы (I) применяют жидкостную хроматографию с использованием хиральной неподвижной фазы. Указанные чистые стереохимические изомерные формы также можно получить из соответствующих чистых стереохимических изомерных форм подходящих исходных материалов при условии, что реакция протекает стереоспецифично. Если необходим определенный стереоизомер, предпочтительно, чтобы указанное соединение было синтезировано стереоспецифичными способами получения. В этих способах преимущественно используют энантиомерно чистые исходные материалы.

Соединения, описываемые в данном документе, являются ингибиторами фермента FabI, как проиллюстрировано примерами ниже (включая фармакологический пример 1). С учетом этих ингибирующих фермент FabI свойств соединения, описываемые в данном документе, полезны в лечении бактериальных инфекций.

Например, эти соединения полезны в лечении бактериальных инфекций, таких как, например, инфекции верхних дыхательных путей (например, отит среднего уха, бактериальный трахеит, острый эпиглоттит, тиреоидит), нижних дыхательных отделов (например, эмпиема, абсцесс легкого), кардиологические (например, инфекционный эндокардит), желудочно-кишечные (например, секреторная диарея, абсцесс селезенки, забрюшинный абсцесс), ЦНС (например, церебральный абсцесс), глаза (например, блефарит, конъюнктивит, кератит, эндофтальмит, пресептальный и орбитальный целлюлит, дакриоцистит), почек и мочевыводящих путей (например, эпидидимит, внутриваночечный и околопочечный абсцесс, синдром токсического шока), кожи (например, импетиго, фолликулит, кожные абсцессы, целлюлит, раневые инфекции, бактериальный миозит), а также костей и суставов (например, септический артрит, остеомиелит). Кроме того, соединения могут быть полезны в комбинации с известными антибиотиками.

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

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

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

У субъекта может быть бактериальная инфекция, вызванная

Bacillus anthracis, Citrobacter sp., Escherichia coli, Francisella tularensis, Haemophilus influenza, Listeria monocytogenes, Moraxella catarrhalis, Mycobacterium tuberculosis, Neisseria meningitidis, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Salmonella sp., Serratia sp., Shigella sp., Stenotrophomonas maltophilia, Staphylococcus aureus или *Staphylococcus epidermidis*.

Предпочтительно субъекту проводят лечение (профилактическое или терапевтическое), направленное против бактериальной инфекции, вызванной бактерией, которая экспрессирует фермент FabI.

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

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

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

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

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

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

Особенно удобным является составление фармацевтических композиций данного изобретения в стандартной лекарственной форме для простоты введения и единообразия дозировки. "Стандартная лекарственная форма", как используется в данном документе, относится к физически дискретным единицам, пригодным в качестве стандартных доз, каждая единица содержит предварительно определенное количество активного ингредиента, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, совместно с требуемым фармацевтическим носителем. Примерами таких стандартных лекарственных форм являются таблетки (в том числе делимые таблетки или таблетки, покрытые оболочкой), капсулы, пилюли, пакеты с порошкообразным продуктом, пластинки, растворы для инъекций или суспензии, чайные ложки с верхом, столовые ложки с верхом и т.п., а также их выделенные кратные количества.

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

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

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

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

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

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

Специалисты в лечении бактериальных заболеваний, связанных с ингибированием фермента FabI, могут легко определить терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) из результатов

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

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

Соединения формулы (I) могут обладать преимуществом в том, что они могут быть более действенными, менее токсичными, действующими более длительное время, более сильными, давать меньше побочных эффектов, легче всасываться и/или иметь улучшенную фармакокинетическую кривую (например, иметь более высокую биологическую доступность и/или более низкий клиренс), и/или обладать полезными фармакологическими, физическими или химическими свойствами по сравнению с соединениями, известными в данном уровне техники, как при применении в вышеперечисленных случаях, так и в других случаях. Соединения также могут демонстрировать такие преимущества ввиду наличия NR^4 фрагмента или CR^4 фрагмента, который находится непосредственно рядом с двойной связью в X-содержащем кольце.

Например, соединения формулы (I) могут обладать преимуществом в том, что они имеют хорошую или улучшенную термодинамическую стабильность (например, по сравнению с соединениями, известными в уровне техники; и, например, как определено с помощью известного способа и/или описанного здесь способа). Соединения формулы (I) могут также обладать преимуществом в том, что они имеют широкий спектр действия по сравнению с антибактериальными средствами (например, более широкий спектр антибактериального действия по сравнению с соединениями, известными в уровне техники; и, например, как определено известными испытаниями и/или описанными здесь испытаниями). Соединения формулы (I) могут также обладать преимуществом в том, что они имеют хорошие или улучшенные фармакокинетики *in vivo* и биодоступность при пероральном приеме. Они могут также обладать преимуществом в том, что они имеют хорошую или улучшенную *in vivo* эффективность. Например, соединения данного изобретения могут быть приспособлены для внутривенного состава/дозирования и, следовательно, могут демонстрировать улучшенную *in vivo* эффективность при внутривенном введении. Соединения также могут демонстрировать такие преимущества ввиду наличия NR^4 фрагмента или CR^4 фрагмента, который находится непосредственно рядом с двойной связью в X-содержащем кольце.

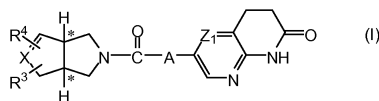
Экспериментальная часть.

Аббревиатуры.

"DMF" определяется как N,N-диметилформамид, "DCM" или " CH_2Cl_2 " определяется как дихлорметан, "MeOH" определяется как метанол, "EtOH" определяется как этанол, " $MgSO_4$ " определяется как сульфат магния и "THF" определяется как тетрагидрофуран, "AcOEt" или "EtOAc" определяется как этилацетат, "DIPEA" определяется как диизопропилэтиламин, "EDCI" определяется как N'-(этилкарбонимидоил)-N,N-диметил-1,3-пропандиамин моногидрохлорид, "HOBT" определяется как 1-гидрокси-1H-бензотриазол, "DIPA" определяется как диизопропиламин, " K_2CO_3 " определяется как карбонат калия, "TFA" определяется как трифторуксусная кислота, " NH_4OH " определяется как гидроксид аммония, " $NaHCO_3$ " определяется как гидрокарбонат натрия, " Et_2O " определяется как диэтиловый эфир, " Na_2SO_4 " определяется как сульфат натрия, " CH_3CN " определяется как ацетонитрил, "NaOH" определяется как гидроксид натрия, "n-BuLi" определяется как n-бутиллитий, "i-PrOH" определяется как изопропанол, " $Pd(OAc)_2$ " определяется как ацетат палладия, "DMA" определяется как диметилацетамид, " Et_3N " определяется как триэтиламин.

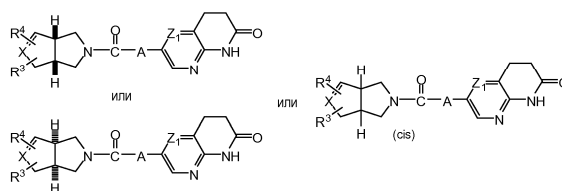
Стереохимическое представление.

Соединения формулы (I) имеют по меньшей мере два асимметричных атома углерода, как показано ниже, где асимметричные атомы углерода идентифицируются по обозначению*:



Из-за напряжения в кольце в системе из двух кольцообразных пятичленных колец можно получить только "цис" формы, но не "транс" формы.

Соединения формулы (I), где система из двух кольцообразных пятичленных колец имеет цис-конфигурацию

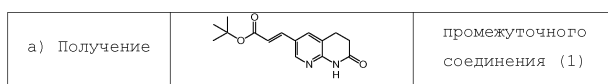


Каждое из описанных выше "цис" соединений состоит из рацемической смеси двух энантиомеров, а обозначенные жирным связи или штриховые связи использовались для обозначения этих соответствующих стереохимических конфигураций.

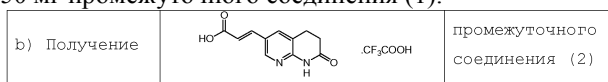
В случае, когда такое "цис" соединение разделяется на два отдельных энантиомера, то стереохимическая конфигурация одного из этих энантиомеров обозначается как R* или S*, что указывает на относительную стереохимию. Соответственно один энантиомер, обозначенный как (R*,S*), может иметь либо абсолютную (R,S) конфигурацию, либо (с,R) конфигурацию. Если абсолютная стереохимия определенного хирального атома углерода в одном энантиомере известна, обозначенные жирным и штрихами связи были заменены на клинообразные связи для указания на то, что соединение является одним энантиомером, имеющим известную абсолютную стереохимию.

А. Синтез промежуточных соединений.

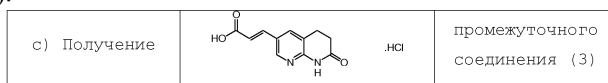
Пример А.1.



Раствор 6-бром-3,4-дигидро-1Н-[1,8]нафтиридин-2-она (1,0 г, 4,4 ммоль), трет-бутилакрилата (2,56 мл, 17,62 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (1,46 мл, 8,81 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) и DMF (7 мл) перемешивали и дегазировали, используя газ азот в течение 10 мин. Добавили три-о-толилфосфин (0,27 г, 0,88 ммоль) и ацетат палладия (II) (47% в пересчете на Pd) (0,099 г, 0,44 моль) и полученную смесь обрабатывали в микроволновой печи (1600 Вт, 180°C, 35 мин). Реакционную смесь выпаривали до сухого состояния, растворяли в смеси DCM/метанол (8/2) (50 мл), фильтровали через тонкую подушку из целита и промывали дихлорметаном. Органический слой промывали водой, сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток растворяли в холодном этаноле (10 мл) и перемешивали при 5°C в течение 5 мин, осадок отфильтровывали, промывали холодным этанолом (3 мл) и сушили под вакуумом с получением 950 мг промежуточного соединения (1).

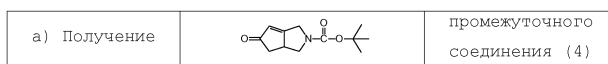


Промежуточное соединение (1) (4,1 г, 14,95 ммоль) растворяли в смеси трифторуксусной кислоты (23,2 мл) в DCM (41 мл). Реакционный состав перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растирали с диэтиловым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

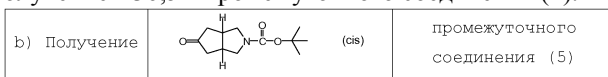


Промежуточное соединение (2) перетирали в течение ночи в смеси HCl в диоксане (4 М, 48 мл), твердое вещество отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром и сушили под вакуумом с получением 3,9 г промежуточного соединения (3).

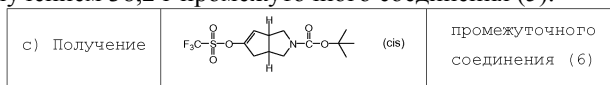
Пример А.2.



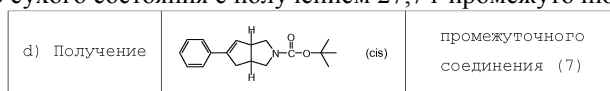
Раствор трет-бутилового эфира аллил-проп-2-инил-карбамовой кислоты (CAS 147528-20-9, 45 г, 0,23 моль), карбонила кобальта (17,5 г, 46,1 ммоль) и 1,1,3,3-тетраметил-2-тиомочевины (36,6 г, 0,277 ммоль) в толуоле (1,8 л) перемешивали и нагревали при 70°C в течение 5 ч в автоклаве под давлением CO (2-3 бар). Полученную смесь фильтровали через тонкую подушку из целита и выпаривали до сухого состояния. Остаток растворяли в DCM и фильтровали через тонкую подушку из целита для получения прозрачного раствора. Его выпаривали до сухого состояния с получением 85,7 г неочищенного остатка. Его очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии на (силикагель 20-45 мкм, 1000 г, подвижная фаза (градиент DCM/AcOEt от 95/5 до 80/20). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 36,5 г промежуточного соединения (4).



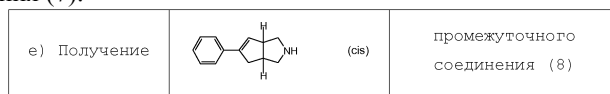
Смесь промежуточного соединения (4) (37,6 г, 0,168 моль) и 10% палладия на угле (7,5 г) в этилацетате (750 мл) гидрогенизировали при комнатной температуре в течение 30 мин при давлении 3 бар в реакторе закрытого типа. Полученную смесь фильтровали через тонкую подушку из целита и выпаривали до сухого состояния с получением 38,2 г промежуточного соединения (5).



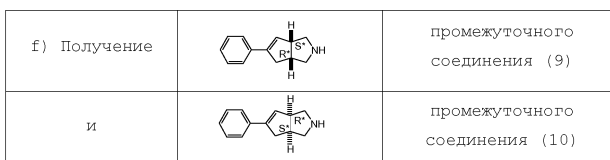
N-BuLi 1,6 M в гексане (64 мл, 0,102 моль) добавили по каплям при -20°C , в атмосфере N_2 , к раствору диизопропиламина (14,3 мл, 0,102 моль) в сухом THF (140 мл), затем смесь перемешивали при -20°C в течение 20 мин. Затем добавляли раствор промежуточного соединения (5) (19,1 г, 84,8 ммоль) в сухом THF (190 мл) при -78°C и перемешивали полученную смесь в течение 1 ч при -78°C . Добавляли раствор N-фенил-трифторметана сульфонида (36,4 г, 0,102 моль) в сухом THF (110 мл) при -78°C , затем смеси дали согреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь выпаривали до сухого состояния. Остаток растворяли в DCM, промывали водным раствором NaHCO_3 , сушили (MgSO_4) и выпаривали до сухого состояния с получением 27,7 г промежуточного соединения (6).



Раствор промежуточного соединения (6) (9,3 г, 26,0 ммоль) и фенилборной кислоты (3,81 г, 31,2 ммоль) в растворе 2 M карбоната калия (26 мл) и диметилового эфира этиленгликоля (93 мл) продували N_2 в течение 10 мин, затем добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (3,0 г, 2,6 ммоль). Реактор закрытого типа нагревали при 80°C , используя микроволновую печь с одной многорежимной камерой системы SEM Mars с мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 30 мин. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и EtOAc, органический слой отделяли, промывали водой, а затем соляным раствором, сушили (MgSO_4) и выпаривали до сухого состояния. Очистку остатка проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (330 г, 15-40 мкм, гептан/EtOAc от 100/0 до 80/20). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 4,3 г промежуточного соединения (7).



Трифторуксусную кислоту (44 мл) по каплям добавляли к раствору промежуточного соединения (7) (14,5 г, 50,8 ммоль) в CH_2Cl_2 (44 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем смесь охлаждали до 5°C . Медленно добавляли 3н. NaOH до получения щелочной среды, смесь дважды экстрагировали, используя CH_2Cl_2 . Объединенный органический слой промывали 3н. NaOH, а затем водой сушили над MgSO_4 и выпаривали с получением 8,8 г рацемического промежуточного соединения (8).



Промежуточное соединение (8) очищали и разделяли с помощью хиральной SFC на (CHIRALPAK AD-H 5 мкм 250×20 мм). Подвижная фаза (0,3% изопропиламин, 73% CO_2 , 27% iPrOH). Чистые фракции собирали и растворитель удаляли с получением 3,9 г промежуточного соединения (10) (R^*, S^*) ($[\alpha]_D^{20} = -53,19^{\circ}$ (589 нм, конц-я 0,3365 вес./об.%, DMF, 20°C)) и 4 г промежуточного соединения (9) (S^*, R^*) ($[\alpha]_D^{20} = +38,6^{\circ}$ (589 нм, конц-я 0,285 вес./об.%, DMF, 20°C)).

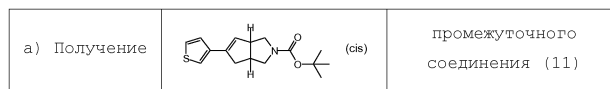
Промежуточное соединение (9).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.) 7,43 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,32 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,20-7,26 (м, 1H), 6,07 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 3,30-3,39 (м, 1H), 2,77-2,94 (м, 4H), 2,66 (дд, $J=3,0, 11,1$ Гц, 1H), 2,58 (дд, $J=3,0, 11,1$ Гц, 1H), 2,46 (д, $J=15,7$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение (10).

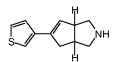
^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.) 7,43 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,32 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,20-7,26 (м, 1H), 6,07 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 3,30-3,39 (м, 1H), 2,77-2,94 (м, 4H), 2,66 (дд, $J=3,0, 11,1$ Гц, 1H), 2,58 (дд, $J=3,0, 11,1$ Гц, 1H), 2,46 (д, $J=15,7$ Гц, 1H).

Пример А.3.

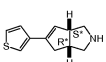
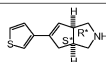


Раствор промежуточного соединения (6) (44,4 г, 111,82 ммоль) и 3-тиофенилборной кислоты (17,17 г, 134,19 ммоль) в растворе 2 M карбоната калия (112 мл) и диметилового эфира этиленгликоля

(444 мл) в открытой емкости продували N_2 в течение 10 мин, затем добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (12,92 г, 223,65 ммоль). Раствор нагревали при $78^\circ C$, используя микроволновую печь с одной многорежимной камерой системы SEM Mars с мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и EtOAc. Полученную смесь фильтровали через подушку из целита. Органический слой отделяли, промывали водой, затем соляным раствором, сушили над $MgSO_4$ и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии на (силикагель 20-45 мкм, 1000 г, подвижная фаза (80% гептана, 20% AcOEt)). Очищенные фракции собирали и концентрировали с получением 16 г промежуточного соединения (11).

b) Получение	 (cis)	промежуточного соединения (12)
--------------	---	--------------------------------

Трифторуксусную кислоту (14,37 мл, 186,47 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (11) (5,72 г, 18,65 ммоль) в CH_2Cl_2 (57 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. K_2CO_3 (10% водный раствор, 50 мл), а затем твердый K_2CO_3 добавляли при $0^\circ C$ для подщелачивания раствора. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили ($MgSO_4$) и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии на (силикагель 20-45 мкм, 1000 г, подвижная фаза (1% NH_4OH , 93% DCM, 7% MeOH)). Очищенные фракции собирали и концентрировали с получением 12 г промежуточного соединения (12).

с) Получение		промежуточного соединения (13)
и		промежуточного соединения (14)

Промежуточное соединение (12) очищали и разделяли с помощью хиральной SFC на (CHIRALPAK AD-H 5 мкм 250×20 мм). Подвижная фаза (0,3% изопропиламин, 80% CO_2 , 20% метанол). Чистые фракции собирали и растворитель удаляли с получением 5,8 г промежуточного соединения (14) (R^*, S^*) ($[\alpha]_D^{20} = -12,4^\circ$ (589 нм, конц-я 0,5 вес./об.%, DCM, $20^\circ C$)) и 5,6 г промежуточного соединения (13) (S^*, R^*) ($[\alpha]_D^{20} = +9,43^\circ$ (589 нм, конц-я 0,35 вес./об.%, DCM, $20^\circ C$)).

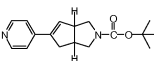
Промежуточное соединение (13).

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ (м.д.) 7,49 (дд, $J=2,5, 5,0$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 5,88 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 3,28-3,33 (уш.с, 1H), 2,75-2,87 (м, 4H), 2,61 (дд, $J=2,8, 10,7$ Гц, 1H), 2,54 (дд, $J=3,3, 10,9$ Гц, 1H), 2,40-2,15(м, 2H).

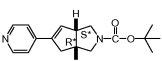
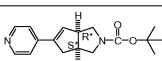
Промежуточное соединение (14).

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ (м.д.) 7,49 (дд, $J=2,5, 5,0$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 5,88 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 3,28-3,33 (уш.с, 1H), 2,75-2,87 (м, 4H), 2,61 (дд, $J=2,8, 10,7$ Гц, 1H), 2,54 (дд, $J=3,3, 10,9$ Гц, 1H), 2,40-2,15 (м, 2H).

Пример А.4.

a) Получение	 (cis)	промежуточного соединения (15)
--------------	---	--------------------------------

Раствор промежуточного соединения (6) (108 г, 0,302 моль) и пиридин-4-борной кислоты (49,5 г, 0,363 моль) в 2 М водном карбонате калия (302 мл, 0,604 моль) и диметилового эфира этиленгликоля (1,1 л) продували, используя N_2 , в течение 5 мин, затем добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (34,9 г, 0,030 моль), смесь нагревали при $78^\circ C$, используя многорежимную микроволновую печь (SEM Mars 5) с мощностью в диапазоне от 0 до 800 Вт в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры, добавляли EtOAc, органический слой отделяли, промывали водой, а затем соляным раствором сушили над $MgSO_4$ и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии на (силикагель 15-40 мкм, 300 г, подвижная фаза (0,1% NH_4OH , 97% DCM, 3% iPrOH)). Очищенные фракции собирали и растворитель удаляли с получением 47,6 г промежуточного соединения 15.

b) Получение		промежуточного соединения (17)
и		промежуточного соединения (18)

Промежуточное соединение (16) очищали и выделяли с помощью хроматографии на Chiralpak AD (20 мкм, 2000 г, 110 мм) с объемной скоростью потока 750 мл/мин. Подвижная фаза представляла собой 100% метанол. Чистые фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 18,7 г промежуточного соединения (18) (R^*, S^*) ($[\alpha]_D^{20} = +55,75^\circ$ (589 нм, конц-я 0,339 вес./об.%, DMF, $20^\circ C$)) и 20,7 г промежуточного соединения (17) (S^*, R^*) ($[\alpha]_D^{20} = -68,38^\circ$ (589 нм, конц-я 0,253 вес./об.%, DMF, $20^\circ C$)).

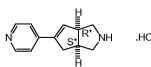
Промежуточное соединение (17).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.д.) 8,52 (д, J=6,0 Гц, 2H), 7,41 (д, J=6,0 Гц, 2H), 6,50 (с, 1H), 3,36-3,61 (м, 4H), 2,81-3,02 (м, 3H), 2,61-2,53 (м, 1H), 1,36 (с, 9H).

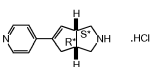
Промежуточное соединение (18).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.д.) 8,52 (д, J=6,0 Гц, 2H), 7,41 (д, J=6,0 Гц, 2H), 6,50 (с, 1H), 3,36-3,61 (м, 4H), 2,81-3,02 (м, 3H), 2,61-2,53 (м, 1H), 1,36 (с, 9H).

Пример А.5

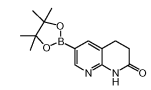
Получение		промежуточного соединения (19)
-----------	---	--------------------------------

Промежуточное соединение (18) (24,8 г, 86,6 ммоль) добавляли к HCl диоксане (4 М, 108 мл) при 5°C, затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин. Полученный осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром и сушили под вакуумом при 70°C с получением 21,1 г промежуточного соединения (19).

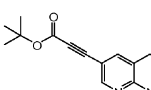
Получение		промежуточного соединения (20)
-----------	---	--------------------------------

Промежуточное соединение (20) получали аналогично, начиная с промежуточного соединения (17).

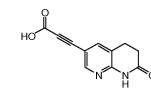
Пример А-6.

а) Получение		промежуточного соединения (21)
--------------	---	--------------------------------

Реакцию проводили на 4-х партиях по 0,5 г каждая 6-бром-3,4-дигидро-1H-[1,8]нафтиридин-2-она. Раствор 6-бром-3,4-дигидро-1H-[1,8]нафтиридин-2-она (0,5 г, 2,20 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (0,67 г, 2,64 ммоль) и ацетата калия (0,648 г, 6,61 ммоль) в DMF (5 мл), и CH₃CN (10 мл) перемешивали и дегазировали, используя азот, в течение 10 мин. Добавляли 1,1'-бис-(дифенилфосфин)ферроцендихлорпалладий (II) (0,161 г, 0,22 ммоль) и нагревали при 120°C, используя микроволновую печь (Biotage initiator 60) с мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 40 мин. Смесь выпаривали до сухого состояния, остаток растворяли в DCM и воде, фильтровали через тонкую подушку из целита. Органический слой фильтрата отделяли, промывали водой, сушили (MgSO₄) и выпаривали до сухого состояния. Остаток растворяли в EtOH, отфильтровывали и сушили с получением 0,36 г промежуточного соединения (21).

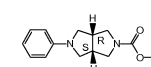
б) Получение		промежуточного соединения (22)
--------------	---	--------------------------------

Промежуточное соединение (21) (1,0 г, 3,65 ммоль), трет-бутилпропионат (0,426 мл, 3,04 ммоль), оксид серебра(I) (1,06 г, 4,56 ммоль) и K₂CO₃ (0,84 г, 6,08 ммоль) в CH₃CN (10 мл) и DMF (5 мл) продували газом N₂, затем добавляли ацетат палладия(II) (47% Pd) (0,034 г, 0,152 ммоль) и смесь нагревали при 100°C, используя однорежимную микроволновую печь (Biotage initiator 60) с мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 20 мин. Добавляли воду и EtOAc, смесь фильтровали через тонкую подушку из целита, органический слой отделяли, промывали водой, а затем соляным раствором сушили (MgSO₄) и выпаривали до сухого состояния. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, картридж 30 г, от CH₂Cl₂ до CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 98,5/1,5/0,1). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 0,037 г промежуточного соединения (22).

с) Получение		промежуточного соединения (23)
--------------	---	--------------------------------

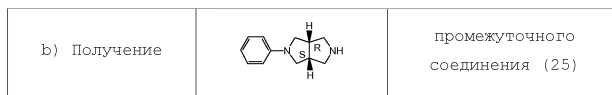
Промежуточное соединение (22) (0,053 г, 0,195 ммоль) растворяли в растворе TFA/DCM (0,37 мл/0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром, отфильтровывали и сушили под вакуумом (80°C) с получением 0,032 г промежуточного соединения (23).

Пример А.7

а) Получение		промежуточного соединения (24)
--------------	---	--------------------------------

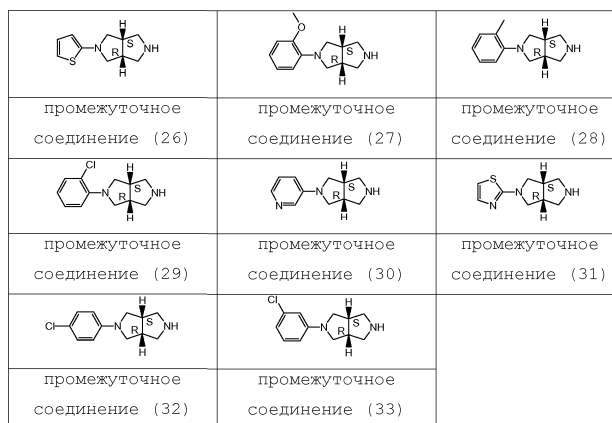
Условия микроволновой обработки: Biotage, 90°C, 25 мин, медленно после 30 с предварительного

перемешивания. Раствор бромбензола (0,228 мл, 2,64 ммоль), цис-2-трет-бутилокси-карбонил-гексагидропирроло[3.4]пиррола (0,6 г, 2,82 ммоль) и трет-бутоксид натрия (0,624 г, 6,5 ммоль) в толуоле (хорошо осушенном с помощью молекулярных сит) (15 мл) перемешивали и дегазировали, используя азот, в течение 10 мин. Добавляли трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,198 г, 0,216 ммоль) и 2-(ди-трет-бутилфосфино)бифенил (0,065 г, 0,216 ммоль) и полученную смесь повторно облучали, следуя условиям микроволновой обработки, описанным выше. Добавляли воду и этилацетат, а органический слой отделяли, и затем высушивали ($MgSO_4$), отфильтровывали и концентрировали. Очистку полученного остатка проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 40 г, гептан/ $EtOAc$ 80/20). Очищенные фракции собирали и концентрировали с получением промежуточного соединения (24).

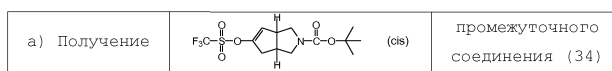


TFA (4,54 мл, 58,95 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (24) (1,7 г, 5,9 ммоль) в DCM (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, добавляли воду и DCM, K_2CO_3 (10%-ный водный раствор) добавляли для подщелачивания, и органический слой отделяли, промывали водой, сушили ($MgSO_4$) и выпаривали до сухого состояния с получением промежуточного соединения (25) в виде масла.

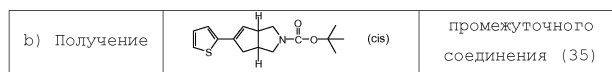
Следующие соединения были получены с использованием такой же процедуры, как и в примере А.7, где бромбензол был заменен на 2-бромтиофен, 2-броманизол, 2-бром-1-метилбензол, 2-бром-1-хлорбензол, 3-бромпиридин, 2-бромтиазол, 4-бром-1-хлорбензол или 3-бром-1-хлорбензол соответственно.



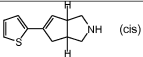
Пример А.



Реакцию проводили в атмосфере N_2 . $n-BuLi$ (1,6 М в гексане) (3,33 мл, 5,33 ммоль) добавляли по каплям при $-20^\circ C$ к раствору DIPA (0,749 мл, 5,33 ммоль) в THF (8 мл), затем смесь перемешивали при $-20^\circ C$ в течение 20 мин. Затем добавляли раствор промежуточного соединения (4) (1,0 г, 4,44 ммоль) в THF (10 мл) при $-78^\circ C$ и перемешивали полученную смесь в течение 30 мин при $-78^\circ C$. Добавляли раствор N-фенилтрифторметана-метансульфонимида (1,4 г, 4,88 ммоль) в THF (6 мл) при $-78^\circ C$, затем смеси дали согреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (40 г, 15-40 мкм, гептан/ $EtOAc$ 70/30). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния, получая промежуточное соединение (34).



Реакция в атмосфере азота. Условия микроволновой обработки: Biotage initiator 60, $80^\circ C$, 20 мин. Раствор промежуточного соединения (34) (0,42 г, 0,881 ммоль) и тиофен-2-борной кислоты (0,135 г, 1,06 ммоль) в K_2CO_3 (2 М, 0,88 мл) и диметилвом эфире этиленгликоля (4 мл) продували N_2 в течение 10 мин, затем добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,102 г, 0,088 ммоль). Смесь подвергали воздействию излучения в описанных выше условиях микроволновой обработки, охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и $EtOAc$, органический слой отделяли, промывали водой, а затем соляным раствором сушили ($MgSO_4$) и выпаривали до сухого состояния. Очистку полученного остатка проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (10 г, 15-40 мкм, гептан 100 до гептан/ $EtOAc$ 80/20). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением промежуточного соединения (35).

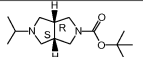
с) Получение	 (cis)	промежуточного соединения (36)
--------------	---	--------------------------------

Смесь промежуточного соединения (35) (0,226 г, 0,776 ммоль) в TFA (0,7 мл) и DCM (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем реакционную смесь выливали в K_2CO_3 (10%-ный водный раствор) и экстрагировали, используя DCM. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили ($MgSO_4$) и выпаривали до сухого состояния, получая промежуточное соединение (36).

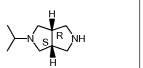
Следующие соединения были получены с использованием такой же процедуры, как и в примере А.8b/А.8с, где тиофен-2-борная кислота была заменена на 2-метоксифенил-борную кислоту или муравьиную кислоту соответственно.

 (cis)	 (cis)
промежуточное соединение (42)	промежуточное соединение (43)

Пример А.9.

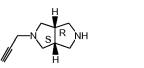
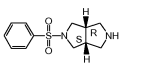
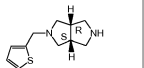
а) Получение	 (cis)	промежуточного соединения (37)
--------------	---	--------------------------------

Условия микроволновой обработки: Biotage 60, 120°C, 30 мин. Смесь цис-2-трет-бутилоксикарбонил-гексагидропирроло[3,4]пиррола (0,027 г, 0,13 ммоль), 2-бромпропана (0,018 мл, 0,19 ммоль) и триэтиламина (0,088 мл, 0,64 ммоль) в DMF (0,2 мл) подвергали воздействию излучения в описанных выше условиях микроволновой обработки. Добавляли воду и EtOAc, органический слой отделяли, водный слой дважды экстрагировали, используя EtOAc, объединенную органическую фазу промывали водой и соляным раствором, сушили ($MgSO_4$) и выпаривали до сухого состояния, получая промежуточное соединение (37).

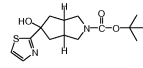
б) Получение	 (cis)	промежуточного соединения (38)
--------------	---	--------------------------------

TFA (0,62 г, 8,02 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (37) (0,204 г, 0,8 ммоль) в DCM (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, добавляли воду и DCM, 10%-ный K_2CO_3 добавляли для подщелачивания, твердый NaCl добавляли до насыщения, и органический слой отделяли, промывали водой, сушили ($MgSO_4$) и выпаривали до сухого состояния с получением промежуточного соединения (38) в виде масла.

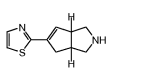
Следующие соединения были получены с использованием такой же процедуры, как и в примере А.9, где 2-бромпропан был заменен на пропаргил бромид, бензилсульфонил хлорид или метансульфонат соответственно.

 (cis)	 (cis)	 (cis)
промежуточное соединение (39)	промежуточное соединение (40)	промежуточное соединение (41)

Пример А.10.

а) Получение	 (cis)	промежуточного соединения (44)
--------------	---	--------------------------------

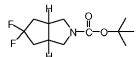
Реакция в атмосфере N_2 . BuLi (1,6 М в гексане) (4,8 мл, 7,70 ммоль) добавляли по каплям при -78°C к раствору тиазола (0,5 мл, 7,05 ммоль) в Et_2O (5 мл), затем смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли раствор промежуточного соединения (5) (1,44 г, 6,41 ммоль) в Et_2O (7 мл), затем смесь перемешивали и давали нагреться до комнатной температуры в течение 2 ч. Добавляли воду и EtOAc, органический слой отделяли, промывали водой, затем соляным раствором, сушили над $MgSO_4$ и выпаривали до сухого состояния. Очистку полученного остатка проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (50 г, 15-40 мкм, гептан/EtOAc 80/20 до гептан/EtOAc 50/50). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением промежуточного соединения (44).

б) Получение	 (cis)	промежуточного соединения (45)
--------------	---	--------------------------------


Смесь промежуточного соединения (44) (1,05 г, 3,38 ммоль) в HCl (37% в H_2O) (7 мл) в запаянной трубке нагревали при 140°C, используя микроволновую печь (Biotage Initiator EXP 60) с мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в K_2CO_3 (10%-ный водный раствор), органический слой отделяли, сушили ($MgSO_4$) и выпаривали до сухого состояния с получением 0,23 г остатка (1). Водный слой выпаривали до сухого состояния, твердое вещество суспендировали в DCM и перемешивали в течение 10 мин. Суспензию фильтровали и фильтрат выпаривали до сухого состояния с получением 0,29 г остатка (2). Остатки (1) и (2) объединяли для очистки, которую проводили с

помощью флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 30 г, от CH₂Cl₂ до CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 90/10/1). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 0,41 г промежуточного соединения (45).

Пример А.11.

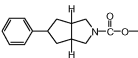
a) Получение		(cis)	промежуточного соединения (46)
--------------	---	-------	--------------------------------

Трифторид диэтиламиносеры (1,24 мл, 10,12 ммоль) по каплям добавляли к раствору промежуточного соединения (5) (0,570 г, 2,53 ммоль) в DCM (6 мл), охлаждали на ледяной бане при 5°C, смесь перемешивали в течение 1 ч при 5°C, а затем в течение ночи при комнатной температуре. Смесь охлаждали при 0°C и добавляли насыщенный NaHCO₃. Органический слой экстрагировали, используя CH₂Cl₂, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения (46).


b) Получение		(cis)	промежуточного соединения (47)
--------------	---	-------	--------------------------------

TFA (0,39 г, 5,12 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (46) (0,146 г, 0,51 ммоль) в DCM (1,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, добавляли воду и DCM, K₂CO₃ (10%-ный водный раствор) добавляли для подщелачивания, и органический слой отделяли, промывали водой, сушили (MgSO₄) и выпаривали до сухого состояния с получением промежуточного соединения (47) в виде масла.

Пример А.12.

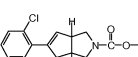
a) Получение		(cis)	промежуточного соединения (48)
--------------	---	-------	--------------------------------

Смесь промежуточного соединения (7) (0,3 г, 1,05 ммоль) и 10%-ного сухого Pd/C (0,06 г) в MeOH (15 мл) гидрогенизировали при комнатной температуре и атмосферном давлении в течение 2 ч. Полученную смесь фильтровали через тонкую подушку из целита, промывали, используя DCM, и фильтрат выпаривали до сухого состояния с получением промежуточного соединения (48).


b) Получение		(cis)	промежуточного соединения (49)
--------------	---	-------	--------------------------------

Смесь промежуточного соединения (48) (0,286 г, 0,995 ммоль) и TFA (0,9 мл) в DCM (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем реакционную смесь выливали в K₂CO₃ (10% водный раствор) и экстрагировали, используя DCM. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили (MgSO₄) и выпаривали до сухого состояния, получая промежуточное соединение (49).

Пример А.13.

a) Получение		(cis)	промежуточного соединения (50)
--------------	---	-------	--------------------------------

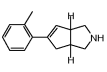
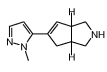
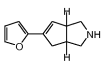
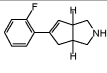
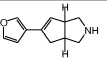
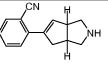
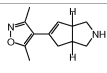
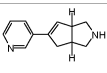
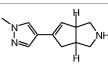
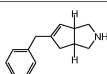
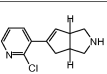
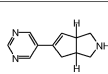
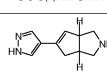
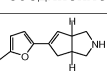
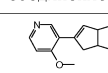
Реакция в атмосфере N₂. Условия микроволновой обработки: Biotage initiator 60, 80°C, 20 мин. Раствор промежуточного соединения (38) (0,45 г, 1,26 ммоль) и 2-хлорфенилборной кислоты (0,236 г, 1,51 ммоль) в K₂CO₃ (2 М, 1,26 мл) и диметилево эфире этиленгликоля (5 мл) продували N₂ в течение 10 мин, затем добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,146 г, 0,126 ммоль). Смесь подвергали воздействию излучения в описанных выше условиях обработки, охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и DCM, органический слой отделяли, промывали водой, сушили (MgSO₄) и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии на (силикагель 15 мкм, 150×30,0 мм). Подвижная фаза (100% DCM). Целевые фракции собирали и растворитель выпаривали с получением промежуточного соединения (50).

b) Получение		(cis)	промежуточного соединения (51)
--------------	---	-------	--------------------------------

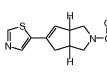
Смесь промежуточного соединения (50) (0,3 г, 0,938 ммоль) и TFA (0,9 мл) в DCM (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем реакционную смесь выливали в K₂CO₃ (10%-ный водный раствор) и экстрагировали, используя DCM. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили (MgSO₄) и выпаривали до сухого состояния, получая промежуточное соединение (51).

Следующие соединения были получены с использованием такой же процедуры, как и в примере А.13, где 2-хлорфенилборная кислота была заменена на 2-метилфенилборную кислоту, 1-метил-1H-пиразол-5-борный пинаколовый эфир, фуран-2-борную кислоту, 2-фторфенил-борную кислоту, фуран-3-борную кислоту, 2-цианфенилборную кислоту, 5-диметилизоксазол-4-борную кислоту, пиридин-3-борную кислоту, 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборан-2-ил)-1H-пиразол, бензилцинк бромид, 2-хлорпиридин-3-борную кислоту, пинаколат пиримидил-5-борной кислоты, пинаколовый эфир 1-ВОС-

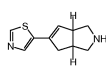
пиразол-4-борной кислоты, 5-метилфуран-2-борную кислоту или 4-метокси-3-пиридинилборную кислоту, соответственно.

	(cis)		(cis)		(cis)
промежуточное соединение (52)		промежуточное соединение (53)		промежуточное соединение (54)	
	(cis)		(cis)		(cis)
промежуточное соединение (55)		промежуточное соединение (56)		промежуточное соединение (57)	
	(cis)		(cis)		(cis)
промежуточное соединение (58)		промежуточное соединение (59)		промежуточное соединение (60)	
	(cis)		(cis)		(cis)
промежуточное соединение (61)		промежуточное соединение (62)		промежуточное соединение (63)	
	(cis)		(cis)		(cis)
промежуточное соединение (64)		промежуточное соединение (65)		промежуточное соединение (66)	

Пример А.14.

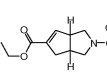
a) Получение		(cis)	промежуточного соединения (67)
--------------	--	-------	--------------------------------

Промежуточное соединение (34) (2,798 ммоль), палладий(II)ацетат (47% Pd) (0,14 ммоль), K_2CO_3 (4,198 ммоль), триметилуксусную кислоту (0,84 ммоль) и трициклогексилфосфония тетрафторборат (0,196 ммоль) продували N_2 в запаянной трубке. Добавляли тиазол (4,198 ммоль) и DMA (10 мл) и реакционную смесь нагревали при $100^\circ C$ в течение ночи. Добавляли воду и EtOAc, органический слой отделяли, промывали водой и соляным раствором, сушили над $MgSO_4$ и выпаривали до сухого состояния. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (картридж 30 г, 15-40 мкм, гептан/EtOAc 80/20 до гептан/EtOAc 60/40). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния, получая промежуточное соединение (67).

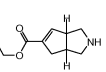
b) Получение		(cis)	промежуточного соединения (68)
--------------	---	-------	--------------------------------

Раствор промежуточного соединения (67) (0,24 г, 0,821 ммоль) в TFA (0,8 мл) и DCM (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем реакционную смесь выливали в K_2CO_3 (10%-ный водный раствор) и экстрагировали, используя DCM. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили ($MgSO_4$) и выпаривали до сухого состояния, получая 0,1 г промежуточного соединения (68).

Пример А.15.

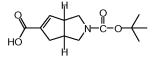
a) Получение		(cis)	промежуточного соединения (69)
--------------	---	-------	--------------------------------

$Pd(OAc)_2$ (1/3 мг, 0,0056 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (34) (0,1 г, 0,28 ммоль), 1,3-бис-(дифенилфосфин)пропана (4,6 мг, 0,011 ммоль) и ацетата калия (0,041 г, 0,42 ммоль) в EtOH (0,25 мл) и THF (2 мл) в атмосфере азота. Смесь перемешивали в атмосфере монооксида углерода под давлением 5 бар в течение 18 ч в автоклаве из нержавеющей стали с получением промежуточного соединения (69).

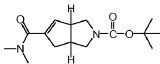
b) Получение		(cis)	промежуточного соединения (70)
--------------	---	-------	--------------------------------

Раствор промежуточного соединения (69) (0,2 г, 0,711 ммоль) в HCl (4 М в диоксане) (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем выпаривали до сухого состояния, получая 0,13 г промежуточного соединения (70).

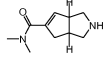
Пример А.16.

а) Получение		(cis)	промежуточного соединения (71)
--------------	---	-------	--------------------------------

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (25 мг, 0,112 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (34) (2,0 г, 5,6 ммоль), 1,3-бис-(дифенилфосфин)пропана (92 мг, 0,22 ммоль) и ацетата калия (0,82 г, 8,4 ммоль) в EtOH (5 мл) и THF (40 мл) в атмосфере азота, затем смесь перемешивали в атмосфере монооксида углерода под давлением 5 бар при 100°C в течение 18 ч в автоклаве из нержавеющей стали. Реакционную смесь выливали в воду и EtOAc, органический слой отделяли, промывали водой, а затем соляным раствором, сушили (MgSO_4), фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Очистку полученного остатка проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 40 г, гептан/EtOAc 90/10 до гептан/EtOAc 70/30). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 0,61 г промежуточного соединения (71).

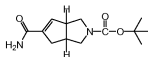
б) Получение		(cis)	промежуточного соединения (72)
--------------	---	-------	--------------------------------

Смесь промежуточного соединения (71) (0,3 г, 1,18 ммоль), диметиламина в THF (2 М, 1,18 мл, 2,37 ммоль), EDCI (0,27 г, 1,42 ммоль), HOBT (0,19 г, 6,21 ммоль) и триэтиламина (0,25 мл, 1,78 ммоль) в DCM (3 мл) и THF (3 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли воду и DCM, органический слой отделяли, сушили (MgSO_4) и выпаривали до сухого состояния, получая 0,37 г промежуточного соединения (72).

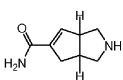
с) Получение		(cis)	промежуточного соединения (73)
--------------	---	-------	--------------------------------

Раствор промежуточного соединения (72) (0,37 г, 1,32 ммоль) в HCl (4 М в диоксане) (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем реакционную смесь выливали в K_2CO_3 (10% водный раствор) и экстрагировали, используя DCM. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили (MgSO_4) и выпаривали до сухого состояния, получая промежуточное соединение (73).

Пример А.17.

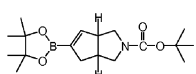
а) Получение		(cis)	промежуточного соединения (74)
--------------	---	-------	--------------------------------

Смесь промежуточного соединения (71) (0,3 г, 1,18 ммоль), 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазана (0,23 г, 1,42 ммоль), EDCI (0,27 г, 1,42 ммоль), HOBT (0,19 г, 6,21 ммоль) и триэтиламина (0,25 мл, 1,78 ммоль) в DCM (3 мл) и THF (3 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли воду и DCM, органический слой отделяли, сушили (MgSO_4) и выпаривали до сухого состояния. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 10 г, от CH_2Cl_2 до $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 94/6/0.1). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 0,16 г промежуточного соединения (74).

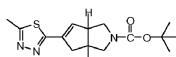
б) Получение		(cis)	промежуточного соединения (75)
--------------	---	-------	--------------------------------

Раствор промежуточного соединения (74) (0,16 г, 0,634 ммоль) в HCl (4 М в диоксане) (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем выпаривали до сухого состояния, получая 0,1 г промежуточного соединения (75).

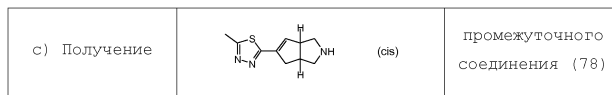
Пример А.18.

а) Получение		(cis)	промежуточного соединения (76)
--------------	---	-------	--------------------------------

Раствор промежуточного соединения (34) (0,2 г, 0,56 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (0,171 г, 0,67 ммоль) и ацетата калия (0,165 г, 1,68 ммоль) в диоксане (2 мл) перемешивали и дегазировали, используя N_2 , в течение 10 мин. Добавляли 1,1'-бис-(дифенилфосфин)ферроцендихлорпалладий(II) (0,041 г, 0,056 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C, используя микроволновую печь (Biotage Initiator EXP 60) с мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 20 мин. Добавляли воду и EtOAc, органический слой отделяли, промывали водой, затем соляным раствором, сушили над MgSO_4 и выпаривали до сухого состояния. Очистку полученного остатка проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (10 г, 15-40 мкм, гептан/EtOAc 85/15 до гептан/EtOAc 70/30). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением промежуточного соединения (76).

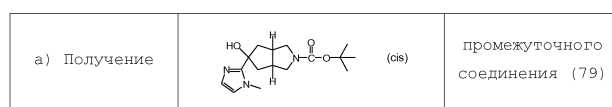
б) Получение		(cis)	промежуточного соединения (77)
--------------	---	-------	--------------------------------

Раствор промежуточного соединения (76) (0,45 г, 1,34 ммоль) и 2-бром-5-метил-1,3,4-тиадиазола (0,288 г, 1,61 ммоль) в K_2CO_3 (2 М, 1,34 мл, 2,69 ммоль) и диметилево м эфире этиленгликоля (5 мл) перемешивали и дегазировали с помощью N_2 в течение 10 мин. Добавляли тетра-кис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,155 г, 0,134 ммоль) и реакционную смесь нагревали при $150^\circ C$, используя однорежимную микроволновую печь (Biotage Initiator EXP 60) с мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 5 мин. Добавляли воду и EtOAc, органический слой отделяли, промывали соляным раствором, сушили ($MgSO_4$) и выпаривали до сухого состояния. Очистку полученного остатка проводили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (картридж 30 г, 15-40 мкм, DCM до DCM/MeOH/ NH_4OH : 98/2/0, 1). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением промежуточного соединения (77).

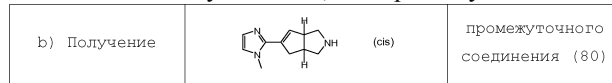


Раствор промежуточного соединения (77) (0,14 г, 0,455 ммоль) в HCl (4 М в диоксане) (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем реакционную смесь выливали в 10%-ный водный K_2CO_3 и экстрагировали, используя DCM. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили ($MgSO_4$) и выпаривали до сухого состояния, получая 81 мг промежуточного соединения (78).

Пример А.19.

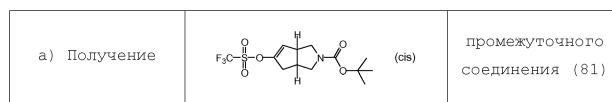


BuLi (1,6 М в гексане) (4,2 мл, 6,66 ммоль) добавляли по каплям к раствору 1-метилимидазола (0,53 мл, 6,66 ммоль) в THF (5 мл) в атмосфере азота при $-78^\circ C$, затем полученную смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до $-78^\circ C$, добавляли раствор промежуточного соединения (5) 91,0 г, 4,44 ммоль) в THF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при $-78^\circ C$, затем давали охладиться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Добавляли воду и EtOAc, органический слой отделяли, промывали водой и соляным раствором, сушили над $MgSO_4$ и выпаривали до сухого состояния. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 30г, от CH_2Cl_2 до $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$: 95/5/0,1). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением 0,54 г промежуточного соединения (79).

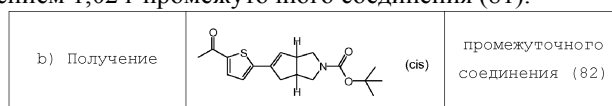


Смесь промежуточного соединения (79) (0,54 г, 1,76 ммоль) в HCl (37% в H_2O) (5 мл) в запаянной трубке нагревали при $140^\circ C$, используя однорежимную микроволновую печь (Biotage Initiator EXP 60) с мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 1 ч. Реакционную смесь выпаривали до сухого состояния с получением 0,47 г промежуточного соединения (80).

Пример А.20.

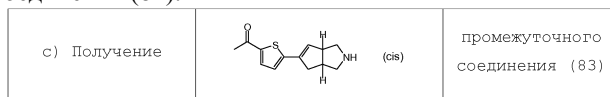


Реакцию проводили в безводных условиях в атмосфере аргона, наблюдая за ее ходом с использованием тонкослойной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат 1/1, УФ/фосфомолибденовая кислота). н-бутиллитий, 2,5М в гексане (4,28 мл, 10,7 ммоль), по каплям добавляли (5 мин) к раствору диизопропиламина (1,51 мл, 10,7 ммоль) в THF (16 мл) при $-20^\circ C$. Смесь перемешивали 15 мин при $-20^\circ C$ и затем охлаждали до $-78^\circ C$. Раствор промежуточного соединения (95) (2,00 г, 8,88 ммоль) в THF (20 мл) добавляли (5 мин) при $-78^\circ C$. Смесь перемешивали при $-78^\circ C$ в течение 2 ч. Раствор 2-[N,N-бис-(трифторметилсульфонил)амино]пиридина (3,50 г, 9,77 ммоль) в THF (12,5 мл) добавляли (5 мин) при $-78^\circ C$. Смеси затем дали снова нагреться до комнатной температуры и перемешивали 17 ч. Смесь нагревали при $50^\circ C$ в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного хлорида аммония (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили (сульфатом натрия), фильтровали и концентрировали. К полученному остатку (6,07 г) добавляли дихлорметан (50 мл), затем смесь отфильтровывали с получением 1,30 г белого твердого вещества, фильтрат концентрировали и затем очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/EtOAc 100/0 до 60/40). Фракции продукта собирали и растворитель выпаривали с получением 1,02 г промежуточного соединения (81).



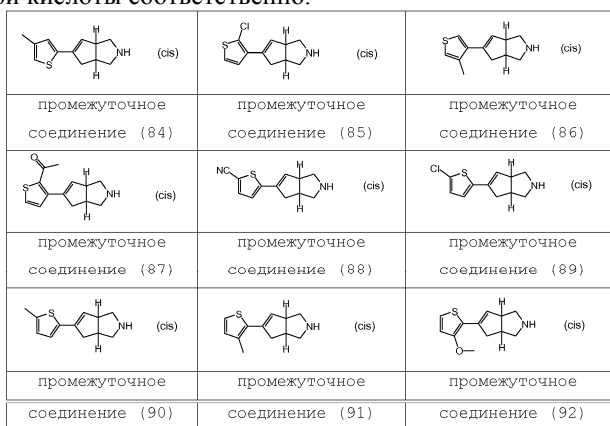
Реакцию проводили в атмосфере аргона, наблюдая за ее ходом с использованием тонкослойной

хроматографии (петролейный эфир/этилацетат 8/2, УФ/фосфомолибденовая кислота). 5-ацетил-2-тиенилборную кислоту (0,057 г, 0,336 ммоль) и 2 М водный карбонат калия (0,280 мл, 0,560 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (81) (0,100 г, 0,280 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (5 мл). Смесь продували аргоном и добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,032 г, 0,028 ммоль). Затем смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (10 мл) и EtOAc (10 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (10 мл), затем соляным раствором (10 мл), сушили (сульфатом натрия), фильтровали и выпаривали под вакуумом до сухого состояния. Очистку остатка проводили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат 8/2). Целевые фракции собирали и растворитель выпаривали с получением 0,076 г промежуточного соединения (82).

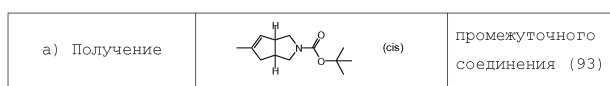


Реакцию проводили в безводных условиях в атмосфере аргона, наблюдая за ее ходом с использованием тонкослойной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат 9/1, УФ). HCl, 4 М в диоксане (3,33 мл, 13,3 ммоль), добавляли к раствору промежуточного соединения (82) (0,444 г, 1,33 ммоль) в диоксане (9 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 70 ч и затем концентрировали до сухого состояния, получая 0,370 г промежуточного соединения (83).

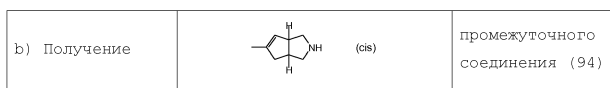
Следующие соединения были получены с использованием такой же процедуры, как и в примере А.20b/А.20с, где 5-ацетил-2-тиенилборная кислота была заменена на 4-метилтиофен-2-борную кислоту, 2-хлортиофен-3-борную кислоту, 4-метил-3-тиофен-борную кислоту, 2-ацетил-3-тиофен-борную кислоту, 5-цианотиофен-2-борную кислоту, 5-хлортиофен-2-борную кислоту, пинаколовый эфир 5-метилтиофен-2-борной кислоты, пинаколовый эфир 3-метилтиофен-2-борной кислоты или пинаколовый эфир 3-метокситиофен-2-борной кислоты соответственно.



Пример А.21.

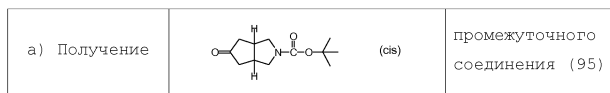


Реакцию проводили в безводных условиях в атмосфере аргона, наблюдая за ее ходом с использованием тонкослойной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный эфир/этилацетат 9/1, фосфомолибденовая кислота). Метиллитий 1,6 М в диэтиловом эфире (3,29 мл, 5,26 ммоль) добавляли к суспензии йодида меди(I) (0,794 г, 4,17 ммоль) в THF (5,0 мл) при 0°C. Через 1 ч через трубочку добавляли раствор промежуточного соединения (81) (0,355 г, 0,993 ммоль) в THF (2,1 мл) при 0°C, промывая с помощью THF (2,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь гасили с помощью насыщенного раствора NH₄Cl (14 мл) и сушили до сухого состояния. Очистку остатка проводили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: пентан/этилацетат 95/5). Фракции продукта собирали и растворитель выпаривали с получением 0,180 г промежуточного соединения (93).

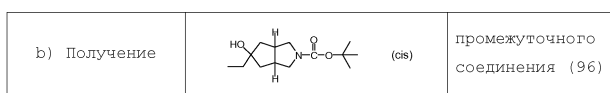


Реакцию проводили в безводных условиях в атмосфере аргона, наблюдая за ее ходом с использованием тонкослойной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный эфир/этилацетат 9/1, фосфомолибденовая кислота). HCl (4 М в диоксане) (2,02 г, 8,06 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (93) (0,180 г, 0,806 ммоль) в 1,4-диоксане (4,3 мл), раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 65 ч, затем концентрировали до сухого состояния, получая 0,141 г промежуточного соединения (94) (110%).

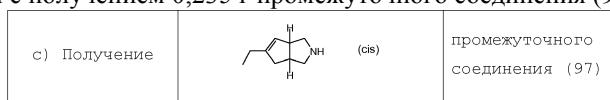
Пример А.22.



Реакцию проводили в безводных условиях, наблюдая за ее ходом с использованием тонкослойной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный эфир/этилацетат 50/50, проявитель: УФ/фосфомолибденовая кислота. Раствор промежуточного соединения (4) (6,93 г, 31,0 ммоль) в THF (180 мл) гидрогенизировали при комнатной температуре (атмосферном давлении) с палладием на углеороде, 10%-ное (вес.) нанесение (1,65 г), в качестве катализатора в течение 15 ч. Катализатор отфильтровывали на clacel, осадок на фильтре промывали дихлорметаном (50 мл) и объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния. Очистку полученного остатка (7,26 г) проводили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат 80/20 до 50/50). Фракции продукта собирали и растворитель выпаривали с получением 6,70 г промежуточного соединения (95).



Реакцию проводили в безводных условиях в атмосфере аргона, наблюдая за ее ходом с использованием тонкослойной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный эфир/этилацетат 6/4, DCIP). Комплекс лантан трихлорид литий 0,6 М в THF (3,70 мл, 2,22 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (95) (0,500 г, 2,22 ммоль) в THF (15 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем охлаждали до 0°C. Раствор этилмагний бромида, 0,1 М в THF (2,66 мл, 2,66 ммоль), добавили по каплям и реакционной смеси дали нагреться до комнатной температуры, перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Очистку полученного остатка (0,635 г) проводили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат 9/1 до 7/3). Фракции продукта собирали и растворитель выпаривали. Очистку полученного остатка (0,410 г) проводили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат 8/2). Фракции продукта собирали и растворитель выпаривали с получением 0,235 г промежуточного соединения (96).



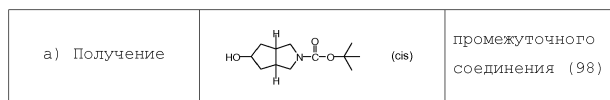
Реакцию проводили в безводных условиях в атмосфере аргона, наблюдая за ее ходом с использованием ¹H ЯМР. HCl в диоксане (4М, 2,30 мл, 9,20 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (96) (0,235 г, 0,920 ммоль) в диоксане (2 мл).

Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч.

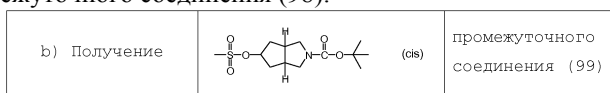
После охлаждения до комнатной температуры осадок отфильтровывали на стеклообразной фритте и промывали диэтиловым эфиром (20 мл) с получением 0,126 г твердого вещества. Фильтрат выпаривали до сухого состояния с получением 0,077 г остатка.

Твердое вещество и остаток объединяли и растворяли в диоксане (2 мл). Добавляли 4 М HCl в диоксане (2,30 мл, 9,20 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C в течение 24 ч, затем при 100°C в течение 72 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния с получением 0,158 г промежуточного соединения (97).

Пример А.23.

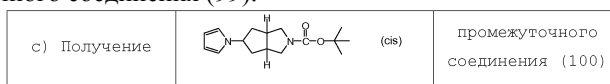


Реакцию проводили в безводных условиях в атмосфере аргона, наблюдая за ее ходом с использованием тонкослойной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный эфир/этилацетат 1/1, фосфомолибденовая кислота). Боргидрид натрия (0,893 г, 23,6 ммоль) порциями в течение 30 мин добавляли к раствору промежуточного соединения (95) (2,66 г, 11,8 ммоль) в MeOH (60 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, а затем концентрировали до сухого состояния. Остаток разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали водой (100 мл), 1 М водной соляной кислотой (100 мл) и соляным раствором (100 мл). Органический слой высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали с получением 2,27 г промежуточного соединения (98).

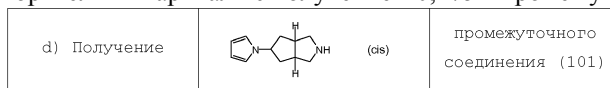


Реакцию проводили в безводных условиях в атмосфере аргона, наблюдая за ее ходом с использованием тонкослойной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный эфир/этилацетат 1/1, фосфомо-

либденовая кислота). Метансульфонилхлорид (0,930 мл, 11,9 ммоль) по каплям добавляли к раствору промежуточного соединения (98) (2,27 г, 9,98 ммоль) и триэтиламина (4,17 мл, 29,9 ммоль) в DCM (50 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, а затем концентрировали до сухого состояния. Остаток разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали водой (100 мл), соляным раствором (100 мл), 1 М водной соляной кислотой (100 мл) и снова соляным раствором (100 мл). Органический слой высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Очистку полученного остатка (2,52 г) проводили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат 8/2 до 5/5). Фракции продукта собирали и растворитель выпаривали с получением 2,39 г промежуточного соединения (99).

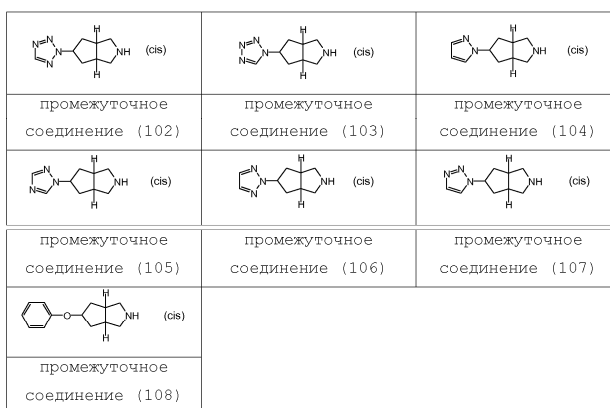


Реакцию проводили в безводных условиях в атмосфере аргона, наблюдая за ее ходом с использованием тонкослойной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный эфир/этилацетат 8/2, нингидрин/фосфомолибденовая кислота). Промежуточное соединение (99) (0,300 г, 0,982 ммоль) растворяли в DMF (3 мл) и смесь охлаждали до 0°C. Добавляли пиррол (0,102 мл, 1,47 ммоль) и гидрид натрия, 60%-ную дисперсию в минеральном масле (0,0589 г, 1,47 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали водой (2×50 мл), а затем соляным раствором (3×50 мл). Органический слой высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Очистку полученного остатка (0,290 г) проводили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат 98/2 до 95/5, а затем до 90/10). Фракции продукта собирали и растворитель выпаривали с получением 0,175 г промежуточного соединения (100).

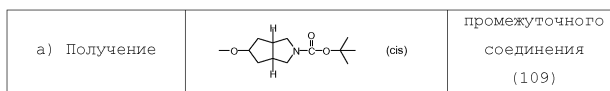


Реакцию проводили в безводных условиях в атмосфере аргона, наблюдая за ее ходом с использованием тонкослойной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный эфир/этилацетат 6/4, фосфомолибденовая кислота). 4 М HCl в диоксане (1,58 мл, 6,33 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (100) (0,175 г, 0,633 ммоль) в диоксане (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч и концентрировали до сухого состояния, получая 0,135 г промежуточного соединения (101).


Следующие соединения были получены с использованием такой же процедуры, как и в примере A.23c/A.23d, где пиррол был заменен на тетразол, пиразол, 1,2,4-триазол, 1,2,3-триазол или фенол соответственно.



Пример A.24.



Реакцию проводили в безводных условиях в атмосфере аргона, наблюдая за ее ходом с использованием тонкослойной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный эфир/этилацетат 8/2, нингидрин/фосфомолибденовая кислота). 25%-ный (вес.) раствор метоксида натрия в метаноле (0,449 мл, 1,96 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (99) (0,300 г, 0,982 ммоль) в MeOH (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния. Остаток разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали водой (50 мл), а затем соляным раствором (50 мл). Органический слой высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Очистку полученного остатка проводили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат 100/0 до 97/3, а затем до 1/1). Фракции продукта собирали и растворитель выпаривали с получением 0,182 г промежуточного соединения (109).

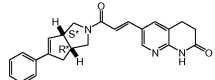
б) Получение	 (cis)	промежуточного соединения (110)
--------------	---	---------------------------------

Реакцию проводили в безводных условиях в атмосфере аргона, наблюдая за ее ходом с использованием тонкослойной хроматографии (силикагель, элюент: петролейный эфир/этилацетат 8/2, нингидрин/фосфомолибденовая кислота). 4 М HCl в диоксане (1,88 мл, 7,54 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения (109) (0,182 г, 0,754 ммоль) в диоксане (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, а затем при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния с получением 0,139 г промежуточного соединения (110).

Некоторые из промежуточных соединений, используемые в получении конечных соединений, можно приобрести, например.

В. Получение конечных соединений.

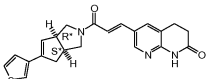
Пример В.1.

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

Смесь промежуточного соединения (3) (9,4 г, 44,3 ммоль), промежуточного соединения (9) (8,5 г, 44,3 ммоль), гидроксibenзотриазола (6,0 г, 44,3 ммоль), триэтиламина (15,4 мл, 0,111 ммоль) в CH₂Cl₂ (160 мл) и THF (160 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли воду (175 мл), осадок отфильтровывали, промывали водой/EtOH (50 мл). Твердое вещество суспендировали в EtOH (50 мл) и перемешивали 15 мин. Полученную суспензию отфильтровывали и сушили под вакуумом при 70°C с получением 7,3 г соединения (14) в виде белого порошка (т.пл. =266°C), ([α]_D²⁰ = -105,1° (589 нм, конц-я 0,1275 вес./об.%, CH₂Cl₂, 20°C).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.д.) 10,64 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,33 (дд, J=1,7, 9,6 Гц, 1H), 8,04 (д, J=17,3 Гц, 1H), 7,48 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,31-7,42 (м, 3 H), 7,23-7,28 (м, 1H), 6,99 (т, J=15,0 Гц, 1H), 6,20 (д, J=6,0 Гц, 1H), 3,38-4,04 (м, 5H), 3,09-3,21 (м, 1H), 2,85-3,04 (м, 3H), 2,55-2,67 (м, 3H).

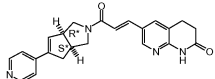
Пример В.2.

Получение		промежуточного соединения (44)
-----------	---	--------------------------------

Смесь промежуточного соединения (14) (5,8 г, 30,32 ммоль), промежуточного соединения (3) (7,72 г, 30,32 ммоль), 1-гидроксibenзотриазола (4,92 г, 30,38 ммоль), EDCI (6,97 г, 30,38 ммоль), триэтиламина (14,71 мл, 106,12 ммоль) в CH₂Cl₂ (100 мл) и THF (100 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь выливали в воду. Осадок отфильтровывали, дважды промывали, используя EtOH, и сушили под вакуумом при 65°C. Этот осадок перекристаллизовывали из EtOH, отфильтровывали и сушили под вакуумом при 62°C с получением 9,02 г соединения (44) в виде белого порошка (т.пл. =264°C), ([α]_D²⁰ = +170,12° (589 нм, конц-я 0,2075 вес./об.%, CH₂Cl₂, 20°C).

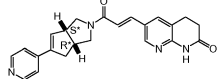
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.д.) 10,63 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,32 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,03 (д, J=10,6 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=2,8, 4,8 Гц, 1H), 7,41 (уш.с, 1H), 7,36 (дд, J=4,8, 9,3 Гц, 2H), 6,98 (дд, J=9,1, 15,7 Гц, 1H), 6,01 (уш.с, 1H), 3,35-4,03 (м, 5H), 2,94-3,21 (м, 2H), 2,90 (кв, J=7,9 Гц, 3H), 2,52-2,62 (м, 2H).

Пример В.3.

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

Смесь промежуточного соединения (19) (21,1 г, 81,4 ммоль), промежуточного соединения (3) (17,3 г, 61,8 ммоль), 1-гидроксibenзотриазола (11,0 г, 81,4 ммоль), EDCI (15,6 г, 81,4 ммоль) и триэтиламина (47 мл, 0,339 ммоль) в CH₂Cl₂ (350 мл) и THF (350 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К смеси добавляли воду. Осадок отфильтровывали, промывали водой/EtOH, а затем EtOH, и сушили под вакуумом при 70°C с получением 12,7 г соединения (40) в виде белого порошка (т.пл. =271°C), ([α]_D²⁰ = +116,08° (589 нм, конц-я 0,2145 вес./об.%, CH₂Cl₂, 20°C).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.д.) 10,63 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,52 (д, J=5,6 Гц, 2H), 8,33 (д, J=6,1 Гц, 1H), 8,03 (д, J=13,6 Гц, 1H), 7,41-7,46 (д, J=15,7 Гц, 2H), 7,38 (д, J=4,0 Гц, 1H), 6,98 (дд, J=11,6, 15,7 Гц, 1H), 6,53 (д, J=8,1 Гц, 1H), 3,37-4,04 (м, 5H), 2,86-3,22 (м, 5H), 2,58-2,70 (м, 2H).

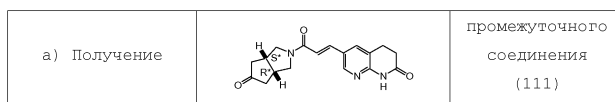
	промежуточного соединения (41)
---	--------------------------------

Соединение (41) было получено аналогично путем взаимодействия промежуточного соединения (20) с промежуточным соединением (3), следуя такой же процедуре.

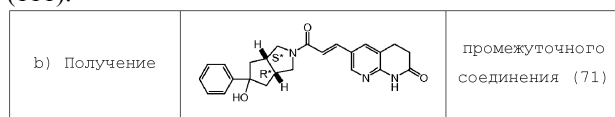
^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.) 10,63 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,52 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 8,33 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J=13,6$ Гц, 1H), 7,41-7,46 (д, $J=15,7$ Гц, 2H), 7,38 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 6,98 (дд, $J=11,6, 15,7$ Гц, 1H), 6,53 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 3,37-4,04 (м, 5H), 2,86-3,22 (м, 5H), 2,58-2,70 (м, 2H).

($[\alpha]_D^{20} = -115,85^\circ$ (589 нм, конц-я 0,183 вес./об.%, CH_2Cl_2 , 20°C)).

Пример В.4.

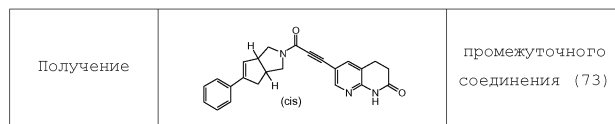


Реакцию проводили в атмосфере аргона, наблюдая за ее ходом с использованием тонкослойной хроматографии (силикагель, CH_2Cl_2 /метанол/триэтиламин 95/5/0,1, УФ/фосфомолибденовая кислота). 1-(3-Диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид (NCl) (1,70 г, 8,87 ммоль) добавляли к смеси промежуточного соединения (3) (2,02 г, 7,39 ммоль), неочищенного цис-гексагидро-циклопента[с]пиррол-5(1H)она (1,85 г, максимально 8,89 ммоль), 1-гидроксibenзотриазола моногидрата (1,36 г, 8,87 ммоль) и N-этилдизопропиламина (6,32 мл, 36,9 ммоль) в DMF (75 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли дихлорметаном (150 мл) и промывали насыщенным водным NaHCO_3 (100 мл). Водный слой снова проэкстрагировали дихлорметаном (2×150 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (400 мл), высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния. Очистку полученного остатка проводили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: дихлорметан/метанол 100/0 до 94/6). Фракции продукта собирали и растворитель выпаривали. Щелочные водные слои снова проэкстрагировали дихлорметаном (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (900 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния. Очистку полученного остатка проводили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: дихлорметан/метанол 100/0 до 94/6). Фракции продукта собирали и растворитель выпаривали. Целевые остатки объединяли с получением 1,58 г промежуточного соединения (111).



Реакцию проводили в безводных условиях в атмосфере аргона, наблюдая за ее ходом с использованием тонкослойной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат 95/5, УФ/фосфомолибденовая кислота). Комплекс лантан трихлорид литий хлорид 0,6 М в THF (2,38 мл, 1,43 ммоль) добавляли к суспензии промежуточного соединения (111) (0,464 г, 1,43 ммоль) в THF (18 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем охлаждали до 0°C . Раствор фенилмагний бромида, 0,1 М в THF (3,57 мл, 3,57 ммоль), добавили по каплям. Реакционную смесь перемешивали и позволили нагреться снова до комнатной температуры в течение 3 дней. Дополнительно по каплям добавили 1,0 М раствор фенилмагний бромида в THF (2,85 мл, 2,85 ммоль, 2 эквивалента). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного хлорида аммония (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (элюент: CH_2Cl_2 /MeOH 100/0 до 95/5). Растворитель из собранных фракций продукта выпаривали. Остаток растирали с диэтиловым эфиром (2×3 мл) и затем сушили под вакуумом с получением 0,077 г соединения (71).

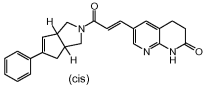
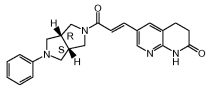
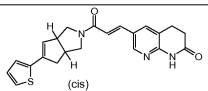
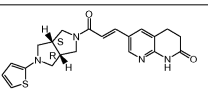
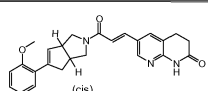
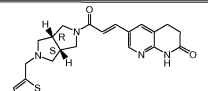
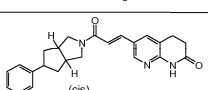
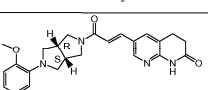
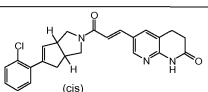
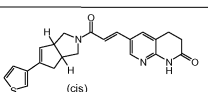
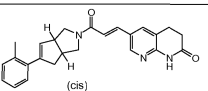
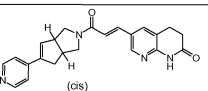
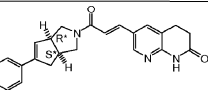
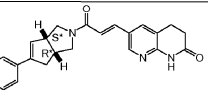
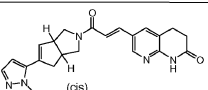
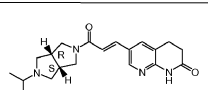
Пример В.5

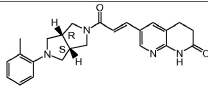
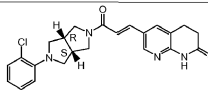
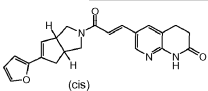
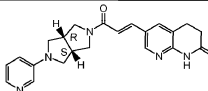
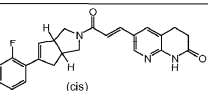
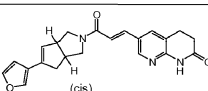
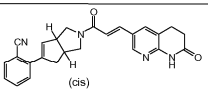
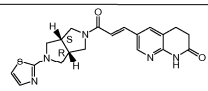
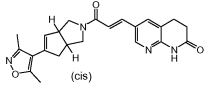
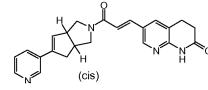
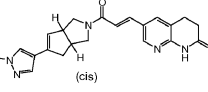
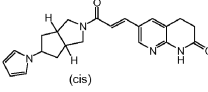
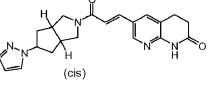
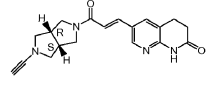


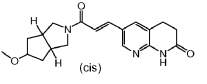
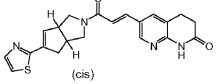
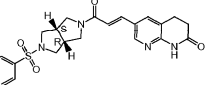
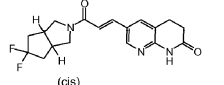
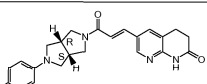
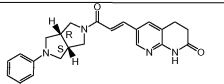
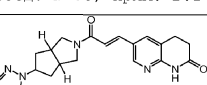
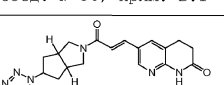
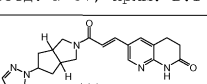
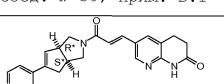
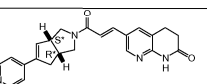
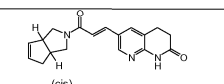
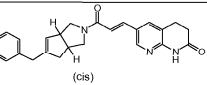
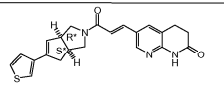
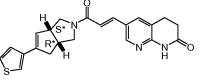
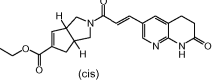
Смесь промежуточного соединения (23) (0,032 г, 0,097 ммоль), промежуточного соединения (8) (0,032 г, 0,145 ммоль), EDCI (0,022 г, 0,0116 ммоль), HOBT (0,016 г, 0,116 ммоль) и триэтиламина (0,049 мл, 0,349 ммоль) в DCM (1 мл) и THF (1 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли воду, смесь экстрагировали, используя DCM, органический слой отделяли, промывали водой, сушили (MgSO_4) и выпаривали до сухого состояния. Остаток перекристаллизовывали из EtOH, твердое вещество отфильтровывали, промывали EtOH и сушили (вакуум, 70°C) с получением 0,015 г соединения (73).

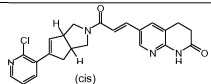
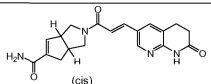
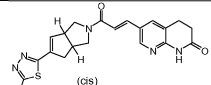
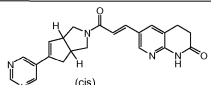
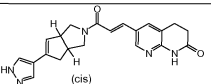
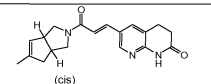
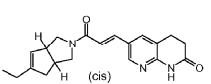
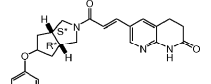
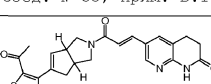
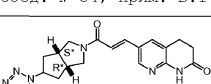
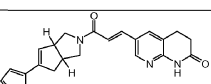
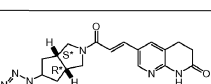
В табл. F-1 перечислены соединения, которые были получены согласно одному из приведенных выше примеров.

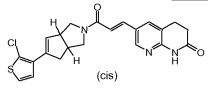
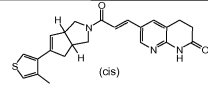
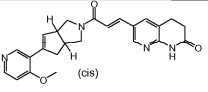
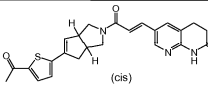
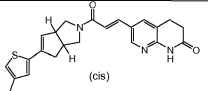
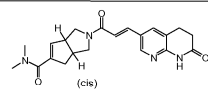
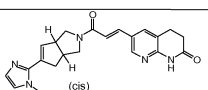
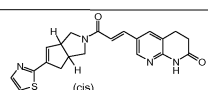
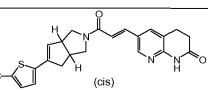
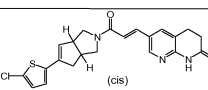
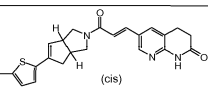
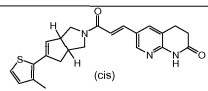
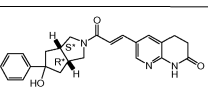
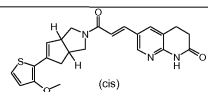
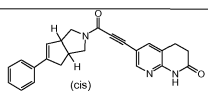
Таблица F-1

 <p>Соед. № 1; Прим. В.1</p>	 <p>Соед. № 2; Прим. В.1</p>
 <p>Соед. № 3; Прим. В.1</p>	 <p>Соед. № 4; Прим. В.1</p>
 <p>Соед. № 5; Прим. В.1</p>	 <p>Соед. № 6; Прим. В.1</p>
 <p>Соед. № 7; Прим. В.1</p>	 <p>Соед. № 8; Прим. В.1</p>
 <p>Соед. № 9; Прим. В.1</p>	 <p>Соед. № 10; Прим. В.1</p>
 <p>Соед. № 11; Прим. В.1</p>	 <p>Соед. № 12; Прим. В.1</p>
 <p>Соед. № 13; Прим. В.1 $([\alpha]_D^{20} = +104,17^\circ$ (589 нм, конц-я 0,096 вес./об.%, CH_2Cl_2, 20°C)</p>	 <p>Соед. № 14; Прим. В.1</p>
 <p>Соед. № 15; Прим. В.1</p>	 <p>Соед. № 16; Прим. В.1</p>

 <p>Соед. № 17; Прим. В.1</p>	 <p>Соед. № 18; Прим. В.1</p>
 <p>Соед. № 19; Прим. В.1</p>	 <p>Соед. № 20; Прим. В.1</p>
 <p>Соед. № 21; Прим. В.1</p>	 <p>Соед. № 22; Прим. В.1</p>
 <p>Соед. № 23; Прим. В.1</p>	 <p>Соед. № 24; Прим. В.1</p>
 <p>Соед. № 25; Прим. В.1</p>	 <p>Соед. № 26; Прим. В.1</p>
 <p>Соед. № 27; Прим. В.1</p>	 <p>Соед. № 28; Прим. В.1</p>
 <p>Соед. № 29; Прим. В.1</p>	 <p>Соед. № 30; Прим. В.1</p>

 <p>Соед. № 31; Прим. В.1</p>	 <p>Соед. № 32; Прим. В.1</p>
 <p>Соед. № 33; Прим. В.1</p>	 <p>Соед. № 34; Прим. В.1</p>
 <p>Соед. № 35; Прим. В.1</p>	 <p>Соед. № 36; Прим. В.1</p>
 <p>Соед. № 37; Прим. В.1</p>	 <p>Соед. № 38; Прим. В.1</p>
 <p>Соед. № 39; Прим. В.1</p>	 <p>Соед. № 40; Прим. В.3</p>
 <p>Соед. № 41; Прим. В.3</p>	 <p>Соед. № 42; Прим. В.1</p>
 <p>Соед. № 43; Прим. В.1</p>	 <p>Соед. № 44; Прим. В.2</p>
 <p>Соед. № 45; Прим. В.1</p>	 <p>Соед. № 46; Прим. В.1</p>

Соед. № 45; Прим. В.1 $([\alpha]_D^{20} = -161,79^\circ$ (589 нм, конц-я=2015 вес./об.%, CH_2Cl_2 , 20°C)	Соед. № 46; Прим. В.1
 (cis)	 (cis)
Соед. № 47; Прим. В.1	Соед. № 48; Прим. В.1
 (cis)	 (cis)
Соед. № 49; Прим. В.1	Соед. № 50; Прим. В.1
 (cis)	 (cis)
Соед. № 51; Прим. В.1	Соед. № 52; Прим. В.1
 (cis)	 (cis)
Соед. № 53; Прим. В.1	Соед. № 54; Прим. В.1
 (cis)	 (cis)
Соед. № 55; Прим. В.1	Соед. № 56; Прим. В.1
 (cis)	 (cis)
Соед. № 57; Прим. В.1	Соед. № 58; Прим. В.1

 Соед. № 59; Прим. В.1	 Соед. № 60; Прим. В.1
 Соед. № 61; Прим. В.1	 Соед. № 62; Прим. В.1
 Соед. № 63; Прим. В.1	 Соед. № 64; Прим. В.1
 Соед. № 65; Прим. В.1	 Соед. № 66; Прим. В.1
 Соед. № 67; Прим. В.1	 Соед. № 68; Прим. В.1
 Соед. № 69; Прим. В.1	 Соед. № 70; Прим. В.1
 Соед. № 71; Прим. В.4	 Соед. № 72; Прим. В.1
 Соед. № 73; Прим. В.5	

С. Идентификация соединения.

С1. ЖХМС.

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

Общая методика А.

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

Общая методика В.

ВЭЖХ измерения осуществляли с применением системы Alliance HT 2795 (Waters), включающей четвертичный насос с дегазатором, автодозатор, диодно-матричный детектор (DAD) и колонку, как указано в соответствующих способах ниже, колонку поддерживают при температуре 30°C. Поток из колонки разделялся для МС-спектрометра. МС-детектор выполняли с источником ионизации электрораспылением. Напряжение капиллярной иглы составляло 3 кВ, и температуру источника в LCT (Time of Flight Zspray™ масс-спектрометр компании Waters) поддерживали равной 100°C. В качестве газа-распылителя применяли азот. Сбор и обработку данных проводили с помощью системы обработки данных Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Метод 1.

В дополнение к общей методике А: обращенно-фазную СЭЖХ проводили на колонке Waters Acquity C18 ВЕН (с мостиковым гибридом этилсилоксан/диоксид кремния) (1,7 мкм, 2,1×100 мм) с объемной скоростью потока 0,35 мл/мин. Две подвижные фазы (подвижная фаза А: 95% 7 мМ ацетат аммония/5% ацетонитрил; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил) использовали для осуществления условия градиента от 90% А и 10% В (удерживание в течение 0,5 мин) до 8% А и 92% В, удерживание в течение 2 мин, и возвращение к начальным условиям через 0,5 мин, удерживание в течение 1,5 мин. Использовали

объем вводимой пробы 2 мкл. Напряжение на конусе составляло 20 В для режима положительной и отрицательной ионизации. Масс-спектры получали сканированием от 100 до 1000 за 0,2 с с использованием времени задержки 0,1 с между сканированиями.

Метод 2.

В дополнение к общей методике А: обращенно-фазную СЭЖХ проводили на колонке Waters Acquity C18 ВЕН (с мостиковым гибридом этилсилиоксана/диоксид кремния) (1,7 мкм, 2,1×100 мм) с объемной скоростью потока 0,343 мл/мин. Две подвижные фазы (подвижная фаза А: 95% 7 мМ ацетат аммония/5% ацетонитрил; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил) использовали для осуществления условия градиента от 84,2% А и 15,8% В (удерживание в течение 0,49 мин) до 10,5% А и 89,5% В, удерживание в течение 2,18 мин и возвращение к начальным условиям через 0,73 мин, удерживание в течение 0,73 мин. Использовали объем вводимой пробы 2 мкл. Напряжение на конусе составляло 20 В для режима положительной и отрицательной ионизации. Масс-спектры получали сканированием от 100 до 1000 за 0,2 с с использованием времени задержки 0,1 с между сканированиями.

Метод 3.

В дополнение к общей методике В: обращенно-фазную ВЭЖХ проводили на колонке Waters X-bridge C18 (3,5 мкм, 4,6×100 мм) с объемной скоростью потока 0,8 мл/мин. Две подвижные фазы (подвижная фаза А: 100% 7 мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил) использовали для соблюдения условия градиента от 80% А до 20% В (удерживание в течение 0,5 мин) до 90% В за 4,5 мин, 90% В в течение 4 мин, и повторное уравнивание при исходных условиях в течение 3 мин. Использовали объем вводимой пробы 5 мкл. Напряжение на конусе составляло 20 В для режима положительной и отрицательной ионизации. Масс-спектры получали сканированием от 100 до 1000 за 0,4 с с использованием времени задержки 0,3 с между сканированиями.

Метод 4.

В дополнение к общей методике В: обращенно-фазную ВЭЖХ проводили на колонке Waters Atlantis C18 (5 мкм, 3,9×100 мм) с объемной скоростью потока 0,8 мл/мин. Три подвижные фазы (подвижная фаза А: 100% 7 мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил; подвижная фаза С: 0,2% муравьиная кислота +99,8% особо чистая вода) использовали для соблюдения условия градиента от 50% А и 50% С (удерживание в течение 1,5 мин) до 10% А, 80% В и 10% С за 4,5 мин, удерживание 4 мин, и повторное уравнивание при исходных условиях в течение 3 мин. Использовали объем вводимой пробы 5 мкл. Напряжение на конусе составляло 20 В для режима положительной и отрицательной ионизации. Масс-спектры получали сканированием от 100 до 1000 за 0,4 с с использованием времени задержки 0,3 с между сканированиями.

Метод 5.

ВЭЖХ измерения осуществляли с применением системы ВЭЖХ 1100/1200 (Alliance), включающей четвертичный насос с дегазатором, автодозатор, диодно-матричный детектор (DAD) и колонку, как указано в соответствующих способах ниже, колонку поддерживают при комнатной температуре. МС-детектор (MS-Agilent простой квадрупольный) был оборудован электрораспыляющим АРСІ источником ионизации. В качестве газа-распылителя применяли азот. Сбор и обработку данных проводили с помощью системы обработки данных Chemstation.

Обращенно-фазную ВЭЖХ проводили на колонке Nucleosil C18 (3 мкм, 3×150 мм) с объемной скоростью потока 0,42 мл/мин. Две подвижные фазы (подвижная фаза А: вода/ТФА (0,1%); подвижная фаза В: 100% ацетонитрил) использовали для соблюдения условия градиента от 98% А в течение 3 мин, до 100% В за 12 мин, 100% В в течение 5 мин, затем возврат к 98% А за 2 мин, и повторное уравнивание при исходных условиях с 98% А в течение 6 мин. Использовали объем вводимой пробы 2 мкл. Напряжение капиллярной иглы составляло 3 кВ, коронный разряд удерживали при 1 мкА и температуру источника поддерживали при 250°C. Для фрагментатора использовали изменяющееся напряжение. Масс-спектры получали при ионизации электрораспылением и ХИАД в положительном режиме, путем сканирования от 100 до 1100 а. е. м.

Таблица С.1

ЖХ/МС данные

№ соед.	Вр. уд.	МН ⁺	Метод	№ соед.	Вр. уд.	МН ⁺	Метод
2	5,12	419	3	41	1,98	387	2
3	2,53	392	2	42	2,12	310	2
6	2,84	412	1	43	2,76	400	2
7	2,43	411	2	44	2,63	392	2
9	2,74	420	2	45	2,58	392	2
10	2,53	392	2	46	2,16	382	2
11	2,74	400	2	47	2,24	421	2
12	1,96	387	2	48	5,4	353	4
13	3,23	392	1	49	1,85	408	2
14	2,63	386	2	50	1,78	388	2
15	2,92	426	2	51	1,84	376	2
17	2,64	403	2	52	13,46	324	5
18	2,65	423	2	53	14,13	338	5
19	2,44	376	2	54	14,38	404	5
21	2,66	404	2	57	2,59	390	2
22	2,4	376	2	58	11,35	380	5
23	2,22	405	2	59	15,16	426	5
26	1,5	353	2	60	14,79	406	5
30	1,78	351	2	61	2,35	417	2
31	8,79	342	5	62	13,58	434	5
32	2,07	393	2	63	15,03	406	5
33	2,12	453	2	64	1,6	381	2
34	2,1	348	2	67	14,01	417	5
35	2,72	423	2	68	15,62	426	5
36	2,73	423	2	69	15,09	406	5
37	11,2	379	5	71	13,1	404	5
38	11,4	379	5	72	14,51	422	5
39	12,26	379	5	73	2,78	384	2
40	1,99	387	2				

С2. Точки плавления.

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

Для ряда соединений точки плавления определяли с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). Точки плавления измеряли с градиентом температуры 10°C/мин, начиная с 25°C. Максимальная температура составляла 350°C.

Для ряда соединений точки плавления определяли с помощью прибора определения точек плавления Büchi В-560. Нагревающей средой был металлический блок. Плавление образца наблюдали визуально с помощью увеличительной линзы и сильного светового контраста. Точки плавления измеряли с градиентом температуры либо 3, либо 10°C/мин. Максимальная температура составляла 300°C.

Остальные точки плавления определяли с использованием открытых капиллярных трубок.

Таблица С.2

Данные для точек плавления

№ соед.	Точка плавления	Метод	№ соед.	Точка плавления	Метод
1	274,95°C	ДСК	25	249,0-	Büchi

2	218 °С	Ст. Кофлера	26	259,1 °С 227 °С	Ст. Кофлера
3	259,80 °С	ДСК	30	243,45 °С	ДСК
4	122 °С	Ст. Кофлера	32	262 °С	Ст. Кофлера
5	128,6 – 129,8 г/мин.	-	33	267,48 °С	ДСК
6	270,49 °С	ДСК	34	>250 °С	Ст. Кофлера
8	97–98 °С	-	35	>260 °С	Ст. Кофлера
9	178 °С	Ст. Кофлера	36	150 °С	Ст. Кофлера
10	244 °С	Ст. Кофлера	40	268,40 °С	ДСК
11	178 °С	Ст. Кофлера	41	273,08 °С	ДСК
13	130 °С	Ст. Кофлера	42	232 °С	Ст. Кофлера
14	269,15 °С	ДСК	43	227 °С	Ст. Кофлера
15	246 °С	Ст. Кофлера	44	262,20 °С	ДСК
16	247,3 – 248,5 °С	-	45	258,89 °С	ДСК
17	128 °С	Ст. Кофлера	46	224,32 °С	ДСК
18	123 °С	Ст. Кофлера	47	273,86 °С	ДСК
19	135 °С	Ст. Кофлера	48	>260 °С	Ст. Кофлера
21	218 °С	Ст. Кофлера	52	>260 °С	Ст. Кофлера
22	198 °С	Ст. Кофлера	61	252 °С	Ст. Кофлера
24	238,1 – 249,2 °С	Büchi	64	>265 °С	Ст. Кофлера

D. Фармакологические примеры.

D.1. Ингибирование фермента FabI: исследование ингибирования фермента FabI *Staphylococcus aureus*.

Исследование ингибирования фермента FabI проводили на половине площади, 384-луночном микротитровальном планшете. Соединения оценивали в 40-мкл пробах смесей, содержащих 100 мМ NaADA, pH 6,5 (ADA=N-[2-ацетиамидо]-2-иминодиуксусная кислота), 250 мкМ кротонил-СоА, 625 мкМ NADH и 50 мкг/мл *S. aureus* ATCC 29213 FabI. Ингибиторы обычно варьировали в интервале от 50 до 0,39 мкМ. Реакционные смеси инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре и реакцию прекращали добавлением 200 мМ Трис буфера (pH 9,0) для создания pH-сдвига. За составом NADH наблюдали путем измерения изменений поглощения при 340. Путем сравнения измеренных показателей с показателями отрицательного (отсутствие соединения) и положительного (отсутствие фермента) контрольных образцов определяли ингибирование ферментной активности соединений в процентах. Наиболее подходящую кривую устанавливали методом наименьших квадратов. Из нее получали значение IC₅₀ (выраженное в мкг/мл), приводящее к 50%-ному ингибированию ферментной активности.

Таблица D.1

Значения <i>S. aureus</i> FabI IC ₅₀			
№ соед.	FabI IC ₅₀ мкг/мл	№ соед.	FabI IC ₅₀ мкг/мл
1	0,32	35	1,25
2	0,78	36	0,93
3	0,29	37	3,37
4	0,70	38	2,08
5	~0,6	39	0,56
6	3,73	40	0,39
8	0,50	41	0,44
9	0,75	42	0,83
10	0,53	43	0,60
11	0,48	44	0,46
12	0,44	45	0,45
13	0,39	46	0,54
14	0,40	47	0,43
15	0,48	48	2,93
17	0,38	49	0,44
18	0,44	51	0,54
19	~0,62	52	0,50
20	1,07	53	0,36
21	0,65	54	1,84
22	0,58	57	0,62
23	0,41	59	0,76
24	0,58	60	0,59
25	0,51	61	0,54
26	0,41	62	0,44
27	0,6	63	0,63
29	1,04	64	1,62
30	2,66	67	0,63
31	1,42	68	0,99
32	0,46	71	2,55
33	3,06	72	0,43
34	1,67	73	0,80

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

Приготовление бактериальных суспензий для определения чувствительности.

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

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

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

Испытание антибактериальной чувствительности.

Определение.

Исследования MIC (минимальных ингибирующих концентраций) проводили способом микроразбавления бульона в 96-луночном формате (микротитровальный планшет с плоским дном) с конечным объемом, составляющим 0,1 мл бульона Mueller Hinton, содержащим двукратные серии разбавлений соединений с посевом бактерий 5×10^5 КОЕ/мл (стандартный размер посевного материала согласно директивам CLSI). Ингибиторы обычно варьируют в интервале от 63 до 0,49 мкМ. Конечная концентрация ДМСО в исследовании составляла 1,25% (максимально допустимая концентрация ДМСО=6%). В исследованиях, где испытывали действие человеческой сыворотки на активность соединения против *S. aureus*, человеческую сыворотку добавляли при конечной концентрации 10%. Пластины инкубировали при 35°C в течение 16-20 ч. В конце инкубирования бактериальный рост количественно оценивали флуориметрически. Для этого во все лунки добавляли резазурин и пластины повторно инкубировали. Время инкуби-

рования зависит от типа бактерии. Изменение цвета с синего на розовый говорит о росте бактерий. Флуоресценцию измеряли в контролируемом компьютером флуорометре (Fluoroskan Ascent FL, Labsystems) при длине волны возбуждения, равной 540 нм, и длине волны эмиссии, равной 590 нм. Достигнутый соединениями процент ингибирования роста рассчитывали согласно стандартным методам. IC₅₀ (выраженное в мкг/мл) определяли как 90% концентрацию ингибирования бактериального роста. Одновременно испытывали набор соединений сравнения в целях подтверждения контроля качества.

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

Исследование цитотоксичности.

Цитотоксичность соединений оценивали, используя исследование МТТ. Человеческие клетки HeLaM, выращенные в 96-луночных планшетах, подвергали серии разбавлений испытываемых соединений (конечный объем, равный 0,2 мл) и инкубировали в течение 72 ч при 37°C и в 5% CO₂. Ингибиторы обычно варьируют в интервале от 25 до 0,8 мкМ. Конечная концентрация ДМСО в исследовании составляла 0,5%. МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий бромид, тетразол) добавляли и восстанавливали до фиолетового формазана только в живых клетках. Солюбилизация кристаллов формазана была достигнута путем добавления 100 мкл 2-пропанола. Жизнеспособность клеток определяли путем измерения поглощения восстановленного формазана, дающего фиолетовую окраску, при 540 нм и 690 нм. Поглощение, измеряемое при 690 нм, автоматически вычиталось из поглощения при 540 нм для устранения эффекта неспецифического поглощения. Достигнутый соединениями процент цитотоксичности рассчитывали согласно стандартным методам. Цитотоксичность выражали как CC₅₀ - концентрацию, которая вызывает 50%-ное снижение жизнеспособности клеток.

Результаты представлены в табл. D2 (TOX HELAM) ниже.

Таблица D2

Данные представительных примеров

Соед. №	STA (361.159) IC90 мкг/мл	STA + 10% HS (361.169) IC90 мкг/мл	TOX HELAM (222.125) CC50 мкг/мл
1	0,09	0,17	>3,8547
2	1,02	1,09	>19,4696
3	0,03	0,06	>3,25636
5	0,64	1,14	7,92
8	1,15	1,52	>10,5122
9	0,33	0,69	4,77
10	0,08	0,13	>3,915
11	0,37	1,76	6,19
12	0,33	0,53	>9,70744
13	0,31	0,43	>9,68257
14	0,19	0,19	>9,68257
15	0,74	0,72	>9,78279
17	0,37	0,38	>10,1103
18	0,21	0,37	>10,6233
19	0,18	0,12	>9,43038
21	0,13	0,29	>4,0346
22	0,23	0,25	>9,43038
23	0,67	0,79	>10,3108
24	4,05	2,44	>3,9549
26	1,11	1,11	>3,8646

Пример E.

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

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

Результаты.

	Соед. № 14	Соед. № 1	Соед. № 41	Соед. № 2
Буфер pH 2	<0,01	<0,002	1,18	<0,01
10% HP-β-CD	0,076	НО	НО	НО

буфер pH 2				
20% HP-β-CD буфер pH 2	0,20	НО	НО	НО
Буфер pH 4	<0,01	<0,002	<0,01	<0,01
10% HP-β-CD буфер pH 4	0,069	0,177	1,1	0,11
20% HP-β-CD буфер pH 4	0,18	0,308	>1,15	0,28
Буфер pH 7,4	<0,01	<0,002	0,13	<0,01
10% HP-β-CD буфер pH 7,4	0,089	0,100	0,49	0,14
20% HP-β-CD буфер pH 7,4	0,20	0,417	0,56	0,33

НО означает "не определяли".

Е.2. Антимикробный спектр действия.

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

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

Описание индивидуальных исследуемых организмов

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

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

Результаты (если имеются).

Организм	Соединение №№ и MIC ₉₀ (µг/мл)							
	14	1	44	2	41	10	22	12
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	0,03	0,016	0,03	0,25	0,03	0,015	0,06	0,125
<i>S. aureus</i> ATCC 43300	0,03	0,016	0,03	0,5	0,03	0,03	0,125	0,125

S.aureus NRS119	0,03	0,03	0,03		0,06			
S.aureus NRS120	0,03	0,016	0,03		0,06			
S.aureus NRS121	0,03	0,016	0,06		0,06			
Мутант E. coli tolC	0,25	≤0,03	>8	0,25	1	0,125	1	0,25
E. coli ATCC 25922	4	>32	>8	>8	8	>8	>8	>8
H. influenza ATCC 49247	0,25		>8	>8	0,5	>8	4	1
M. catarrhalis ATCC 8176	0,015		0,25		0,12			

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

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

Результаты.

	Соед. № 14	№ соед. 1	Соед. № 10	Соед. № 44	№ соед. 12
<i>i.v.</i>					
Доза (мг/кг)	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
n	3	3	3	3	3
C ₀ (нг/мл)	2929	2921	4154	4524	2333
Клиренс плазмы Cl (л/ч/кг)	0,33	0,35	0,64	0,49	2,2
Vd _z (л/кг)	1,3	1,5	1,2	0,9	3,7
AUC _{0-inf} (нг.ч/мл)	7464	7074	3992	5037	1124
Время полужизни (t _{1/2}) (ч)	2,7	2,9	1,3	1,3	1,1
<i>p.o.</i>					
Доза (мг/кг)	10	5	10	10	10
n	3	3	3	3	3
C _{max} (нг/мл)	2950	1720	3537	2670	275
T _{max} (ч)	2,0	2,0	1,0	1,0	1,0
AUC _{0-inf} (нг.ч/мл)	21394	12158	12376	14527	914 AUC _{0-last}
Время полужизни (t _{1/2}) (ч)	3,2	3,1	2,2	2,8	n.d.
Биодоступность при пероральном приеме (%)	72	86	81	59	21

Е.4. Эффективность *In vivo*.

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

Метод.

Для инфицирования самок белых мышей Swiss использовали штамм *Staphylococcus aureus* ATCC 29213. Бактериальную культуру бульона сердечно-мозгового экстракта (ВН) высеивали за день до инфицирования, инкубировали при 37°C в течение ночи и разбавляли свежим ВН бульоном до необходимой концентрации. *I.p.* (внутрибрюшинное) введение $\sim 5 \times 10^8$ - 5×10^9 колониеобразующих единиц (CFU) выполняли любой в из боковых нижних квадрантов живота. После инфицирования мышей держали в клетках под ежедневным наблюдением с целью обнаружения признаков инфекции или смерти. Для лечения мышей использовали как путь *p.o.*, так и путь *i.v.*, и каждую мышь индивидуально обрабатывали путем

введения через желудочный зонд или путем i.v. введения. В этой модели испытывали как растворы (p.o. и i.v.), так и суспензии (p.o.). Параметром, используемым для наблюдения за развитием инфекции и действия лечения, была смерть или выживание животных в течение 3 дней после инфицирования. Поскольку смерть может наступить в результате токсического эффекта, была включена контрольная группа из 3 мышей, которых обрабатывали, используя наиболее высокую дозу исследуемого соединения (в исследованиях, где применялись суспензии).

Результаты.

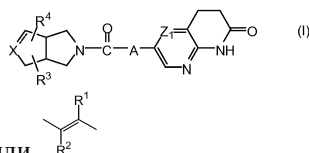
Антибактериальное действие *in vivo* в моделях с перитонитом инфекции *S. aureus* (ATCC 29213) после перорального внутривенного введения с использованием растворов.

Соединение	Путь заражения	Посевной материал (журнальная запись 10)	Состав	Путь обработки	Доза (мг на кг)	% выживаемости
44	IP	8, 9	P-p 20%CD+1HCl	PO, QD	1; 5	57; 100
14	IP	8, 7	20%CD+2H2T	IV, QD	2, 5; 5	75; 100

В контрольной группе мышей наблюдалась смертность 80 и 100% в каждом из соответствующих испытаний.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



где А представляет собой $-C\equiv C-$ или

связь ----- представляет собой одинарную связь или двойную связь;

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

Z₁ представляет собой CH или N;

R¹ представляет собой водород, C₁₋₄алкил или галоген;

R² представляет собой водород, C₁₋₄алкил или галоген;

R³ представляет собой водород, C₁₋₆алкил, гидроксил или галоген;

R⁴ представляет собой водород; галоген; C₁₋₆алкил; C₂₋₆алкенил; C₂₋₆алкинил; C₁₋₆алкилокси; C₁₋₄алкилоксикарбонил; аминокарбонил; моно- или ди(C₁₋₄алкил)аминокарбонил; арил; арилокси; арилкарбонил; арилсульфонил; гетероарил; C₁₋₆алкил, замещенный цианогруппой; C₁₋₆алкил, замещенный арилом или арилоксигруппой; или C₁₋₆алкил, замещенный гетероарилом;

арил является фенилом; фенилом, замещенным одним, двумя или тремя заместителями, каждый из них в отдельности выбирается из галогена, гидроксила, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, полигалогенC₁₋₄алкила, полигалогенC₁₋₄алкокси, циано-, нитро- и аминогруппы;

гетероарил представляет собой фуранил, тиофенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, изоксазолил, триазолил, триазолил, тетразолил, изотиазолил, тиадиазолил, оксадиазолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, бензо[1,3]диоксолил, бензофуранил, бензотиазолил, индолил, 2,3-дигидро-1H-индолил, тетрагидротиофенил или хинолинил,

где каждый гетероарил может быть замещен одним или двумя заместителями, каждый из них в отдельности выбирается из галогена, цианогруппы, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄алкилкарбонила или фенила;

или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты.

2. Соединение по п. 1,

где Z₁ представляет собой CH;

R¹ представляет собой водород или C₁₋₄алкил;

R² представляет собой водород или C₁₋₄алкил.

3. Соединение по п. 1 или 2,

где А представляет собой $-C\equiv C-$ или

связь ----- представляет собой одинарную связь или двойную связь;

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

R¹ является водородом;

R² является водородом;

R^3 является водородом, гидроксилем или галогеном;

R^4 является водородом; галогеном; C_{1-6} алкилом; C_{1-6} алкилокси; C_{1-4} алкилоксикарбонилем; аминокарбонилем; моно- или ди(C_{1-4} алкил)аминокарбонилем; арилом; арилокси; арилсульфонилем; гетероарилом; C_{1-6} алкилом, замещенным цианогруппой; C_{1-6} алкилом, замещенным арилом или арилоксигруппой; или C_{1-6} алкилом, замещенным гетероарилом;

арил является фенилом; фенилом, замещенным одним заместителем, выбранным из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилокси- и цианогруппы;

гетероарил является фуранилом, тиофенилом, пиразолилом, изоксазолилом, тиазолилом, триазолилом, тетразолилом, тиадиазолилом, пиридилином или пиримидинилом,

где каждый гетероарил может быть замещен одним заместителем, выбранным из галогена, цианогруппы, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} алкилкарбонила;

или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты.


4. Соединение по любому из пп. 1-3, где R^1 является водородом и R^2 является водородом.

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


6. Соединение по любому из пп. 1-5, где R^4 является арилом.

7. Соединение по любому из пп. 1-5, где R^4 является гетероарилом.

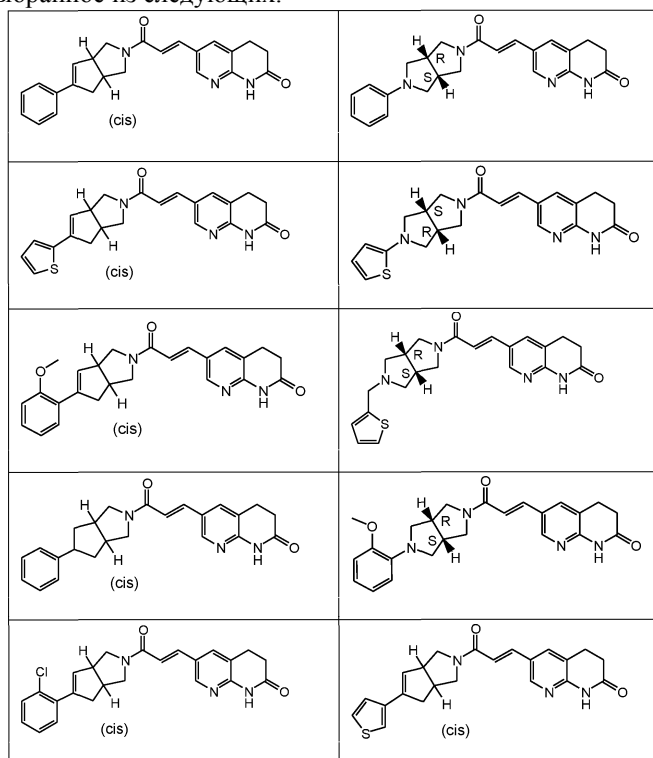
8. Соединение по любому из пп. 1-5, где R^4 является C_{1-6} алкилом, замещенным арилом.

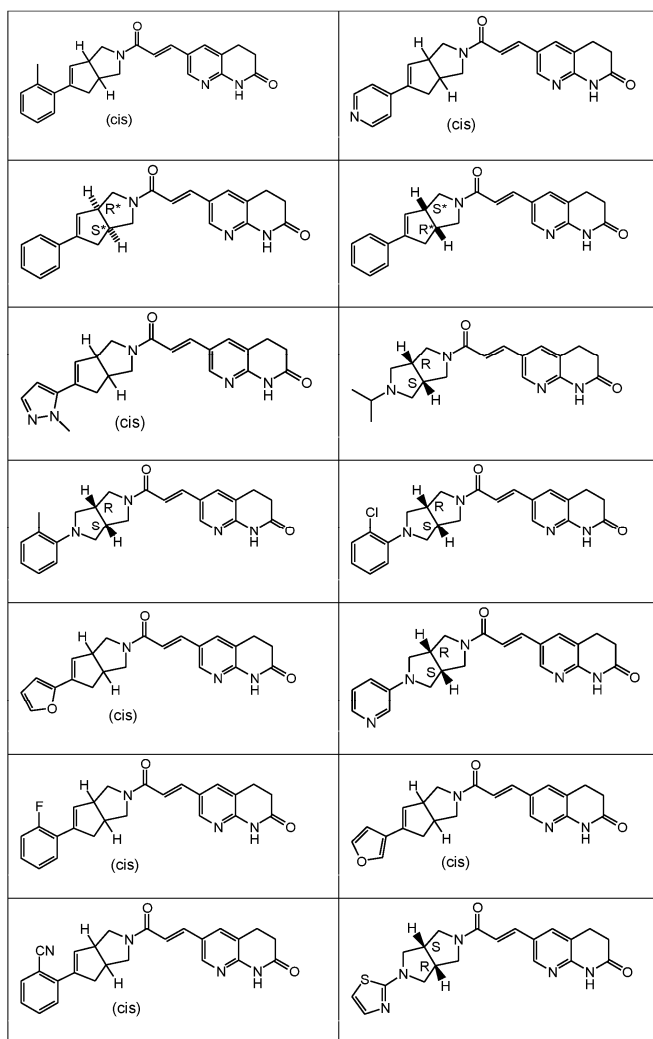
9. Соединение по любому из пп. 1-8, где X представляет собой азот, а связь  представляет собой одинарную связь.

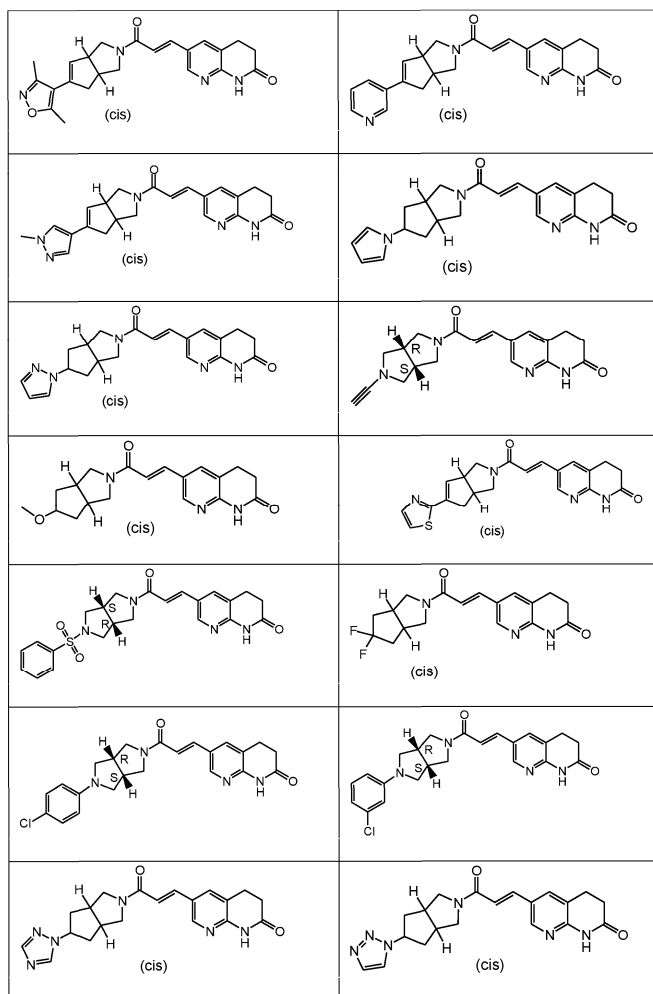
10. Соединение по любому из пп. 1-9,

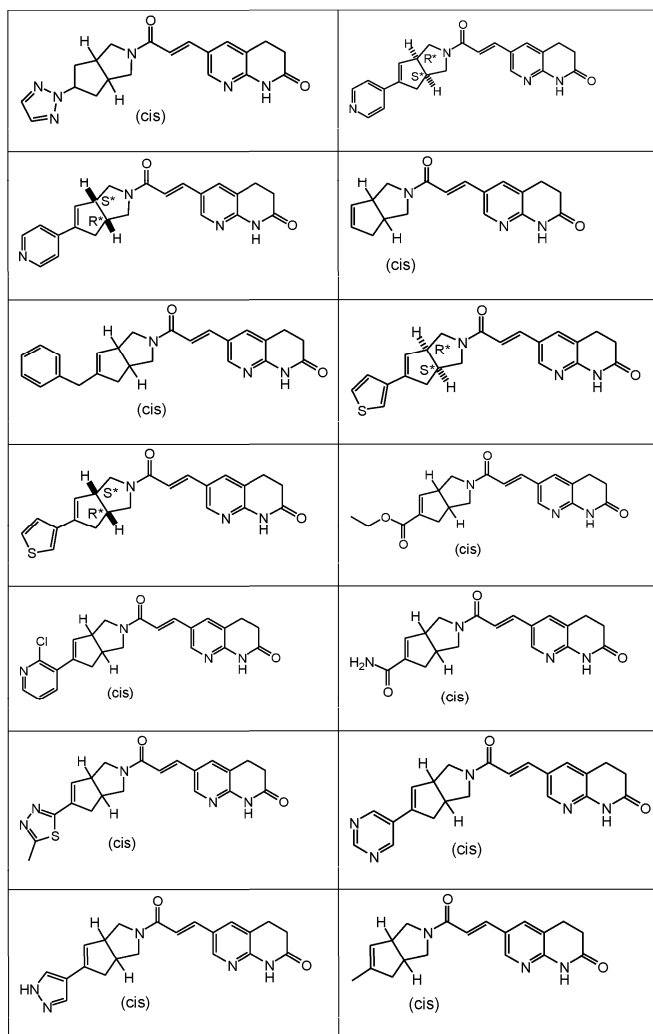
где A представляет собой 

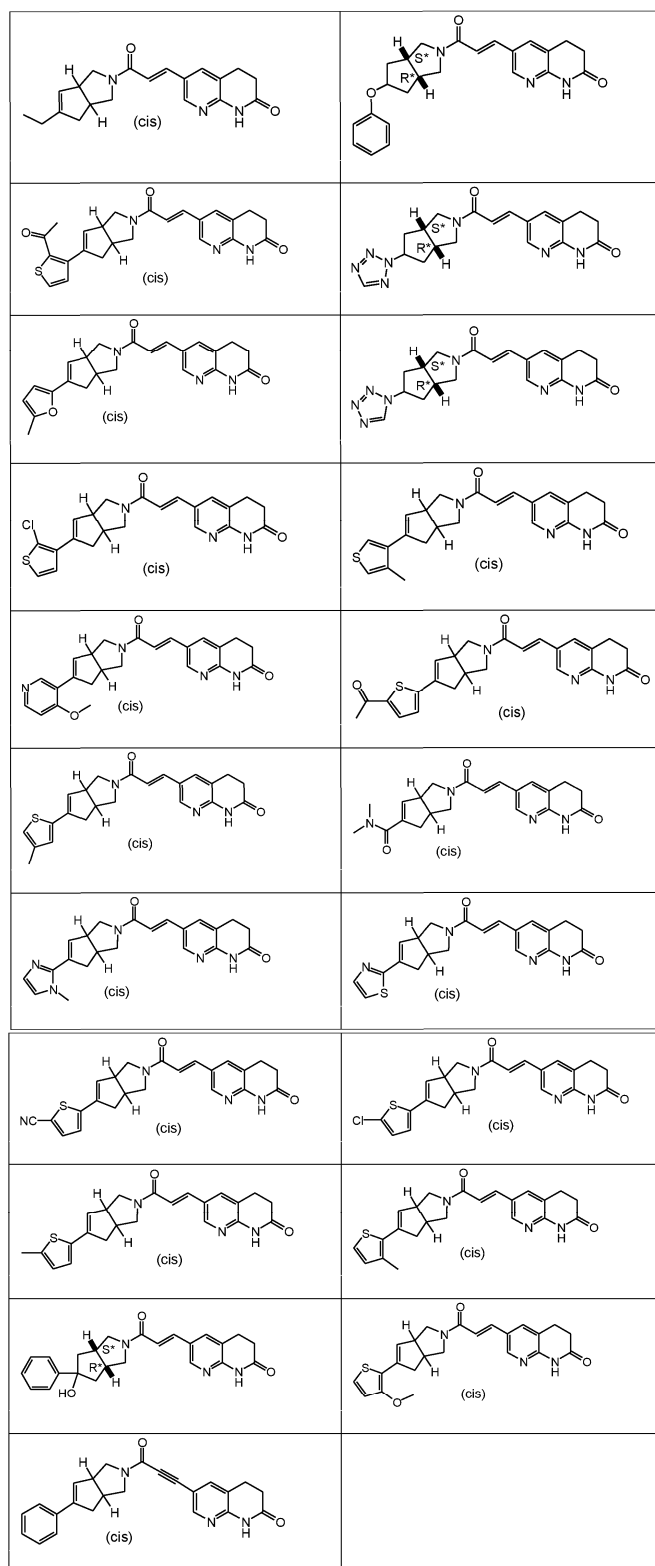
11. Соединение, выбранное из следующих:











или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Фармацевтическая композиция для лечения бактериальных инфекций, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-11.

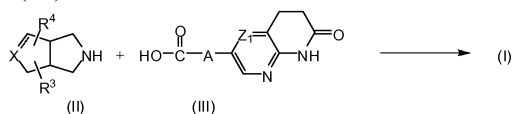
13. Способ получения фармацевтической композиции по п.12, где терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-11 тщательно перемешивают с фармацевтически приемлемым носителем.

14. Применение соединения формулы (I) по любому из пп.1-11 в качестве лекарственного средства для лечения бактериальных инфекций.

15. Применение соединения формулы (I) по любому из пп.1-11 для лечения бактериальных инфекций.

16. Применение по п.15, где бактериальная инфекция вызвана бактерией, которая экспрессирует фермент FabI.

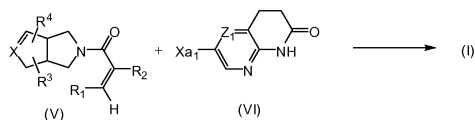
17. Способ получения соединения формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты, включающий реакцию промежуточного соединения формулы (II) с промежуточным соединением формулы (III)



где A, X, R³, R⁴ и Z₁ такие, как определены в п.1,

и с последующим превращением соединения формулы (I) в фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты путем взаимодействия соединения формулы (I) с кислотой.

18. Способ получения соединения формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты, где в соединении формулы (I) A представляет собой -C(R²)=C(R¹)-, включающий реакцию промежуточного соединения формулы (V) с промежуточным соединением формулы (VI)



где X_{a1} представляет собой уходящую группу, представляющую собой галогенидную группу, и X, Z₁, R¹, R², R³ и R⁴ такие, как определены в п.1;

и с последующим превращением соединения формулы (I) в фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты путем взаимодействия соединения формулы (I) с кислотой.

