

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 046672

(13) B1

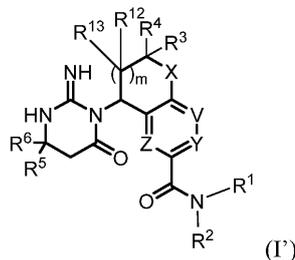
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- | | | |
|---------------------------------------|---------------|-----------------------|
| (45) Дата публикации и выдачи патента | (51) Int. Cl. | C07D 239/22 (2006.01) |
| 2024.04.08 | | C07D 405/04 (2006.01) |
| (21) Номер заявки | | C07D 405/14 (2006.01) |
| 202290527 | | A61K 31/513 (2006.01) |
| (22) Дата подачи заявки | | A61P 33/06 (2006.01) |
| 2020.07.21 | | |

(54) ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫЕ СРЕДСТВА

- | | |
|--|--|
| (31) PCT/CN2019/100781 | (US), Ху Бинь (CN), Келли Ш Майкл Дж. (US), Лэй Чжиюй (CN), Олсен Дэвид Б. (US), Слибс Брэд, Томпсон Дженнифер К., Трилья Тони (AU), Чжань Дунмэй, Чжан Цайлин, Чжао Ляньюнь (CN) |
| (32) 2019.08.15 | |
| (33) CN | |
| (43) 2022.07.18 | |
| (86) PCT/CN2020/103178 | |
| (87) WO 2021/027502 2021.02.18 | |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МЕРК ШАРП ЭНД ДОУМ КОРП.
(US); ЗЭ УОЛТЕР ЭНД ЭЛИЗА ХОЛЛ
ИНСТИТЮТ ОФ МЕДИКАЛ
РЕСЕРЧ (AU); МСД Р&Д (ЧАЙНА)
КО., ЛТД. (CN) | (74) Представитель:
Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Прищепный С.В.,
Парамонова К.В., Джермакян Р.В.,
Христофоров А.А., Угрюмов В.М.,
Костюшенкова М.Ю. (RU) |
| (72) Изобретатель:
Маккоули Джон А. (US), Коумэн
Алан Ф. (AU), Де Лера Руиз Мануэл
(US), Фавуцца Паола (AU), Го Чжюянь | (56) WO-A2-2017142825
WO-A2-2008103351
WO-A1-2017089453
WO-A1-2011044181
WO-A1-2017144517 |

- (57) Настоящее изобретение относится к способам лечения малярии, включающим в себя введение нуждающемуся в этом субъекту соединений формулы (I')



или их фармацевтически приемлемой соли, где значения переменных определены в настоящем документе. Изобретение также относится к применениям соединений формулы (I), определенных в настоящем документе, для ингибирования активности плазмепсина X, плазмепсина IX или плазмепсина X и IX, с целью лечения инфекции, вызванной Plasmodium, и с целью лечения малярии. Также предусмотрены способы лечения, дополнительно включающие в себя введение одного или более дополнительных противомаларийных соединений.

B1

046672

046672 B1

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I') и (I) или к их фармацевтически приемлемым солям, применимым для лечения инфекций, вызванных Plasmodium. Более конкретно, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I') и (I) или к их фармацевтически приемлемым солям, применимым для лечения инфекций, вызванных Plasmodium, конкретнее для лечения малярии.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Малярия представляет собой социально значимое заболевание людей с несколькими сотнями миллионов случаев инфекции и более чем с 450000 летальными исходами ежегодно. Наиболее летальная форма малярии обусловлена Plasmodium falciparum. Этот протозойный паразит является причиной почти всех случаев летального исхода при малярии с наибольшей встречаемостью в Африке. P. falciparum имеет сложный жизненный цикл, начинающийся в комаре-переносчике рода Anopheles, когда спорозoitные формы вводятся в организм человека-хозяина в процессе питания кровью. Эти спорозoitы мигрируют в печень и проникают в гепатоциты, в которых они развиваются с формированием тысяч печеночных мерозоитов, которые выходят в кровь, где они проникают в эритроциты с инициацией бесполого цикла паразита, ответственного за симптомы малярии. Паразит развивается в защитной нише эритроцита с формированием 16-32 мерозоитов, которые после созревания выходят из клетки хозяина для проникновения в новые эритроциты. Некоторые из этих паразитов дифференцируются с образованием гаметоцитов, половой формы паразита. Указанные формы могут быть поглощены комаром, в котором мужские и женские гаметы формируются, сливаются и дифференцируются в ооциты на внеклеточном матрикс кишечника комара. Спорозoitы формируются внутри ооциты и после выхода мигрируют в слюнную железу для доставки в следующего хозяина в процессе питания кровью для сохранения и выживания паразита.

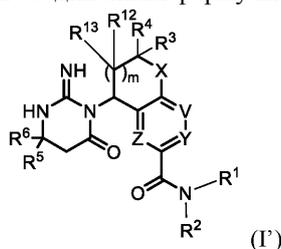
Другие формы малярии включают в себя рецидивирующую форму малярии, вызванную P. vivax, которая ответственна за значимую морбидность, может вызывать вирулентные формы этого заболевания с некоторым количеством летальных исходов и является важной проблемой за пределами Африки. P. knowlesi обнаружен в Юго-Восточной Азии и представляет собой зоонозного паразита, который обычно заражает длиннохвостых макаков, но, как было показано, способен поражать людей в малайзийской части Борнео.

Артемизинин в комбинации с лекарствами-партнерами стал основным направлением терапии и контроля малярии. Однако, по причине увеличивающейся угрозы лекарственной резистентности к комбинированному лечению на основе артемизинина (АСТ), разработка новых противомаларийных средств с новыми мишенями, которые ингибируют множество этапов в жизненном цикле паразита, представляет собой внеочередной приоритет в области контроля малярии. Такие новые противомаларийные средства, в качестве монотерапии или в качестве лекарств-партнеров при АСТ, могли бы привести к прогрессу в искоренении малярии, поскольку снижена вероятность присутствия в популяции паразитов с уже существующей мутацией, обуславливающей резистентность.

В настоящее время, аспарагиновые протеазы являются первичными мишенями для разработки лекарств: аспарагиновая протеаза HIV была успешно использована в качестве мишени для лекарства в клинической практике; ингибиторы, которые нацелены на ренин, VACE1 и гамма-секретазу человека были разработаны или находятся в стадии клинической разработки. В области противомаларийных лекарств, аспарагиновые протеазы P. falciparum плазмепсин X и IX (PMX и PMIX) были определены как потенциальные мишени, поскольку ингибиторы блокируют выход паразита и его проникновение в клетку-хозяина и предотвращают созревание некоторых белков роптрий и микронем, требуемых для этого процесса (Pino P, Caldelari R, Mukherjee B, Vahokoski J, Klages N, Maco B, et al. A multistage antimalarial targets the plasmepsins IX and X essential for invasion and egress. Science. 2017; 358(6362):522-8).

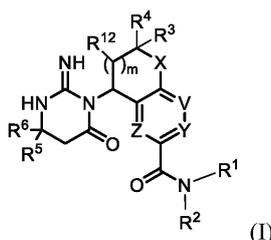
Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I')



где значения X, V, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹² и R¹³ описаны ниже.

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



где значения X, V, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ и R¹² описаны ниже.

В настоящем документе также описаны способы лечения инфекций, вызванных Plasmodium, включающие в себя введение нуждающемуся в этом субъекту соединения формулы (I) и (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В настоящем документе также описаны способы лечения инфекций, вызванных Plasmodium, включающие в себя введение нуждающемуся в этом субъекту соединения формулы (I) и (I) или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя.

В настоящем документе также описаны способы лечения малярии включающие, в себя введение нуждающемуся в этом субъекту соединения формулы (I) и (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение дополнительно относится к применению композиций, включая фармацевтические композиции, содержащие одно или более соединений согласно настоящему изобретению (например, одного соединения согласно настоящему изобретению) или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли или сольвата упомянутого(ых) соединения(ий) и/или упомянутого(ых) таутомера(ов), необязательно вместе с одним или более дополнительными терапевтическими средствами, необязательно в приемлемом (например, фармацевтически приемлемом) носителе или разбавителе, для лечения малярии.

Более того, настоящее изобретение дополнительно относится к способам применения фармацевтических композиций, содержащих одно или более из упомянутых соединений в форме свободного основания или в форме фармацевтически приемлемой соли вместе с одним или более стандартным(и) фармацевтическим(и) вспомогательным(и) веществом(ами), для лечения инфекций, вызванных Plasmodium, лечения малярии, ингибирования плазмепсина X, или двойного ингибирования плазмепсина X и плазмепсина IX. Также предусмотрены способы применения комбинаций соединений или солей согласно настоящему изобретению вместе с одним или более дополнительными фармацевтически активными средствами.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способам ингибирования плазмепсина X, или двойного ингибирования активности плазмепсина X и плазмепсина IX, и лечения, предупреждения, уменьшения интенсивности и/или задержки возникновения заболеваний или нарушений, при которых ингибирование плазмепсина X и/или плазмепсина IX характеризуется терапевтическим эффектом или может им характеризоваться, например, малярии.

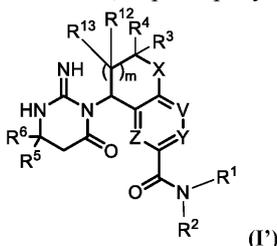
Настоящее изобретение дополнительно относится к способам ингибирования аспарагиновых протеаз P. falciparum. Настоящее изобретение дополнительно относится к способам блокировки роста P. falciparum путем ингибирования плазмепсина X. Настоящее изобретение дополнительно относится к способам блокировки роста P. falciparum путем ингибирования и PMX, и плазмепсина IX.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способам лечения малярии путем ингибирования плазмепсина X. Настоящее изобретение дополнительно относится к способам лечения малярии путем ингибирования и PMX, и плазмепсина IX.

Указанные и другие варианты осуществления настоящего изобретения, которые более подробно описаны ниже или станут понятны средним специалистам в данной области техники, включены в объем настоящего изобретения.

Подробное описание настоящего изобретения

В настоящем документе описаны соединения, характеризующиеся структурной формулой (I')



или их фармацевтически приемлемая соль, где

X представляет собой связь, C(R¹⁴)₂, O, S, SO, SO₂ или NH;

Y представляет собой CR⁹ или N, где если Y представляет собой N, то Z представляет собой CR¹¹, и V представляет собой CR¹⁰;

V представляет собой CR¹⁰ или N, где если V представляет собой N, то Z представляет собой CR¹¹, и Y представляет собой CR⁹;

Z представляет собой CR¹¹ или N, где если Z представляет собой N, то V представляет собой CR¹⁰, и Y представляет собой CR⁹;

R¹ представляет собой гетероциклоалкил, C₃-C₁₂-циклоалкил, арил, C₁-C₆-алкиларил, или вместе с R² и атомом азота, с которым они связаны, формируют азотсодержащее кольцо, где гетероциклоалкил, C₃-C₁₂-циклоалкил, арил, C₁-C₆-алкиларил или азотсодержащее кольцо является незамещенным или замещенным 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OH, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкил-OC₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкил-COON, COON, оксо, COOC₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкил-COOC₁-C₆-алкила, C₃-C₆-циклоалкила, C₁-C₆-алкил-C₃-C₆-циклоалкила, арила, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкил-О-галоген-C₁-C₆-алкила, галоген-C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкил-OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) и C₁-C₆-алкил-N(R⁷)(R⁸);

R² представляет собой водород, C₁-C₆-алкил-COON, COON, C₃-C₆-циклоалкил, C₁-C₆-алкил, галоген-C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-алкил-OH, или вместе с R¹ и атомом азота, с которым они связаны, формируют азотсодержащее кольцо, где азотсодержащее кольцо является незамещенным или замещенным 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OH, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкил-OC₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкил-COON, COON, оксо, COOC₁-C₆-алкила, C₃-C₆-циклоалкила, C₁-C₆-алкила, галоген-C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкил-OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) и C₁-C₆-алкил-N(R⁷)(R⁸);

R³ представляет собой водород, галоген, CN, OH, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкил-OC₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил-COON, COON, C₃-C₆-циклоалкил, C₁-C₆-алкил, галоген-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил-OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸), C₁-C₆-алкил-N(R⁷)(R⁸), C₁-C₆-алкил(OCH₂CH₂)_nN(R⁷)(R⁸) или C₁-C₆-алкил-О-галоген-C₁-C₆-алкил, или вместе с R⁴ формируют C₃-C₆-циклоалкил или C₃-C₆-гетероциклоалкил;

R⁴ представляет собой водород, галоген, CN, OH, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкил-OC₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил-COON, COON, C₃-C₆-циклоалкил, C₁-C₆-алкил, галоген-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил-OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸), C₁-C₆-алкил-N(R⁷)(R⁸), C₁-C₆-алкил(OCH₂CH₂)_n(R⁷)(R⁸) или C₁-C₆-алкил-О-галоген-C₁-C₆-алкил, или вместе с R³ формируют C₃-C₆-циклоалкил или C₃-C₆-гетероциклоалкил;

R⁵ представляет собой водород, галоген, CN, OH, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкил-OC₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил-COON, COON, C₃-C₆-циклоалкил, C₁-C₆-алкил, галоген-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил-OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) или C₁-C₆-алкил-N(R⁷)(R⁸), или вместе с R⁶ формируют C₃-C₆-циклоалкил или C₃-C₆-гетероциклоалкил;

R⁶ представляет собой водород, галоген, CN, OH, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкил-OC₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил-COON, COON, C₃-C₆-циклоалкил, C₁-C₆-алкил, галоген-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил-OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) или C₁-C₆-алкил-N(R⁷)(R⁸), или вместе с R⁵ формируют C₃-C₆-циклоалкил или C₃-C₆-гетероциклоалкил;

R⁷ представляет собой водород, C₁-C₆-алкил-COON, COON, C₃-C₆-циклоалкил, C₁-C₆-алкил, галоген-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил, галоген-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил-OH, COC₁-C₆-алкил или COOC₁-C₆-алкил;

R⁸ представляет собой водород, C₁-C₆-алкил-COON, COON, C₃-C₆-циклоалкил, C₁-C₆-алкил, галоген-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил, галоген-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил-OH, COC₁-C₆-алкил или COOC₁-C₆-алкил;

R⁹ представляет собой водород, галоген, CN, OH, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкил-OC₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил-COON, COON, C₃-C₆-циклоалкил, C₁-C₆-алкил, галоген-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил-OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) или C₁-C₆-алкил-N(R⁷)(R⁸);

R¹⁰ представляет собой водород, галоген, CN, OH, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкил-OC₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил-COON, COON, C₃-C₆-циклоалкил, C₁-C₆-алкил, галоген-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил-OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) или C₁-C₆-алкил-N(R⁷)(R⁸);

R¹¹ представляет собой водород, галоген, CN, OH, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкил-OC₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил-COON, COON, C₃-C₆-циклоалкил, C₁-C₆-алкил, галоген-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил-OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) или C₁-C₆-алкил(R⁷)(R⁸);

R¹² представляет собой водород, галоген, CN, OH, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкил-OC₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил-COON, COON, C₃-C₆-циклоалкил, C₁-C₆-алкил, галоген-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил-OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) или C₁-C₆-алкил-N(R⁷)(R⁸);

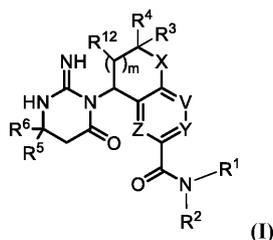
R¹³ представляет собой водород, галоген, CN, OH, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкил-OC₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил-COON, COON, C₃-C₆-циклоалкил, C₁-C₆-алкил, галоген-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил-OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) или C₁-C₆-алкил-N(R⁷)(R⁸);

в каждом случае R¹⁴ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, CN, OH, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкил-OC₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкил-COON, COON, C₃-C₆-циклоалкила, C₁-C₆-алкила, галоген-C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкил-OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) и C₁-C₆-алкил-N(R⁷)(R⁸);

n равен 1, 2, 3 или 4; и

m равен 0, 1 или 2.

В настоящем документе также описаны соединения, характеризующиеся структурной формулой (I)



(I)

или их фармацевтически приемлемая соль, где

X представляет собой CH₂, O, S, SO, SO₂ или NH;

Y представляет собой CR⁹ или N, где если Y представляет собой N, то Z представляет собой CR¹¹, и V представляет собой CR¹⁰;

V представляет собой CR¹⁰ или N, где если V представляет собой N, то Z представляет собой CR¹¹, и Y представляет собой CR⁹;

Z представляет собой CR¹¹ или N, где если Z представляет собой N, то V представляет собой CR¹⁰, и Y представляет собой CR⁹;

R¹ представляет собой гетероциклоалкил, C₃-C₁₂-циклоалкил, арил, C₁-C₆-алкиларил, или вместе с R² и атомом азота, с которым они связаны, формируют азотсодержащее кольцо, где гетероциклоалкил, C₃-C₁₂-циклоалкил, арил, C₁-C₆-алкиларил или азотсодержащее кольцо является незамещенным или замещенным 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OH, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкил-OC₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкил-COOH, COOH, оксо, COOC₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкил-COOC₁-C₆-алкила, C₃-C₆-циклоалкила, C₁-C₆-алкила, галоген-C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкил-OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) и C₁-C₆-алкил-N(R⁷)(R⁸);

R² представляет собой водород, C₁-C₆-алкил-COOH, COOH, C₃-C₆-циклоалкил, C₁-C₆-алкил, галоген-C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-алкил-OH, или вместе с R¹ и атомом азота, с которым они связаны, формируют азотсодержащее кольцо, где азотсодержащее кольцо является незамещенным или замещенным 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OH, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкил-OC₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкил-COOH, COOH, оксо, COOC₁-C₆-алкила, C₃-C₆-циклоалкила, C₁-C₆-алкила, галоген-C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкил-OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) и C₁-C₆-алкил-N(R⁷)(R⁸);

R³ представляет собой водород, галоген, CN, OH, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкил-OC₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил-COOH, COOH, C₃-C₆-циклоалкил, C₁-C₆-алкил, галоген-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил-OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) или C₁-C₆-алкил-N(R⁷)(R⁸), или вместе с R⁴ формируют C₃-C₆-циклоалкил или C₃-C₆-гетероциклоалкил;

R⁴ представляет собой водород, галоген, CN, OH, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкил-OC₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил-COOH, COOH, C₃-C₆-циклоалкил, C₁-C₆-алкил, галоген-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил-OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) или C₁-C₆-алкил-N(R⁷)(R⁸), или вместе с R³ формируют C₃-C₆-циклоалкил или C₃-C₆-гетероциклоалкил;

R⁵ представляет собой водород, галоген, CN, OH, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкил-OC₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил-COOH, COOH, C₃-C₆-циклоалкил, C₁-C₆-алкил, галоген-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил-OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) или C₁-C₆-алкил-N(R⁷)(R⁸), или вместе с R⁶ формируют C₃-C₆-циклоалкил или C₃-C₆-гетероциклоалкил;

R⁶ представляет собой водород, галоген, CN, OH, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкил-OC₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил-COOH, COOH, C₃-C₆-циклоалкил, C₁-C₆-алкил, галоген-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил-OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) или C₁-C₆-алкил-N(R⁷)(R⁸), или вместе с R⁵ формируют C₃-C₆-циклоалкил или C₃-C₆-гетероциклоалкил;

R⁷ представляет собой водород, C₁-C₆-алкил-COOH, COOH, C₃-C₆-циклоалкил, C₁-C₆-алкил, галоген-C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-алкил-OH;

R⁸ представляет собой водород, C₁-C₆-алкил-COOH, COOH, C₃-C₆-циклоалкил, C₁-C₆-алкил, галоген-C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-алкил-OH;

R⁹ представляет собой водород, галоген, CN, OH, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкил-OC₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил-COOH, COOH, C₃-C₆-циклоалкил, C₁-C₆-алкил, галоген-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил-OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) или C₁-C₆-алкил-N(R⁷)(R⁸);

R¹⁰ представляет собой водород, галоген, CN, OH, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкил-OC₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил-COOH, COOH, C₃-C₆-циклоалкил, C₁-C₆-алкил, галоген-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил-OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) или C₁-C₆-алкил-N(R⁷)(R⁸);

R¹¹ представляет собой водород, галоген, CN, OH, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкил-OC₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил-COOH, COOH, C₃-C₆-циклоалкил, C₁-C₆-алкил, галоген-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил-OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) или C₁-C₆-алкил-N(R⁷)(R⁸);

R¹² представляет собой водород, галоген, CN, OH, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкил-OC₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил-COOH, COOH, C₃-C₆-циклоалкил, C₁-C₆-алкил, галоген-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил-OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) или C₁-C₆-алкил-N(R⁷)(R⁸); и

m равен 0, 1 или 2.

Согласно вариантам осуществления, описанным в настоящем документе, X представляет собой связь, $C(R^{14})_2$, O, S, SO, SO_2 или NH. Согласно определенным вариантам осуществления, описанным в настоящем документе, X представляет собой связь. Согласно определенным вариантам осуществления, X представляет собой $C(R^{14})_2$, где R^{14} рассмотрен ниже более подробно. Согласно определенным вариантам осуществления, X представляет собой связь, CH_2 , $CH(CH_3)$, $C(CH_3)_2$, O, $CH(OCH_3)$, SO_2 или CF_2 . Согласно другим вариантам осуществления, X представляет собой CH_2 , O, S, SO, SO_2 или NH. Согласно определенным вариантам осуществления, X представляет собой CH_2 . Согласно вариантам осуществления, описанным в настоящем документе, X представляет собой O. Согласно вариантам осуществления, описанным в настоящем документе, X представляет собой S. Согласно вариантам осуществления, описанным в настоящем документе, X представляет собой SO. Согласно вариантам осуществления, описанным в настоящем документе, X представляет собой SO_2 . Согласно вариантам осуществления, описанным в настоящем документе, X представляет собой NH. Согласно вариантам осуществления, описанным в настоящем документе, X представляет собой O или SO_2 .

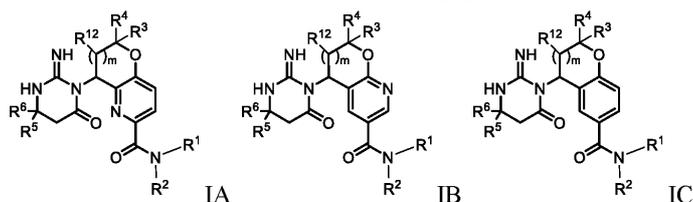
Согласно вариантам осуществления, описанным в настоящем документе, Y представляет собой CR^9 или N. Согласно определенным вариантам осуществления, Y представляет собой CR^9 , где R^9 рассмотрен подробно ниже. Согласно определенным вариантам осуществления, Y представляет собой N. Согласно определенным вариантам осуществления, Y представляет собой CH. Согласно определенным вариантам осуществления, где если Y представляет собой N, то Z представляет собой CR^{11} , и V представляет собой CR^{10} .

Согласно вариантам осуществления, описанным в настоящем документе, V представляет собой CR^{10} или N. Согласно определенным вариантам осуществления, V представляет собой CR^{10} , R^{10} рассмотрен подробно ниже. Согласно определенным вариантам осуществления, V представляет собой N. Согласно определенным вариантам осуществления, V представляет собой CH. Согласно определенным вариантам осуществления, где если V представляет собой N, то Z представляет собой CR^{11} , и Y представляет собой CR^9 .

Согласно вариантам осуществления, описанным в настоящем документе, Z представляет собой CR^{11} или N. Согласно определенным вариантам осуществления, Z представляет собой CR^{11} , R^{11} рассмотрен подробно ниже. Согласно определенным вариантам осуществления, Z представляет собой CH. Согласно определенным вариантам осуществления, Z представляет собой N. Согласно определенным вариантам осуществления, где если Z представляет собой N, то V представляет собой CR^{10} , и Y представляет собой CR^9 .

Согласно определенным вариантам осуществления, X представляет собой O, каждый из Y и V представляет собой CH, и Z представляет собой N. Согласно определенным вариантам осуществления, X представляет собой O, каждый из Y и Z представляет собой CH, и V представляет собой N. Согласно определенным вариантам осуществления, X представляет собой O, и V, Y и Z одновременно представляют собой CH.

Указанные варианты осуществления представлены формулами IA-IC



Согласно вариантам осуществления, описанным в настоящем документе, R представляет собой гетероциклоалкил, C_3 - C_{12} -циклоалкил, арил, C_1 - C_6 -алкиларил, или вместе с R^2 и атомом азота, с которым они связаны, формируют азотсодержащее кольцо, где гетероциклоалкил, C_3 - C_{12} -циклоалкил, арил, C_1 - C_6 -алкиларил или азотсодержащее кольцо является незамещенным или замещенным 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OH, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкил- OC_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкил- $COOH$, $COOH$, оксо, $COOC_1$ - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкил- $COOC_1$ - C_6 -алкила, C_3 - C_6 -циклоалкила, C_1 - C_6 -алкил- C_3 - C_6 -циклоалкила, арила, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкил-О-галоген- C_1 - C_6 -алкила, галоген- C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкил-ОН, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ и C_1 - C_6 -алкил- $N(R^7)(R^8)$.

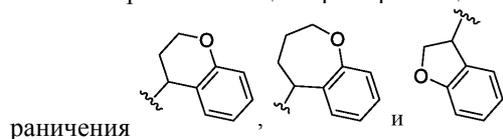
Согласно вариантам осуществления, описанным в настоящем документе, R^1 представляет собой гетероциклоалкил, C_3 - C_{12} -циклоалкил, арил, C_1 - C_6 -алкиларил, или вместе с R^2 и атомом азота, с которым они связаны, формируют азотсодержащее кольцо, где гетероциклоалкил, C_3 - C_{12} -циклоалкил, арил, C_1 - C_6 -алкиларил или азотсодержащее кольцо является незамещенным или замещенным 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OH, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкил- OC_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкил- $COOH$, $COOH$, оксо, $COOC_1$ - C_6 -алкила, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_1 - C_6 -алкила, галоген- C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкил-ОН, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ и C_1 - C_6 -алкил- $N(R^7)(R^8)$.

Согласно определенным вариантам осуществления, R^1 представляет собой бициклическое кольцо. Согласно определенным вариантам осуществления, R^1 представляет собой бициклический гетероциклоалкил, бициклический C_3 - C_{12} -циклоалкил, бициклический арил, или вместе с R^2 и атомом азота, с кото-

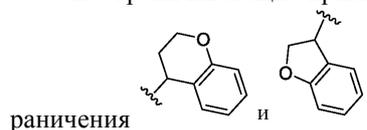
рым они связаны, формируют бициклическое азотсодержащее кольцо. Согласно определенным вариантам осуществления, R^1 представляет собой бициклический гетероциклоалкил, бициклический C_3 - C_{12} -циклоалкил, бициклический арил, или вместе с R^2 и атомом азота, с которым они связаны, формируют бициклическое азотсодержащее кольцо, где одно из колец представляет собой бензольное кольцо. Согласно определенным вариантам осуществления, R^1 представляет собой бициклический гетероциклоалкил, бициклический C_3 - C_{12} -циклоалкил, C_1 - C_6 -алкилфенил, или вместе с R^2 и атомом азота, с которым они связаны, формируют бициклическое азотсодержащее кольцо, где одно из колец бициклического гетероциклоалкила, бициклического C_3 - C_{12} -циклоалкила, или кольца, образованного вместе с R^2 и атомом азота, с которым они связаны, представляет собой бензольное кольцо.

Согласно определенным вариантам осуществления, R^1 представляет собой гетероциклоалкил. Неограничивающие примеры моноциклических гетероциклоалкильных групп включают в себя пиперидил, оксетанил, пирролил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиазолидинил, 1,4-диоксанил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, β -лактам, γ -лактам, δ -лактам, β -лактон, γ -лактон, δ -лактон и пирролидинон, и их оксиды.

Неограничивающие примеры бициклических гетероциклоалкильных групп включают в себя без ог-

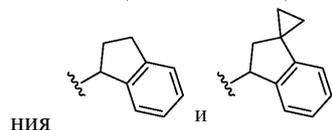


Неограничивающие примеры бициклических гетероциклоалкильных групп включают в себя без ог-



Согласно определенным вариантам осуществления, R^1 представляет собой

Согласно определенным вариантам осуществления, R^1 представляет собой C_3 - C_{12} -циклоалкил. Согласно определенным вариантам осуществления, представляет собой моноциклический циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Согласно определенным вариантам осуществления, циклоалкил представляет собой бициклический циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают в себя без ограниче-

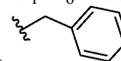


Подходящие примеры циклоалкилов включают в себя без ограничения

Согласно определенным вариантам осуществления, R^1 представляет собой арильное кольцо. Подходящие примеры арилов включают в себя без ограничения моноциклические арильные группы, такие как фенил, и бициклические арильные группы, такие как нафтил.

Согласно определенным вариантам осуществления, R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкиларильное

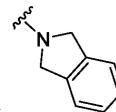
кольцо. Подходящие примеры C_1 - C_6 -алкилариллов включают в себя без ограничения



Согласно определенным вариантам осуществления, R^1 вместе с R^2 формируют азотсодержащее кольцо. Подходящие примеры азотсодержащих колец включают в себя без ограничения азиридилил, азиридил, азетидинил, азет, индолин, пирролидинил, пирролил, пиперидинил и пиридинил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^1 вместе с R^2 формируют азотсодержащее кольцо, где азотсодержащее кольцо представляет собой индолин. Согласно определенным вариантам осуществления, R^1 вместе

R^2 формируют азотсодержащее кольцо, где азотсодержащее кольцо представляет собой

Согласно определенным вариантам осуществления, R^1 является незамещенным. Согласно другим вариантам осуществления, R^1 замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OH, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкил- OC_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкил- $COOH$, $COOH$, оксо, $COOC_1$ - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкил- $COOC_1$ - C_6 -алкила, C_3 - C_6 -циклоалкила, C_1 - C_6 -алкил- C_3 - C_6 -циклоалкила, арила, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкил-О-галоген- C_1 - C_6 -алкила, галоген- C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкил-OH,

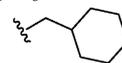


CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) и C₁-C₆-алкил-N(R⁷)(R⁸). Согласно другим вариантам осуществления, R¹ замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OH, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкил-OC₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкил-COOH, COOH, оксо, COOC₁-C₆-алкил, C₃-C₆-циклоалкила, C₁-C₆-алкила, галоген-C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкил-OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) и C₁-C₆-алкил(R⁷)(R⁸).

Согласно определенным вариантам осуществления, R¹ замещен 1 заместителем. Согласно определенным вариантам осуществления, R¹ замещен 2 заместителями. Согласно определенным вариантам осуществления, R¹ замещен 3 заместителями. Согласно определенным вариантам осуществления, R¹ замещен 4 заместителями. Согласно определенным вариантам осуществления, R¹ замещен 5 заместителями.

Согласно определенным вариантам осуществления, R¹ замещен галогеном. Примеры подходящих галогенов включают в себя хлор, бром, фтор и йод. Согласно определенным вариантам осуществления, R¹ замещен CN. Согласно определенным вариантам осуществления, R¹ замещен OH. Согласно определенным вариантам осуществления, R¹ замещен оксогруппой. Согласно определенным вариантам осуществления, R¹ замещен C₁-C₆-алкокси. Подходящие алкокси включают в себя без ограничения метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси и н-бутокси. Согласно определенным вариантам осуществления, R¹ замещен C₁-C₆-алкил-OC₁-C₆-алкилом. Согласно определенным вариантам осуществления, R¹ замещен C₁-C₆-алкил-COOH. Согласно определенным вариантам осуществления, R¹ замещен COOH. Согласно определенным вариантам осуществления, R¹ замещен C₁-C₆-алкил-COOC₁-C₆-алкилом.

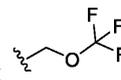
Согласно определенным вариантам осуществления, R¹ замещен C₃-C₆-циклоалкилом. Подходящие примеры циклоалкилов включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Согласно определенным вариантам осуществления, R¹ замещен C₁-C₆-алкил-C₃-C₆-



циклоалкилом. Подходящие примеры циклоалкилов включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Согласно определенным вариантам осуществления, R¹ замещен арилом. Подходящие примеры циклоалкилов включают в себя без ограничения фенил.

Согласно определенным вариантам осуществления, R¹ замещен C₁-C₆-алкилом. Примеры C₁-C₆-алкильных групп могут включать в себя без ограничения метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, н-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-2-метилпропил и 1-этил-1-метилпропил.

Согласно определенным вариантам осуществления, R¹ замещен C₁-C₆-алкил-O-галоген-C₁-C₆-



алкилом. Подходящие примеры галогеналкилов включают в себя без ограничения

Согласно определенным вариантам осуществления, R¹ замещен галоген-C₁-C₆-алкилом. Подходящие примеры галогеналкилов включают в себя без ограничения фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 1,2-дифторэтил и 2,2-дифторэтил. Согласно определенным вариантам осуществления, R¹ замещен C₁-C₆-алкил-OH. Примеры подходящих спиртов включают в себя без ограничения метанол, этанол, пропанол, бутанол и изобутанол. Согласно определенным вариантам осуществления, R¹ замещен CON(R⁷)(R⁸). Согласно определенным вариантам осуществления, R¹ замещен N(R⁷)(R⁸). Согласно определенным вариантам осуществления, R¹ замещен C₁-C₆-алкил-N(R⁷)(R⁸), где R⁷ и R⁸ будут ниже подробно описаны.

Согласно определенным вариантам осуществления, R¹ замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из брома, фтора, хлора, метила, OH, галогена, CN оксо, метоксиметила, COOCH₂CH₃ и трифторметила.

Согласно определенным вариантам осуществления, описанным в настоящем документе, R² представляет собой водород, C₁-C₆-алкил-COOH, COOH, C₃-C₆-циклоалкил, C₁-C₆-алкил, галоген-C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-алкил-OH, или вместе с R¹ и атомом азота, с которым они связаны, формируют азотсодержащее кольцо, где азотсодержащее кольцо является незамещенным или замещенным 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OH, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкил-OC₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкил-COOH, COOH, C₃-C₆-циклоалкила, C₁-C₆-алкила, галоген-C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкил-OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) и C₁-C₆-алкил-N(R⁷)(R⁸).

Согласно определенным вариантам осуществления, R² представляет собой водород. Согласно определенным вариантам осуществления, R² представляет собой C₁-C₆-алкил-COOH. Согласно определенным вариантам осуществления, R² представляет собой COOH. Согласно определенным вариантам осуществления, R² представляет собой C₃-C₆-циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Согласно определенным вариантам осуществления, R² представляет собой C₁-C₆-алкил. Примеры C₁-C₆-алкильных групп могут включать в себя без ограничения метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-

этилпропил, н-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-2-метилпропил и 1-этил-1-метилпропил.

Согласно определенным вариантам осуществления, R^2 представляет собой галоген- C_1-C_6 -алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают в себя без ограничения фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 1,2-дифторэтил и 2,2-дифторэтил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^2 представляет собой C_1-C_6 -алкил-ОН. Примеры подходящих спиртов включают в себя без ограничения метанол, этанол, пропанол, бутанол и изобутанол.

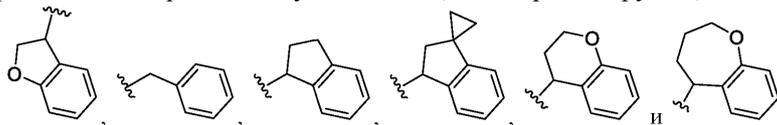
Согласно определенным вариантам осуществления, R^2 вместе R^1 формируют азотсодержащее кольцо. Подходящие примеры азотсодержащих колец включают в себя без ограничения азиридирил, азиририл, азетидинил, азет, индолин, пирролидинил, пирролил, пиперидинил и пиридинил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^2 вместе R^1 формируют индолин.

Согласно определенным вариантам осуществления, азотсодержащее кольцо является незамещенным. Согласно другим вариантам осуществления, азотсодержащее кольцо замещено 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OH, C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_6 -алкил- OC_1-C_6 -алкила, C_1-C_6 -алкил- $COOH$, $COOH$, C_3-C_6 -циклоалкила, C_1-C_6 -алкила, галоген- C_1-C_6 -алкила, C_1-C_6 -алкил-ОН, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ и C_1-C_6 -алкил- $N(R^7)(R^8)$. Согласно определенным вариантам осуществления, азотсодержащее кольцо замещено 1 заместителем. Согласно определенным вариантам осуществления, азотсодержащее кольцо замещено 2 заместителями. Согласно определенным вариантам осуществления, азотсодержащее кольцо замещено 3 заместителями. Согласно определенным вариантам осуществления, азотсодержащее кольцо замещено 4 заместителями. Согласно определенным вариантам осуществления, азотсодержащее кольцо замещено 5 заместителями.

Согласно определенным вариантам осуществления, азотсодержащее кольцо замещено галогеном. Примеры подходящих галогенов включают в себя хлор, бром, фтор и йод. Согласно определенным вариантам осуществления, азотсодержащее кольцо замещено CN. Согласно определенным вариантам осуществления, азотсодержащее кольцо замещено OH. Согласно определенным вариантам осуществления, азотсодержащее кольцо замещено алкокси. Подходящие алкокси включают в себя без ограничения метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси и н-бутокси. Согласно определенным вариантам осуществления, азотсодержащее кольцо замещено C_1-C_6 -алкилалкокси. Согласно определенным вариантам осуществления, азотсодержащее кольцо замещено C_1-C_6 -алкил- $COOH$. Согласно определенным вариантам осуществления, азотсодержащее кольцо замещено $COOH$.

Согласно определенным вариантам осуществления, азотсодержащее кольцо замещено C_3-C_6 -циклоалкилом. Подходящие примеры циклоалкилов включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Согласно определенным вариантам осуществления, азотсодержащее кольцо замещено C_1-C_6 -алкилом. Примеры C_1-C_6 -алкильных групп могут включать в себя без ограничения метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изо-пентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, н-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-2-метилпропил и 1-этил-1-метилпропил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^1 замещен галоген- C_1-C_6 -алкилом. Подходящие примеры галогеналкилов включают в себя без ограничения фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 1,2-дифторэтил и 2,2-дифторэтил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^1 замещен C_1-C_6 -алкил-ОН. Примеры подходящих спиртов включают в себя без ограничения метанол, этанол, пропанол, бутанол и изобутанол. Согласно определенным вариантам осуществления, азотсодержащее кольцо замещено $CON(R^7)(R^8)$. Согласно определенным вариантам осуществления, азотсодержащее кольцо замещено $N(R^7)(R^8)$. Согласно определенным вариантам осуществления, азотсодержащее кольцо замещено C_1-C_6 -алкил- $N(R^7)(R^8)$, где R^7 и R^8 будут ниже подробно описаны.

Согласно определенным вариантам осуществления, R^1 выбран из группы, состоящей из

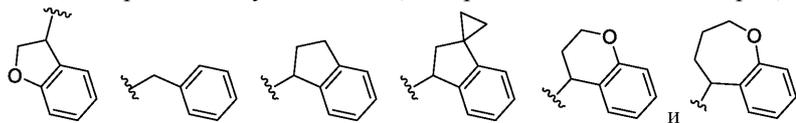


где R^1 является незамещенным или замещенным 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OH, C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_6 -алкил- OC_1-C_6 -алкила, C_1-C_6 -алкил- $COOH$, $COOH$, оксо, $COOC_1-C_6$ -алкила, C_3-C_6 -циклоалкила, C_1-C_6 -алкил- C_3-C_6 -циклоалкила, арила, C_1-C_6 -алкила, галоген- C_1-C_6 -алкила, C_1-C_6 -алкил-О-галоген- C_1-C_6 -алкила, C_1-C_6 -алкил-ОН, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ и C_1-C_6 -алкил- $N(R^7)(R^8)$;

R^7 представляет собой водород, C_1-C_6 -алкил- $COOH$, $COOH$, C_3-C_6 -циклоалкил, C_1-C_6 -алкил, галоген- C_1-C_6 -алкил или C_1-C_6 -алкил-ОН; и

R^8 представляет собой водород, C_1-C_6 -алкил- $COOH$, $COOH$, C_3-C_6 -циклоалкил, C_1-C_6 -алкил, галоген- C_1-C_6 -алкил или C_1-C_6 -алкил-ОН.

Согласно определенным вариантам осуществления, R^2 представляет собой водород, и R^1 выбран из

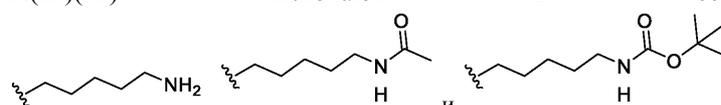


группы, состоящей из

где R^1 является незамещенным или замещенным 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, OH, NH_2 , CH_2OH , метокси, фтора, фенила, циклогексила, хлора, трифторметила, CH_2 циклогексила, CH_2OCHF_2 и $COOCH_2CH_3$.

Применительно к соединениям, описанным в настоящем документе, R^3 представляет собой водород, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкил- OC_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил-COOH, COOH, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_1 - C_6 -алкил, галоген- C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил-OH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$, C_1 - C_6 -алкил(R^7)(R^8), C_1 - C_6 -алкил(OCH_2CH_2) $_n$ $N(R^7)(R^8)$ или C_1 - C_6 -алкил-О-галоген- C_1 - C_6 -алкил, или вместе с R^4 формируют C_3 - C_6 -циклоалкил или C_3 - C_6 -гетероциклоалкил. Согласно определенным вариантам осуществления соединений, описанным в настоящем документе, R^3 представляет собой водород, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкил- OC_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил-COOH, COOH, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_1 - C_6 -алкил, галоген- C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил-OH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ или C_1 - C_6 -алкил- $N(R^7)(R^8)$, или вместе с R^4 формируют C_3 - C_6 -циклоалкил или C_3 - C_6 -гетероциклоалкил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^3 представляет собой водород. Согласно определенным вариантам осуществления, R^3 представляет собой галоген. Подходящие галогены включают в себя фтор, хлор, бром и йод. Согласно определенным вариантам осуществления, R^3 представляет собой CN. Согласно определенным вариантам осуществления, R^3 представляет собой OH.

Согласно определенным вариантам осуществления, R^3 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси. Подходящие алкокси включают в себя без ограничения метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси и н-бутокси. Согласно определенным вариантам осуществления, R^3 представляет собой C_1 - C_6 -алкил- OC_1 - C_6 -алкил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^3 представляет собой COOH. Согласно определенным вариантам осуществления, R^3 представляет собой C_3 - C_6 -алкил-COOH. Согласно определенным вариантам осуществления, R^3 представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^3 представляет собой C_1 - C_6 -алкил. Примеры C_1 - C_6 -алкильных групп могут включать в себя без ограничения метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, вторбутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, н-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-2-метилпропил и 1-этил-1-метилпропил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^3 представляет собой галоген- C_1 - C_6 -алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают в себя без ограничения фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 1,2-дифторэтил и 2,2-дифторэтил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^3 представляет собой C_1 - C_6 -алкил-OH. Примеры подходящих спиртов включают в себя без ограничения метанол, этанол, пропанол, бутанол и изобутанол. Согласно определенным вариантам осуществления, R^3 представляет собой $CON(R^7)(R^8)$. Подходящие примеры $N(R^7)(R^8)$ включают в себя без ограничения $CONH_2$ и $CON(CH_3)_2$. Согласно определенным вариантам осуществления, R^3 представляет собой $N(R^7)(R^8)$. Подходящие примеры $N(R^7)(R^8)$ включают в себя без ограничения NH_2 и $N(CH_3)_2$. Согласно определенным вариантам осуществления, R^3 представляет собой C_1 - C_6 -алкил- $N(R^7)(R^8)$. Подходящие примеры C_1 - C_6 -алкил- $N(R^7)(R^8)$ включают

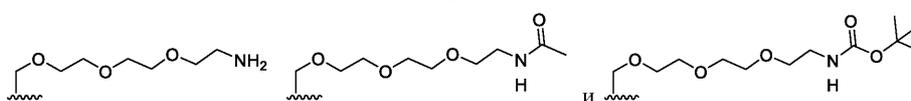


но.

Согласно определенным вариантам осуществления, R^3 представляет собой C_1 - C_6 -алкил-О-галоген-

C_1 - C_6 -алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают в себя без ограничения

Согласно определенным вариантам осуществления, R^3 представляет собой C_1 - C_6 -алкил(OCH_2CH_2) $_n$ $N(R^7)(R^8)$. R^7 , R^8 и n рассмотрены ниже подробно. Подходящие примеры C_1 - C_6 -алкил(OCH_2CH_2) $_n$ $N(R^7)(R^8)$ включают в себя без ограничения

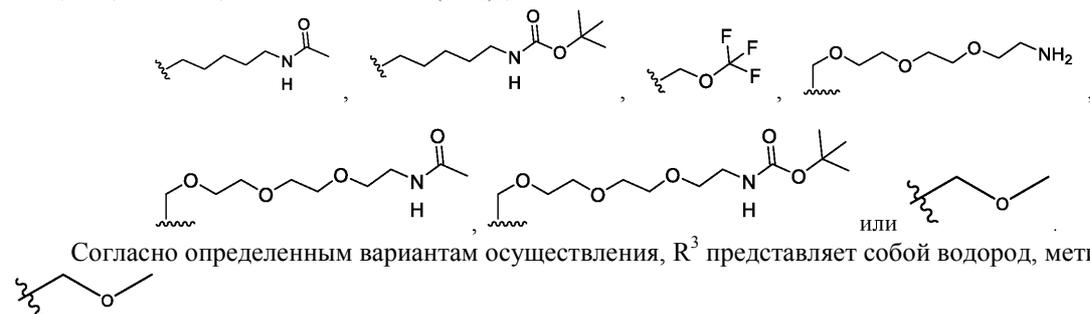


Применительно к соединениям, описанным в настоящем документе, n равен 1, 2, 3 или 4. Согласно определенным вариантам осуществления, n равен 1. Согласно определенным вариантам осуществления,

n равен 2. Согласно определенным вариантам осуществления, n равен 3. Согласно определенным вариантам осуществления, n равен 4.

Согласно определенным вариантам осуществления, R^3 вместе R^4 формируют C_3 - C_6 -циклоалкил или C_3 - C_6 -гетероциклоалкил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^3 вместе R^4 формируют C_3 - C_6 -циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^3 вместе R^4 формируют C_3 - C_6 -гетероциклоалкил. Подходящие примеры гетероциклоалкилов включают в себя без ограничения пиперидил, оксетанил, пирролил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиазолидинил, 1,4-диоксанил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, β -лактам, γ -лактам, δ -лактам, β -лактон, γ -лактон, δ -лактон и пирролидинон, и их оксиды.

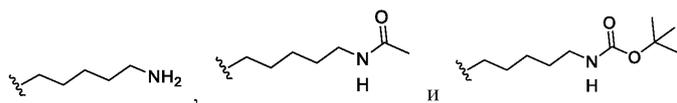
Согласно определенным вариантам осуществления, R^3 представляет собой водород, фтор, метил, этил, ОН, метокси,



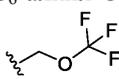
Согласно определенным вариантам осуществления, R^3 вместе R^4 формируют оксетанил.

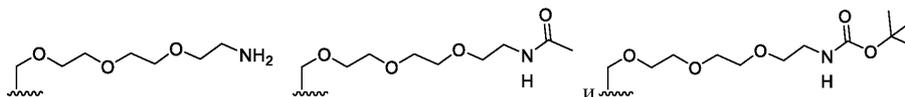
Применительно к соединениям, описанным в настоящем документе, R^4 представляет собой водород, галоген, CN, ОН, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкил- OC_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил- $COOH$, $COOH$, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_1 - C_6 -алкил, галоген- C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил-ОН, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$, C_1 - C_6 -алкил- $N(R^7)(R^8)$, C_1 - C_6 -алкил- $(OCH_2CH_2)_nN(R^7)(R^8)$ или C_1 - C_6 -алкил-О-галоген- C_1 - C_6 -алкил, или вместе с R^3 формируют C_3 - C_6 -циклоалкил или C_3 - C_6 -гетероциклоалкил. Согласно определенным вариантам осуществления соединений, описанным в настоящем документе, R^4 представляет собой водород, галоген, CN, ОН, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкил- OC_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил- $COOH$, $COOH$, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_1 - C_6 -алкил, галоген- C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил-ОН, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ или C_1 - C_6 -алкил- $N(R^7)(R^8)$, или вместе с R^3 формируют C_3 - C_6 -циклоалкил или C_3 - C_6 -гетероциклоалкил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^4 представляет собой водород. Согласно определенным вариантам осуществления, R^4 представляет собой галоген. Подходящие галогены включают в себя фтор, хлор, бром или йод. Согласно определенным вариантам осуществления, R^4 представляет собой CN. Согласно определенным вариантам осуществления, R^4 представляет собой ОН.

Согласно определенным вариантам осуществления, R^4 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси. Подходящие алкокси включают в себя без ограничения метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси и н-бутокси. Согласно определенным вариантам осуществления, R^4 представляет собой C_1 - C_6 -алкил- OC_1 - C_6 -алкил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^4 представляет собой $COOH$. Согласно определенным вариантам осуществления, R^4 представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^4 представляет собой C_1 - C_6 -алкил. Примеры C_1 - C_6 -алкильных групп могут включать в себя без ограничения метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, вторбутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, н-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-2-метилпропил и 1-этил-1-метилпропил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^4 представляет собой галоген- C_1 - C_6 -алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают в себя без ограничения фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 1,2-дифторэтил и 2,2-дифторэтил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^4 представляет собой C_1 - C_6 -алкил-ОН. Примеры подходящих спиртов включают в себя без ограничения метанол, этанол, пропанол, бутанол и изобутанол. Согласно определенным вариантам осуществления, R^4 представляет собой $CON(R^7)(R^8)$. Подходящие примеры $N(R^7)(R^8)$ включают в себя без ограничения $CONH_2$ и $CON(CH_3)_2$. Согласно определенным вариантам осуществления, R^4 представляет собой $N(R^7)(R^8)$. Подходящие примеры $N(R^7)(R^8)$ включают в себя без ограничения NH_2 и $N(CH_3)_2$. Согласно определенным вариантам осуществления, R^4 представляет собой C_1 - C_6 -алкил- $N(R^7)(R^8)$. Подходящие примеры C_1 - C_6 -алкил- $N(R^7)(R^8)$ включают в себя без ограничения



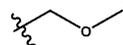
Согласно определенным вариантам осуществления, R^4 представляет собой C_1 - C_6 -алкил-О-галоген-

C_1 - C_6 -алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают в себя без ограничения . Согласно определенным вариантам осуществления, R^4 представляет собой C_1 - C_6 -алкил(OCH_2CH_2) $_nN(R^7)(R^8)$. R^7 , R^8 рассмотрены ниже подробно, и n рассмотрен выше. Подходящие примеры C_1 - C_6 -алкил(OCH_2CH_2) $_nN(R^7)(R^8)$ включают в себя без ограничения



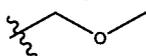
Согласно определенным вариантам осуществления, R^4 вместе R^3 формируют C_3 - C_6 -циклоалкил или C_3 - C_6 -гетероциклоалкил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^4 вместе R^3 формируют C_3 - C_6 -циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^4 вместе R^3 формируют C_3 - C_6 -гетероциклоалкил. Подходящие примеры гетероциклоалкилов включают в себя без ограничения пиперидил, оксетанил, пирролил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, триазаолидинил, 1,4-диоксанил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, β -лактам, γ -лактам, δ -лактам, β -лактон, γ -лактон, δ -лактон и пирролидинон, и их оксиды.

Согласно определенным вариантам осуществления, R^4 представляет собой водород или метил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^4 представляет собой водород, метил, этил или



Согласно определенным вариантам осуществления, R^4 вместе R^3 формируют оксетанил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^3 и R^4 оба представляют собой водород, метил или этил.

Согласно определенным вариантам осуществления, R^3 представляет собой водород, и R^4 представ-



ляет собой водород, метил, этил или

Применительно к соединениям, описанным в настоящем документе, R^5 представляет собой водород, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкил- OC_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил- $COOH$, $COOH$, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_1 - C_6 -алкил, галоген- C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил-OH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ или C_1 - C_6 -алкил- $N(R^7)(R^8)$, или вместе с R^6 формируют C_3 - C_6 -циклоалкил или C_3 - C_6 -гетероциклоалкил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^5 представляет собой водород. Согласно определенным вариантам осуществления, R^5 представляет собой галоген. Подходящие галогены включают в себя фтор, хлор, бром или йод. Согласно определенным вариантам осуществления, R^5 представляет собой CN. Согласно определенным вариантам осуществления, R^5 представляет собой OH.

Согласно определенным вариантам осуществления, R^5 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси. Подходящие алкокси включают в себя без ограничения метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси и н-бутокси. Согласно определенным вариантам осуществления, R^5 представляет собой C_1 - C_6 -алкил- OC_1 - C_6 -алкил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^5 представляет собой $COOH$. Согласно определенным вариантам осуществления, R^5 представляет собой C_1 - C_6 -алкил- $COOH$. Согласно определенным вариантам осуществления, R^5 представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^5 представляет собой C_1 - C_6 -алкил. Примеры C_1 - C_6 -алкильных групп могут включать в себя без ограничения метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, н-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-2-метилпропил и 1-этил-1-метилпропил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^5 представляет собой галоген- C_1 - C_6 -алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают в себя без ограничения фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 1,2-дифторэтил и 2,2-дифторэтил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^5 представляет собой C_1 - C_6 -алкил-OH. Примеры подходящих спиртов включают в себя без ограничения метанол, этанол, пропанол, бутанол и изобутанол. Согласно определенным вариантам осуществления, R^5 представляет собой $CON(R^7)(R^8)$. Согласно определенным вариантам осуществления, R^5 представляет собой $N(R^7)(R^8)$. Согласно определенным вариантам осуществления, R^5 представляет собой C_1 - C_6 -алкил- $N(R^7)(R^8)$. R^7 и R^8 рассмотрены ниже подробно.

Согласно определенным вариантам осуществления, R^5 вместе R^6 формируют C_3 - C_6 -циклоалкил или

C_3 - C_6 -гетероциклоалкил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^5 вместе R^6 формируют C_3 - C_6 -циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^5 вместе R^6 формируют C_3 - C_6 -гетероциклоалкил. Подходящие примеры гетероциклоалкилов включают в себя без ограничения пиперидил, оксетанил, пирролил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиазолидинил, 1,4-диоксанил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, β -лактам, γ -лактам, δ -лактам, β -лактон, γ -лактон, δ -лактон и пирролидинон, и их оксиды.

Согласно определенным вариантам осуществления, R^5 представляет собой метил, этил или трет-бутил.

Применительно к соединениям, описанным в настоящем документе, R^6 представляет собой водород, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкил-OC $_1$ - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил-COON, COON, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_1 - C_6 -алкил, галоген- C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил-OH, CON(R^7)(R^8), N(R^7)(R^8) или C_1 - C_6 -алкил-N(R^7)(R^8), или вместе с R^5 формируют C_3 - C_6 -циклоалкил или C_3 - C_6 -гетероциклоалкил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^6 представляет собой водород. Согласно определенным вариантам осуществления, R^6 представляет собой галоген. Подходящие галогены включают в себя фтор, хлор, бром или йод. Согласно определенным вариантам осуществления, R^6 представляет собой CN. Согласно определенным вариантам осуществления, R^6 представляет собой OH.

Согласно определенным вариантам осуществления, R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкокси. Подходящие алкокси включают в себя без ограничения метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси и н-бутокси. Согласно определенным вариантам осуществления, R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил-OC $_1$ - C_6 -алкил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^6 представляет собой COON. Согласно определенным вариантам осуществления, R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил-COON. Согласно определенным вариантам осуществления, R^6 представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил. Примеры C_1 - C_6 -алкильных групп могут включать в себя без ограничения метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, н-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-2-метилпропил и 1-этил-1-метилпропил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^6 представляет собой галоген- C_1 - C_6 -алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают в себя без ограничения фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 1,2-дифторэтил и 2,2-дифторэтил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил-OH. Примеры подходящих спиртов включают в себя без ограничения метанол, этанол, пропанол, бутанол и изобутанол. Согласно определенным вариантам осуществления, R^6 представляет собой CON(R^7)(R^8). Согласно определенным вариантам осуществления, R^6 представляет собой N(R^7)(R^8). Согласно определенным вариантам осуществления, R^6 представляет собой C_1 - C_6 -алкил-N(R^7)(R^8). R^7 и R^8 рассмотрены ниже подробно.

Согласно определенным вариантам осуществления, R^6 вместе R^5 формируют C_3 - C_6 -циклоалкил или C_3 - C_6 -гетероциклоалкил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^6 вместе R^5 формируют C_3 - C_6 -циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^6 вместе R^5 формируют C_3 - C_6 -гетероциклоалкил. Подходящие примеры гетероциклоалкилов включают в себя без ограничения пиперидил, оксетанил, пирролил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиазолидинил, 1,4-диоксанил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, β -лактам, γ -лактам, δ -лактам, β -лактон, γ -лактон, δ -лактон и пирролидинон, и их оксиды.

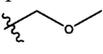
Согласно определенным вариантам осуществления, R^6 представляет собой метил, этил или трет-бутил.

Применительно к соединениям, описанным в настоящем документе, R^7 представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил-COON, COON, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_1 - C_6 -алкил, галоген- C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил-OH, SOC $_1$ - C_6 -алкил или SOOC $_1$ - C_6 -алкил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^7 представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил-COON, COON, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_1 - C_6 -алкил, галоген- C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -алкил-OH.

Согласно определенным вариантам осуществления, R^7 представляет собой водород. Согласно определенным вариантам осуществления, R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил-COON. Согласно определенным вариантам осуществления, R^7 представляет собой COON. Согласно определенным вариантам осуществления, R^7 представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил. Примеры C_1 - C_6 -алкильных групп могут включать в себя без ограничения метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-

дящие алкоксигруппы включают в себя без ограничения метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси и н-бутокси. Согласно определенным вариантам осуществления, R^{12} представляет собой C_1 - C_6 -алкил- OC_1 - C_6 -алкил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^{12} представляет собой $COOH$. Согласно определенным вариантам осуществления, R^{12} представляет собой C_1 - C_6 -алкил- $COOH$. Согласно определенным вариантам осуществления, R^{12} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^{12} представляет собой C_1 - C_6 -алкил. Примеры C_1 - C_6 -алкильных групп могут включать в себя без ограничения метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, н-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-2-метилпропил и 1-этил-1-метилпропил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^{12} представляет собой галоген- C_1 - C_6 -алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают в себя без ограничения фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 1,2-дифторэтил и 2,2-дифторэтил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^{12} представляет собой C_1 - C_6 -алкил-ОН. Примеры подходящих спиртов включают в себя без ограничения метанол, этанол, пропанол, бутанол и изобутанол. Согласно определенным вариантам осуществления, R^{12} представляет собой $CON(R^7)(R^8)$. Согласно определенным вариантам осуществления, R^{12} представляет собой $N(R^7)(R^8)$. Согласно определенным вариантам осуществления, R^{12} представляет собой C_1 - C_6 -алкил(R^7)(R^8).

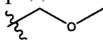
Согласно определенным вариантам осуществления, R^{12} представляет собой водород, метил, этил,

метокси, ОН или 

Применительно к соединениям, описанным в настоящем документе, R^{13} представляет собой водород, галоген, CN, ОН, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкил- OC_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил- $COOH$, $COOH$, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_1 - C_6 -алкил, галоген- C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил-ОН, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ или C_1 - C_6 -алкил- $N(R^7)(R^8)$. Согласно определенным вариантам осуществления, R^{13} представляет собой водород. Согласно определенным вариантам осуществления, R^{13} представляет собой галоген. Подходящие галогены включают в себя фтор, хлор, бром или йод. Согласно определенным вариантам осуществления, R^{13} представляет собой CN. Согласно определенным вариантам осуществления, R^{13} представляет собой ОН.

Согласно определенным вариантам осуществления, R^{13} представляет собой C_1 - C_6 -алкокси. Подходящие алкоксигруппы включают в себя без ограничения метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси и н-бутокси. Согласно определенным вариантам осуществления, R^{13} представляет собой C_1 - C_6 -алкил- OC_1 - C_6 -алкил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^{13} представляет собой $COOH$. Согласно определенным вариантам осуществления, R^{13} представляет собой C_1 - C_6 -алкил- $COOH$. Согласно определенным вариантам осуществления, R^{13} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^{13} представляет собой C_1 - C_6 -алкил. Примеры C_1 - C_6 -алкильных групп могут включать в себя без ограничения метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, н-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-2-метилпропил и 1-этил-1-метилпропил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^{13} представляет собой галоген- C_1 - C_6 -алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают в себя без ограничения фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 1,2-дифторэтил и 2,2-дифторэтил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^{13} представляет собой C_1 - C_6 -алкил-ОН. Примеры подходящих спиртов включают в себя без ограничения метанол, этанол, пропанол, бутанол и изобутанол. Согласно определенным вариантам осуществления, R^{13} представляет собой $CON(R^7)(R^8)$. Согласно определенным вариантам осуществления, R^{13} представляет собой $N(R^7)(R^8)$. Согласно определенным вариантам осуществления, R^{13} представляет собой C_1 - C_6 -алкил(R^7)(R^8).

Согласно определенным вариантам осуществления, R^{13} представляет собой водород, метил, этил,

метокси, ОН или 

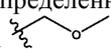
Согласно определенным вариантам осуществления, где m равен 1 или 2, R^{12} и R^{13} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, ОН, C_1 - C_6 -алкил-ОН, C_1 - C_6 -алкилалкокси и C_1 - C_6 -алкил- OC_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкила.

Применительно к соединениям, описанным в настоящем документе, в каждом случае R^{14} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, CN, ОН, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкил- OC_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкил- $COOH$, $COOH$, C_3 - C_6 -циклоалкила, C_1 - C_6 -алкила, галоген- C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкил-ОН, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ или C_1 - C_6 -алкил- $N(R^7)(R^8)$. Согласно определенным вариантам осуществления, R^{14} представляет собой водород. Согласно определенным вариантам осуществления, R^{14} представляет

собой галоген. Подходящие галогены включают в себя фтор, хлор, бром или йод. Согласно определенным вариантам осуществления, R^{14} представляет собой CN. Согласно определенным вариантам осуществления, R^{14} представляет собой OH.

Согласно определенным вариантам осуществления, R^{14} представляет собой C_1 - C_6 -алкокси. Подходящие алкоксигруппы включают в себя без ограничения метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси и н-бутокси. Согласно определенным вариантам осуществления, R^{14} представляет собой C_1 - C_6 -алкил- OC_1 - C_6 -алкил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^{14} представляет собой $COOH$. Согласно определенным вариантам осуществления, R^{14} представляет собой C_1 - C_6 -алкил- $COOH$. Согласно определенным вариантам осуществления, R^{14} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^{14} представляет собой C_1 - C_6 -алкил. Примеры C_1 - C_6 -алкильных групп могут включать в себя без ограничения метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, н-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-2-метилпропил и 1-этил-1-метилпропил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^{14} представляет собой галоген- C_1 - C_6 -алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают в себя без ограничения фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 1,2-дифторэтил и 2,2-дифторэтил. Согласно определенным вариантам осуществления, R^{14} представляет собой C_1 - C_6 -алкил-OH. Примеры подходящих спиртов включают в себя без ограничения метанол, этанол, пропанол, бутанол и изобутанол. Согласно определенным вариантам осуществления, R^{14} представляет собой $CON(R^7)(R^8)$. Согласно определенным вариантам осуществления, R^{14} представляет собой $N(R^7)(R^8)$. Согласно определенным вариантам осуществления, R^{14} представляет собой C_1 - C_6 -алкил- $N(R^7)(R^8)$.

Согласно определенным вариантам осуществления, где X представляет собой $C(R^{14})_2$, R^{14} независимо выбран из группы, состоящей из водород, галоген, OH, C_1 - C_6 -алкил-OH, C_1 - C_6 -алкилалкокси, C_1 - C_6 -алкил- OC_1 - C_6 -алкил и C_1 - C_6 -алкил.

Согласно определенным вариантам осуществления, R^{14} представляет собой водород, метил, этил, метокси, OH или .

Применительно к соединениям, описанным в настоящем документе, m равен 0, 1 или 2. Согласно определенным вариантам осуществления, m равен 0. Согласно определенным вариантам осуществления, m равен 1. Согласно определенным вариантам осуществления, m равен 2.

Согласно определенным вариантам осуществления, m равен 1, и X представляет собой O.

Согласно определенным вариантам осуществления, m равен 1, и X представляет собой CH_2 .

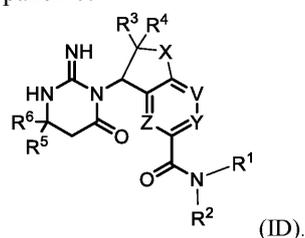
Согласно определенным вариантам осуществления, m равен 0, и X представляет собой O.

Согласно определенным вариантам осуществления, m равен 1, и X представляет собой SO_2 .

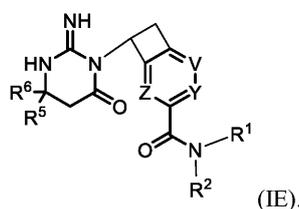
Согласно определенным вариантам осуществления, m равен 0, и X представляет собой $C(R^{14})_2$, где в каждом случае R^{14} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, OH, C_1 - C_6 -алкокси и C_1 - C_6 -алкила.

Согласно определенным вариантам осуществления, m равен 1, и X представляет собой $C(R^{14})_2$, где в каждом случае R^{14} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, OH, C_1 - C_6 -алкокси и C_1 - C_6 -алкила.

Например, согласно определенным вариантам осуществления формулы (I'), (I), (IA), (IB), и (IC), m равен 1. В следующей формуле (ID), m равен 0:



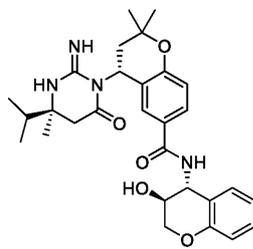
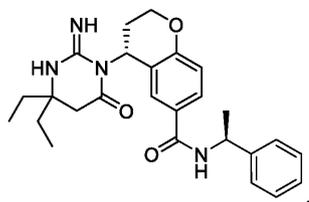
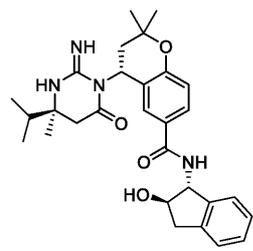
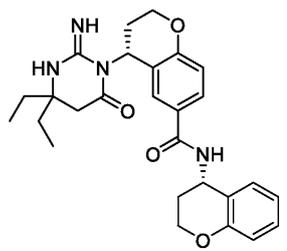
Например, согласно определенным вариантам осуществления, X представляет собой связь, и m равен 0, как представлено в формуле (IE)

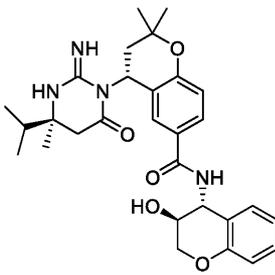
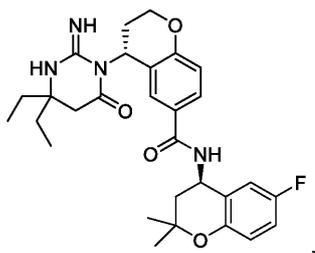
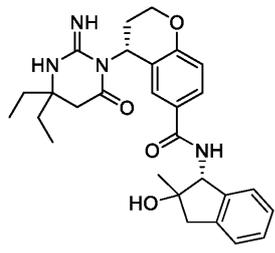
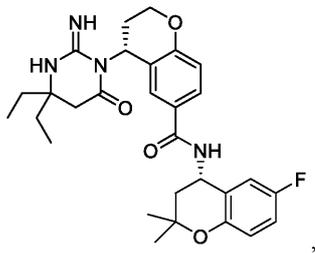
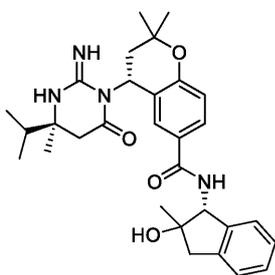
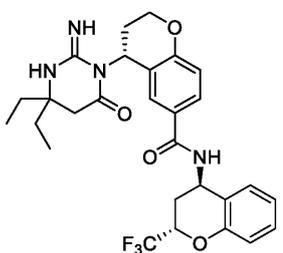
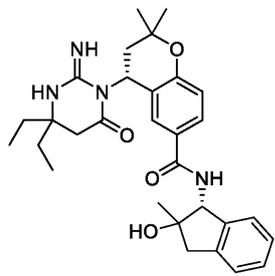
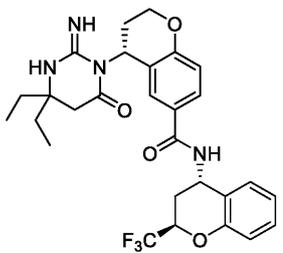
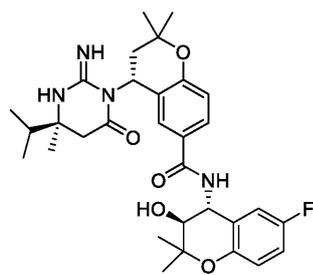
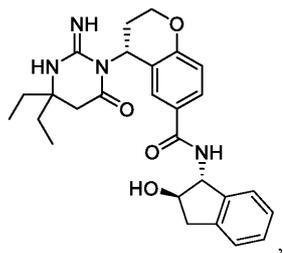


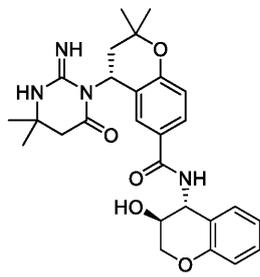
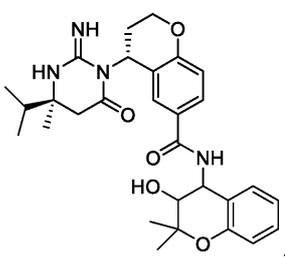
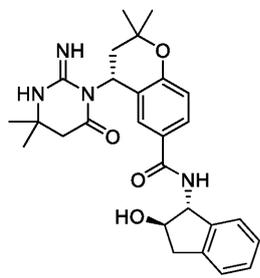
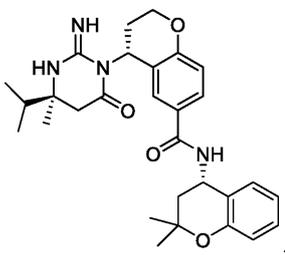
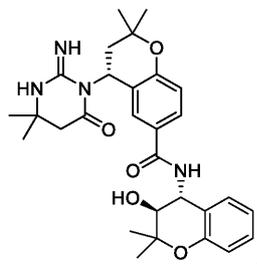
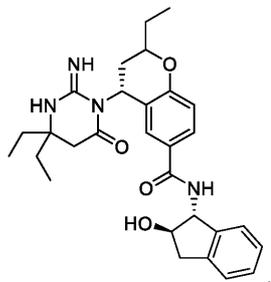
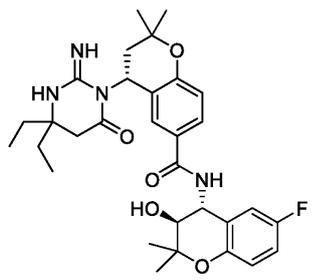
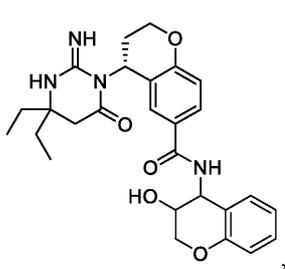
Согласно различным вариантам осуществления настоящего изобретения, следует понимать, что в соединениях, применяемых в описанных в настоящем документе способах, каждую переменная (включая переменные в каждой из формул (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) и их различные варианты осуществления) следует выбирать независимо от других переменных, если не указано иное.

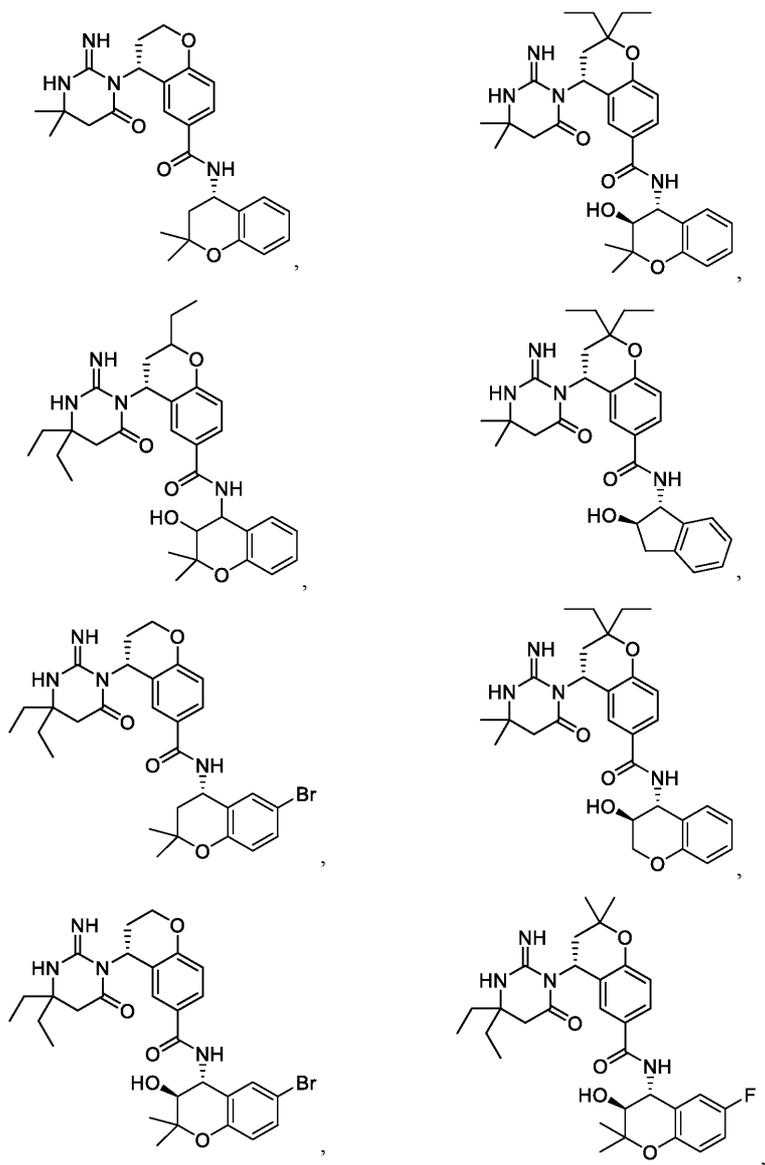
Согласно каждому из различных вариантов осуществления настоящего изобретения, соединения, описанные в настоящем документе, включая соединения каждой из формул (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) и их различные варианты осуществления, могут существовать в различных формах указанных соединений, таких как, например, любые сольваты, гидраты, стереоизомеры и таутомеры упомянутых соединений и любой из их фармацевтически приемлемых солей.

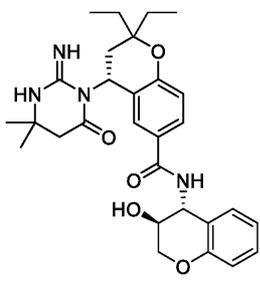
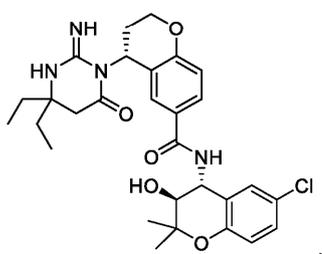
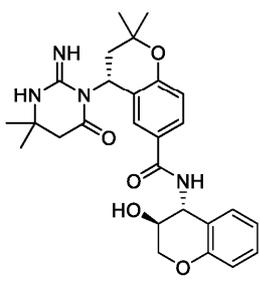
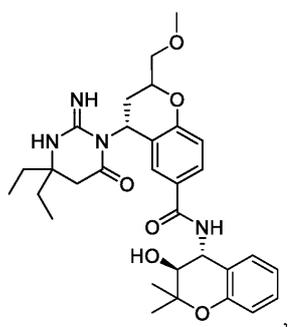
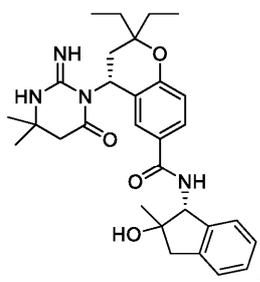
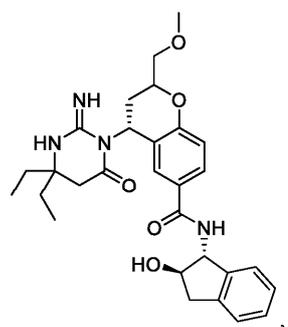
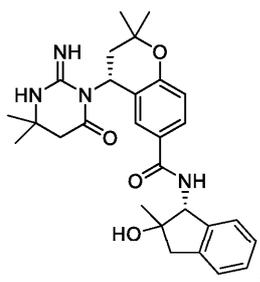
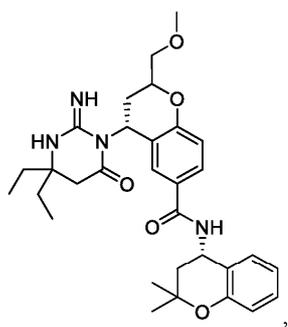
Согласно определенным вариантам осуществления, описанные в настоящем документе соединения включают в себя:

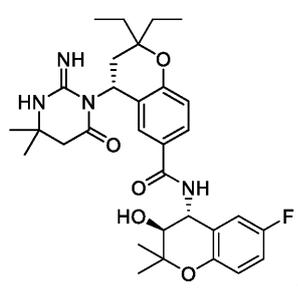
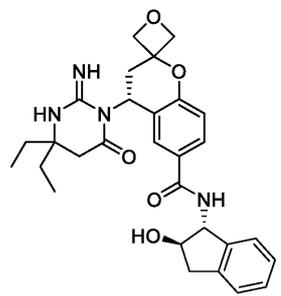
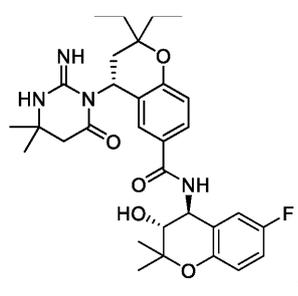
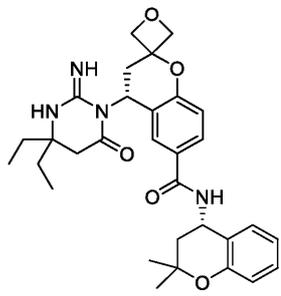
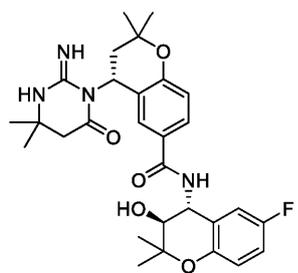
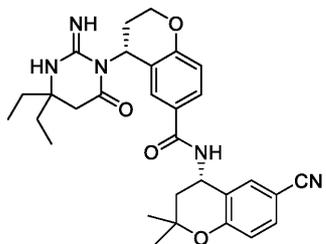
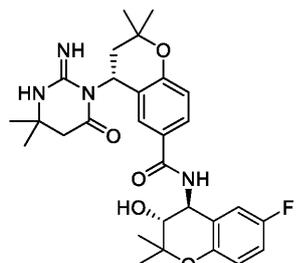
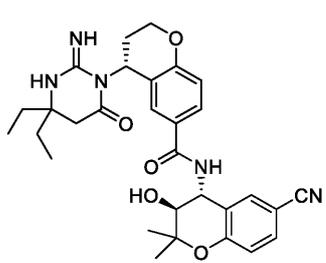


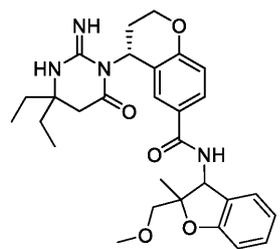
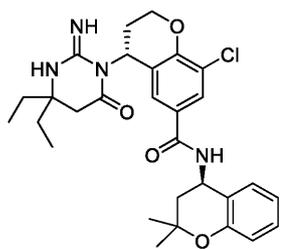
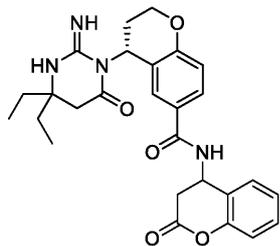
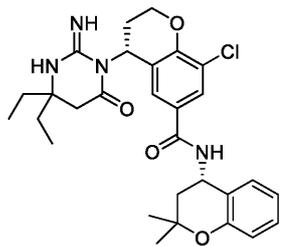
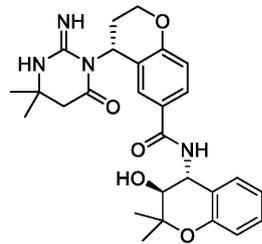
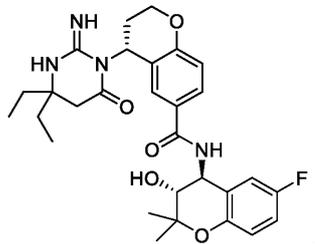
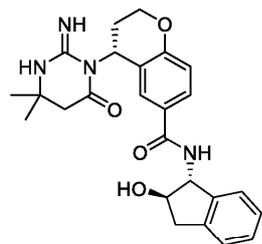
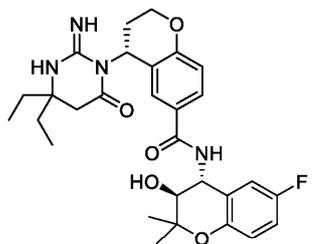
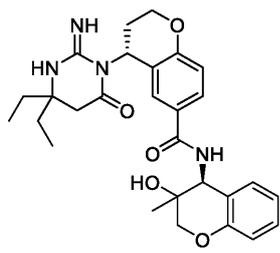
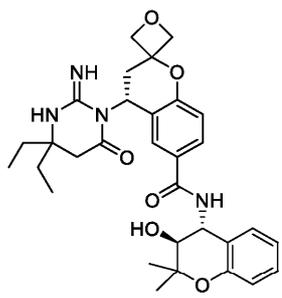


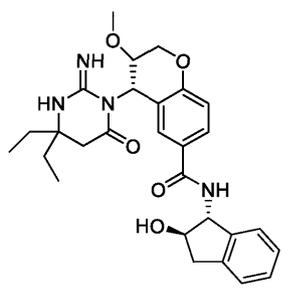
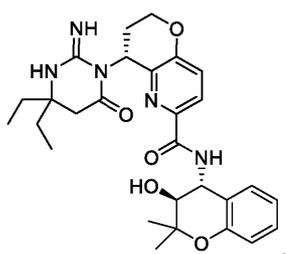
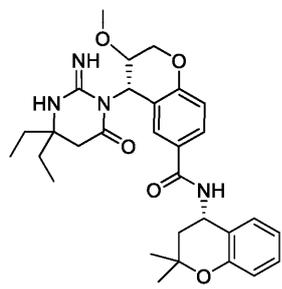
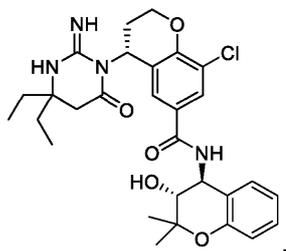
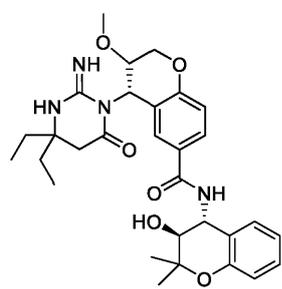
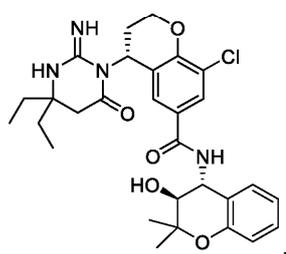
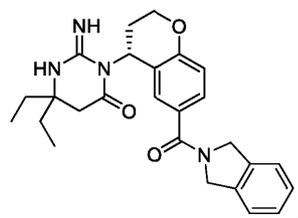
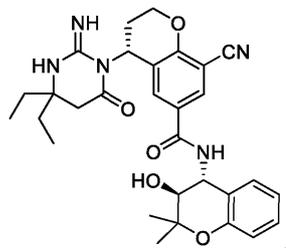
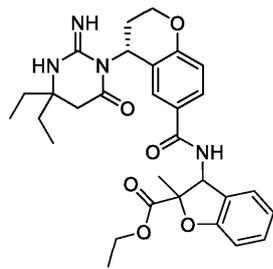
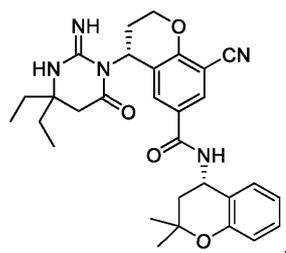


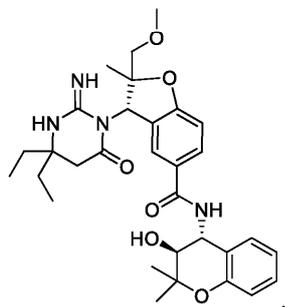
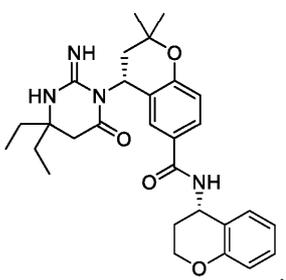
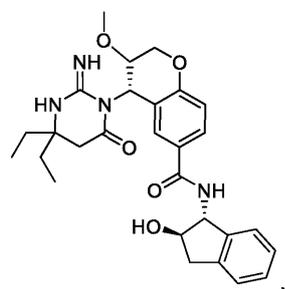
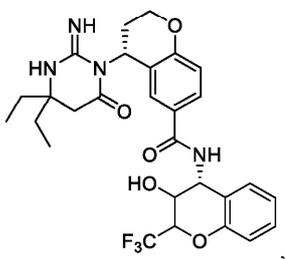
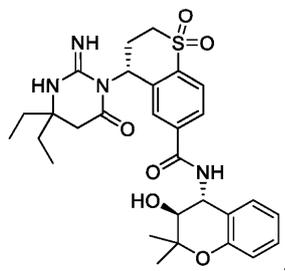
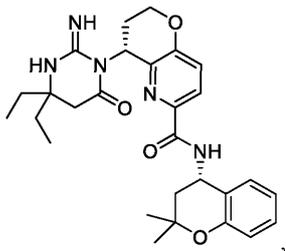
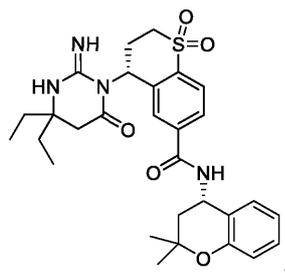
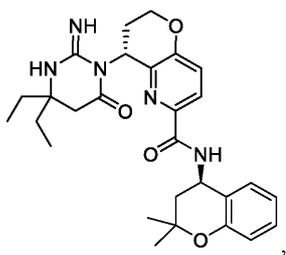


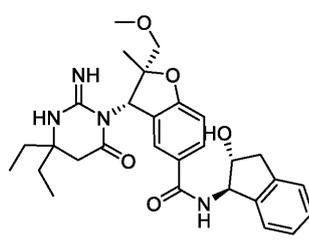
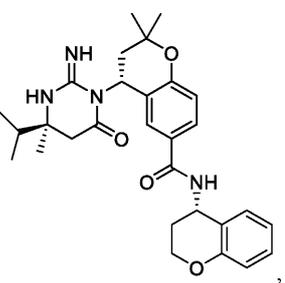
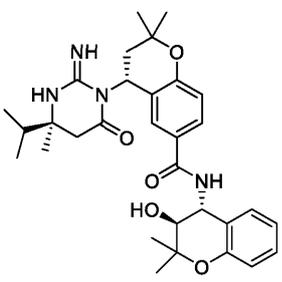
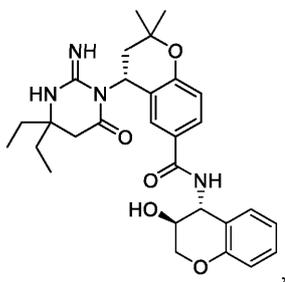
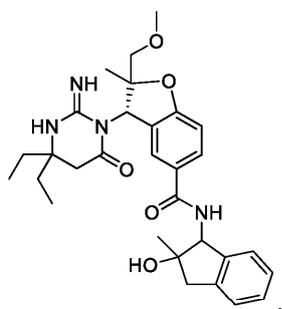
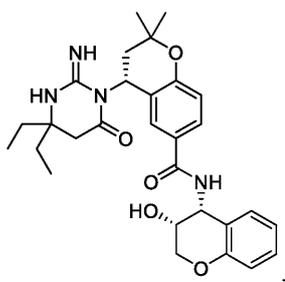
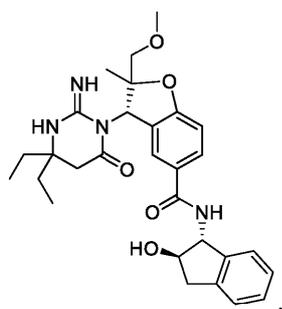
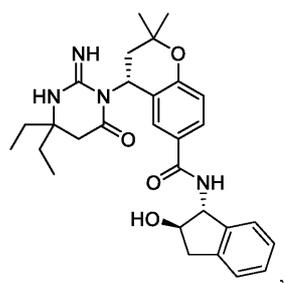
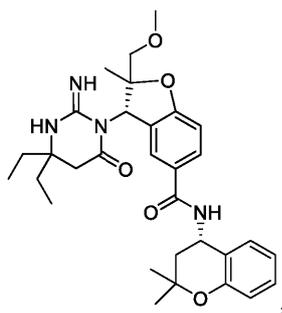
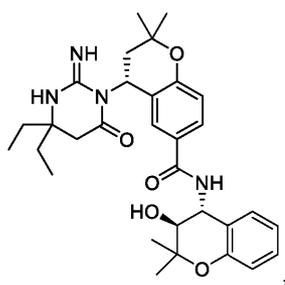


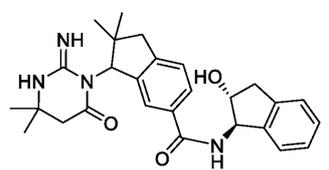
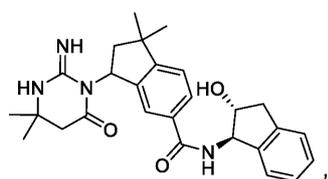
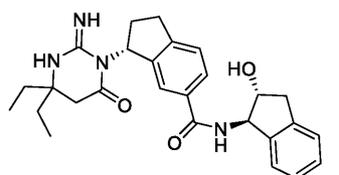
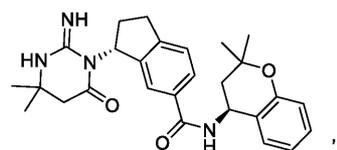
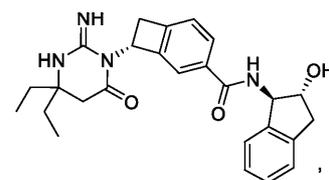
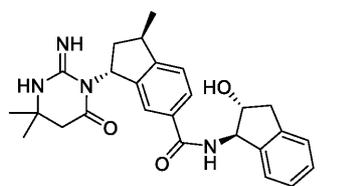
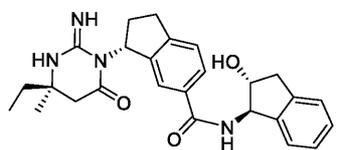
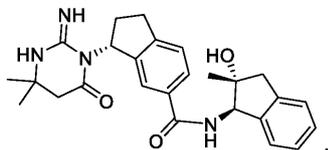
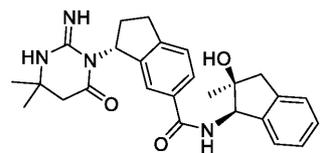
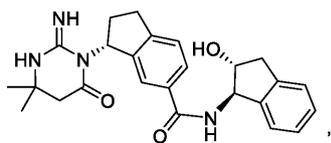


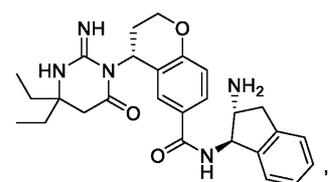
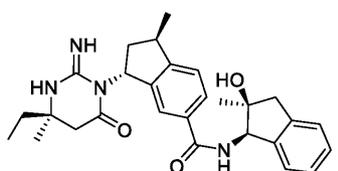
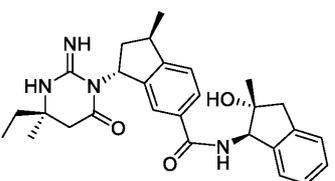
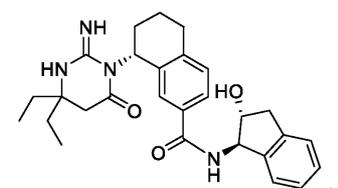
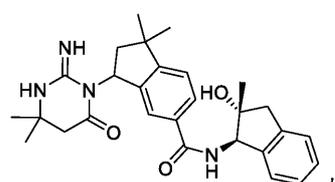
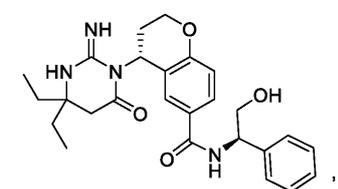
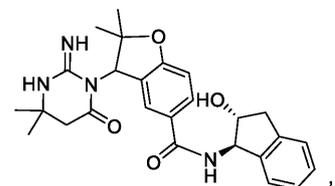
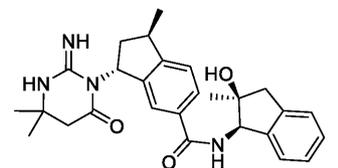
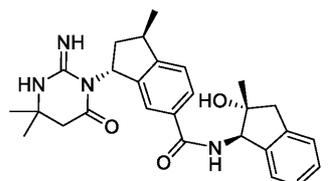
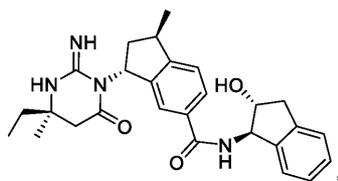


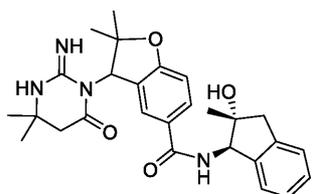
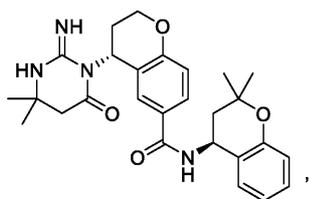
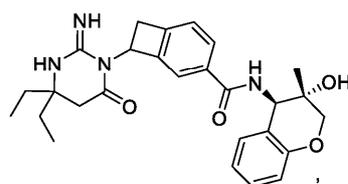
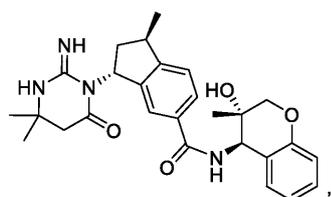
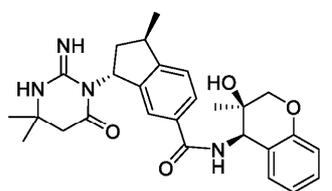
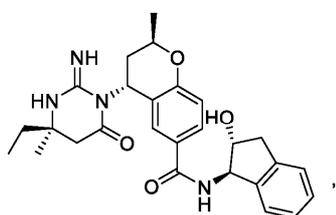
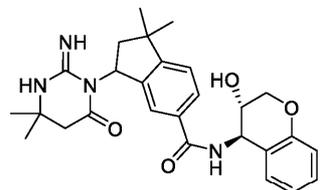
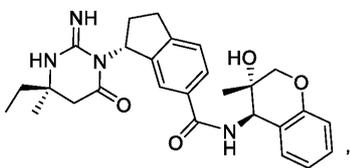
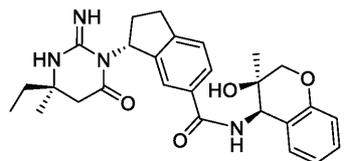
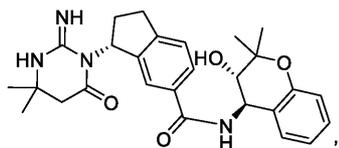


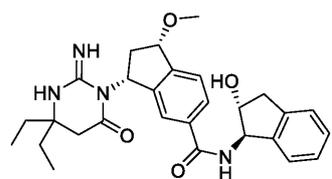
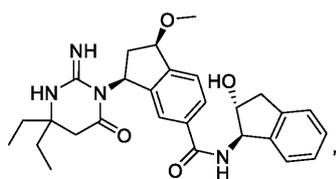
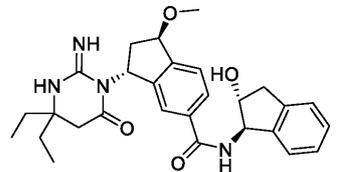
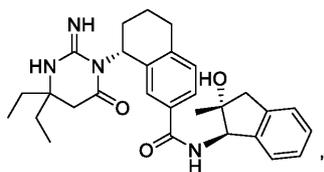
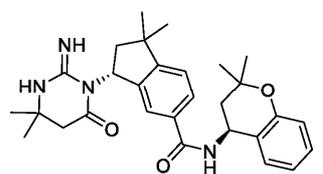
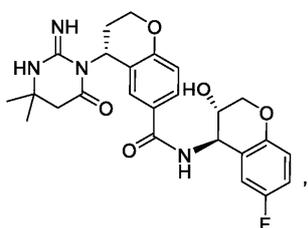
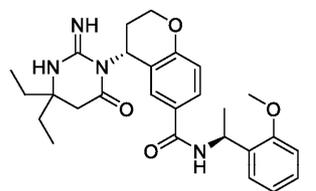
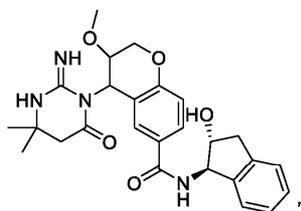
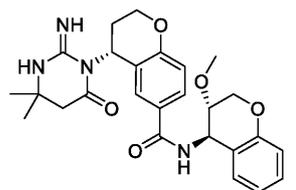
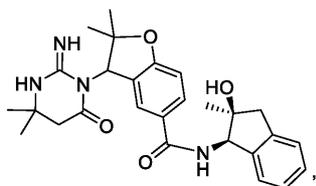


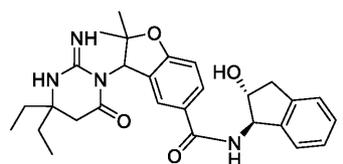
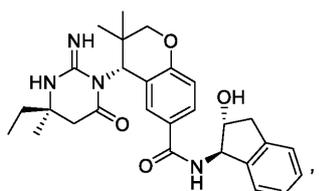
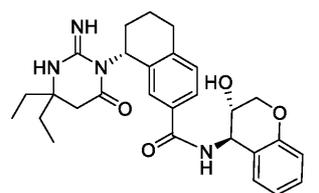
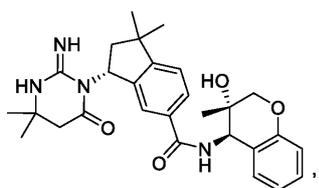
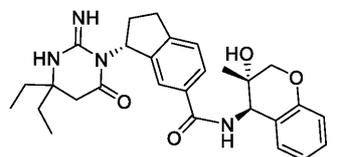
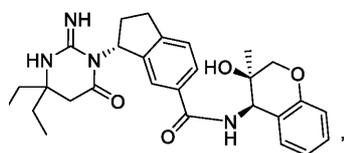
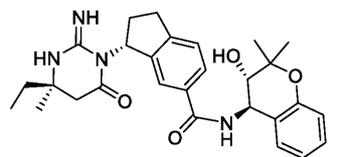
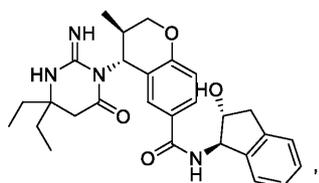
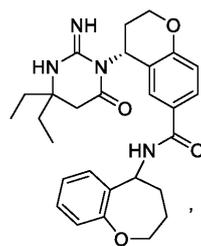
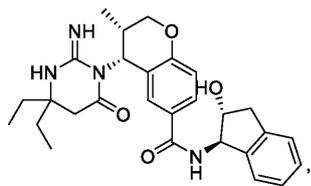


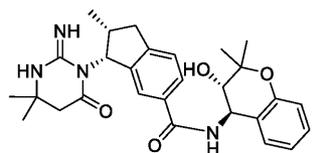
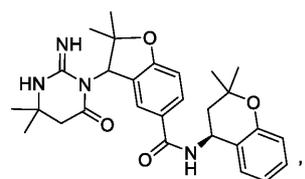
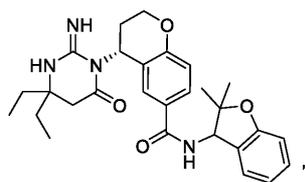
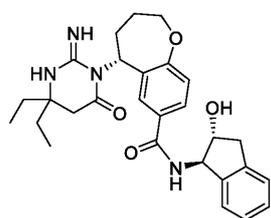
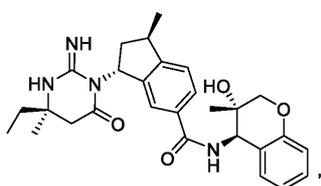
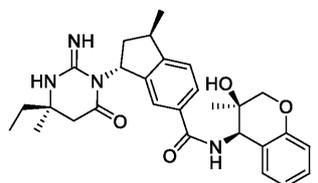
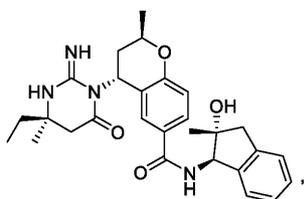
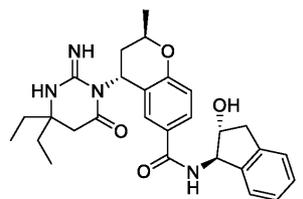
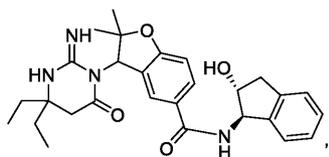


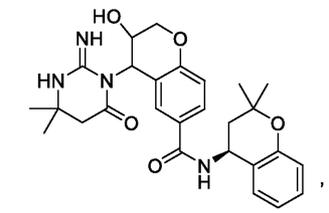
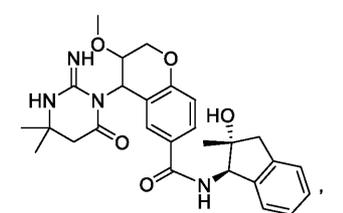
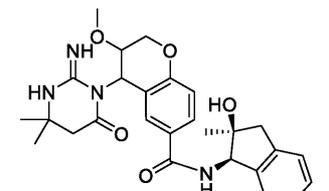
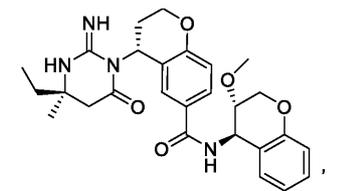
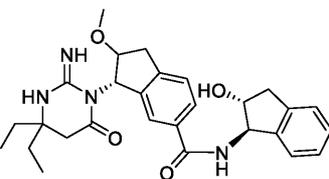
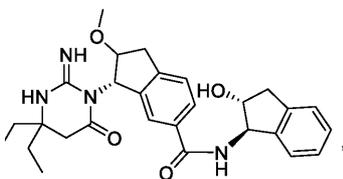
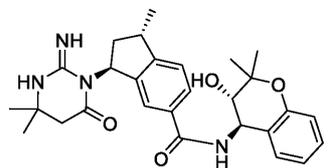
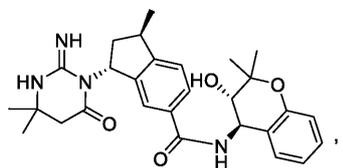
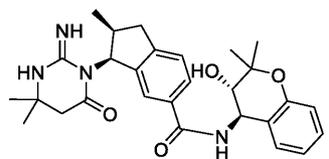
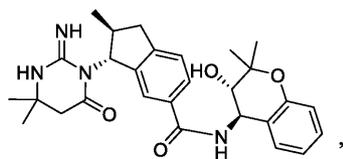


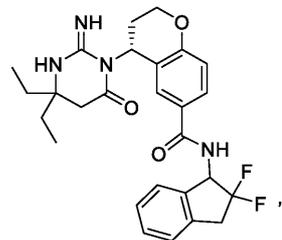
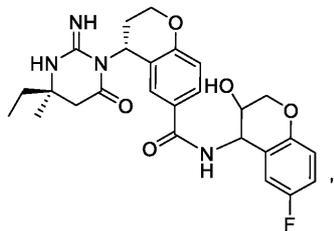
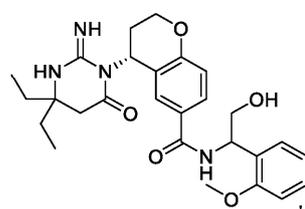
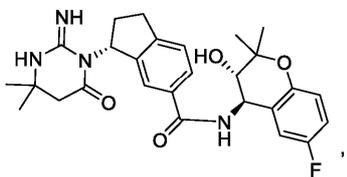
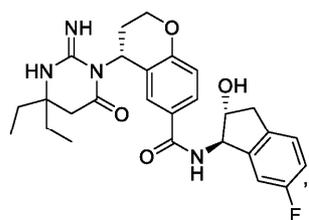
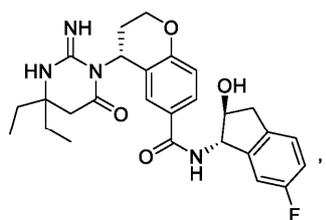
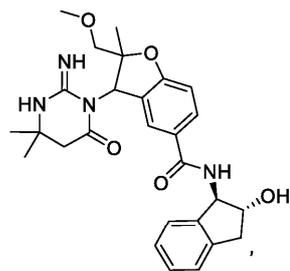
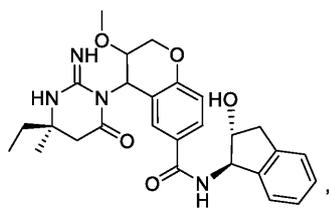


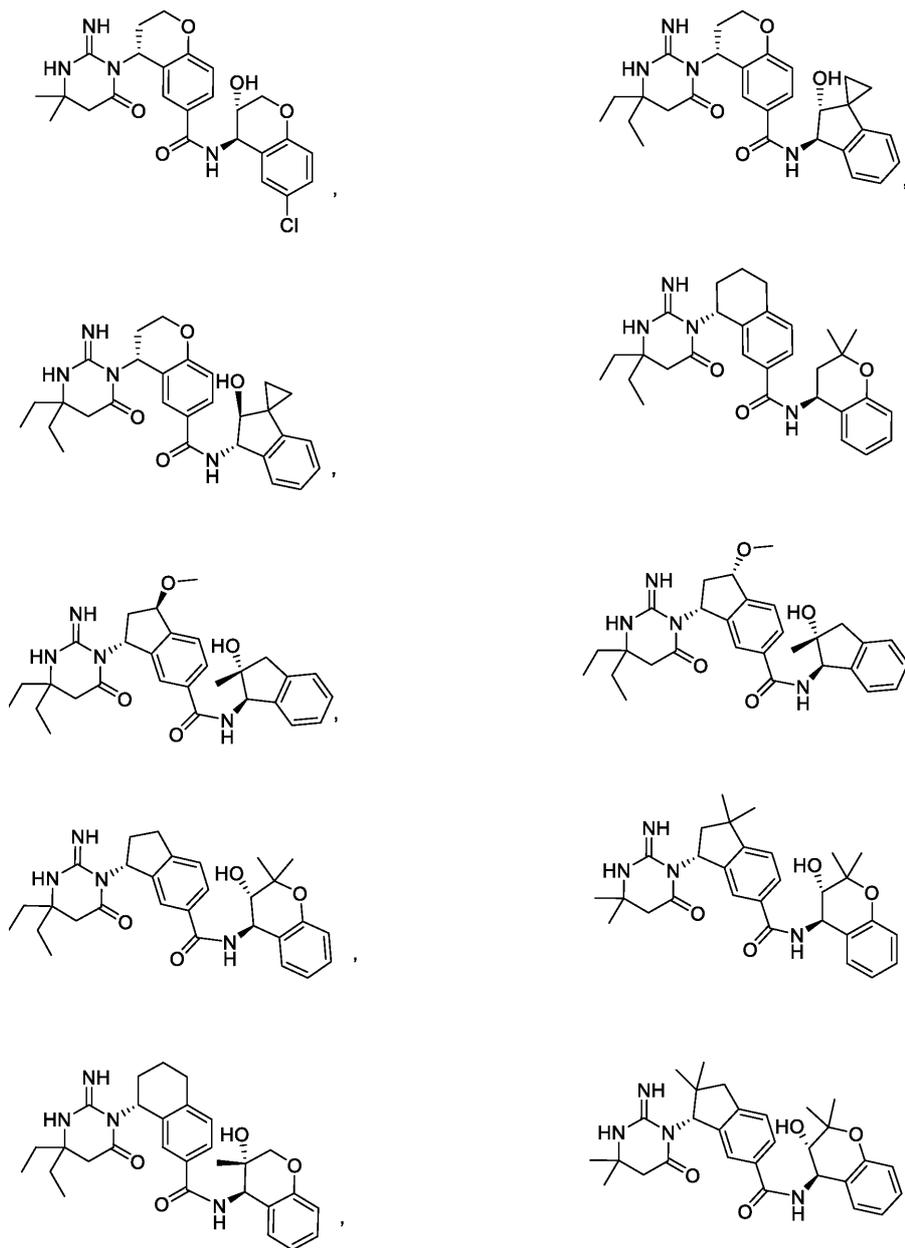


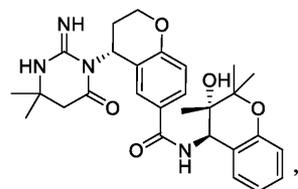
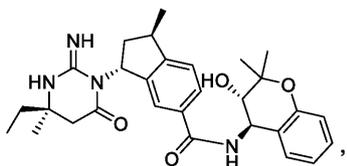
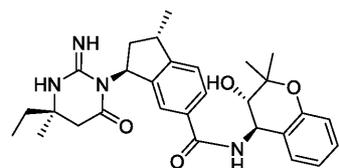
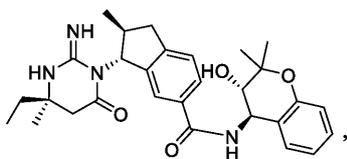
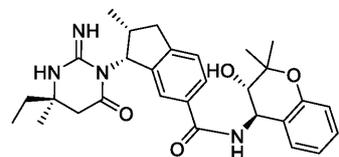
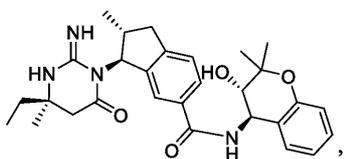
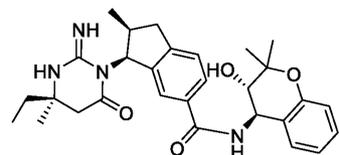
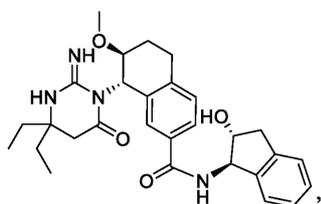
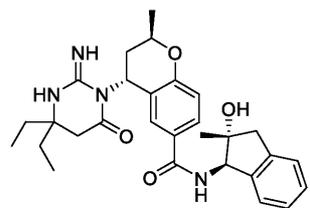
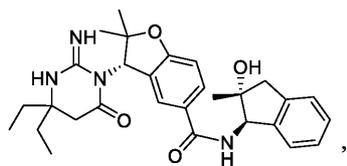


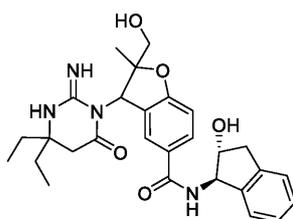
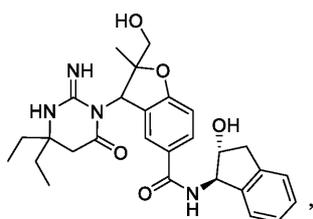
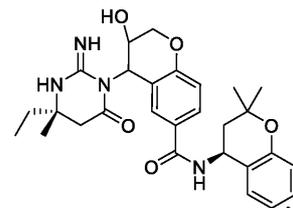
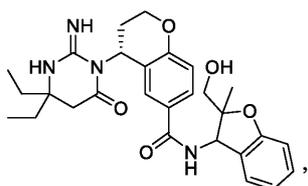
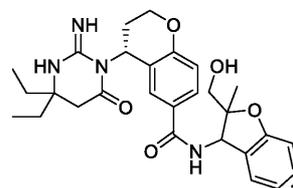
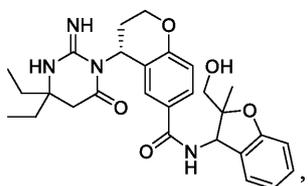
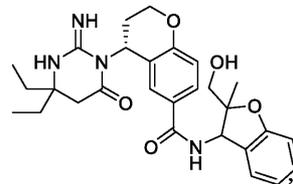
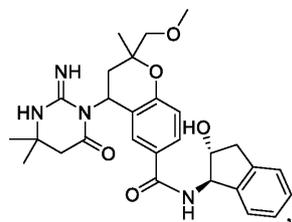
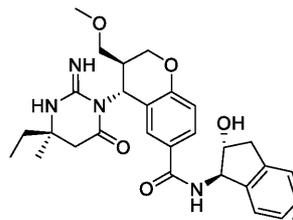
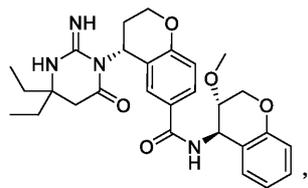


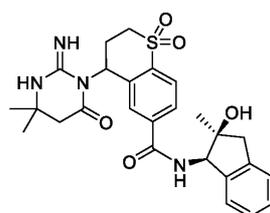
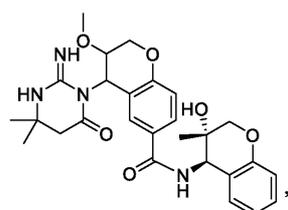
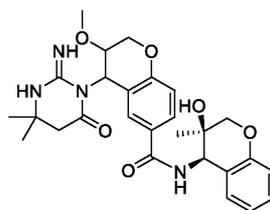
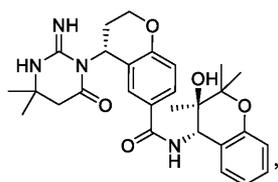
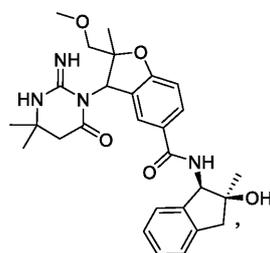
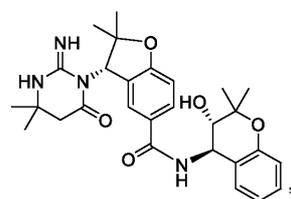
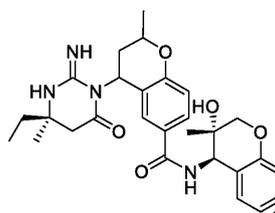
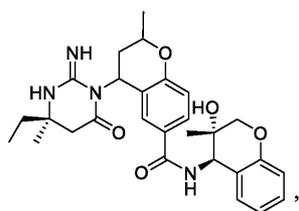
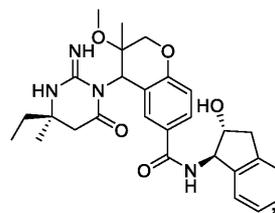
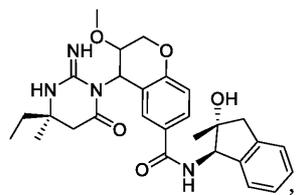


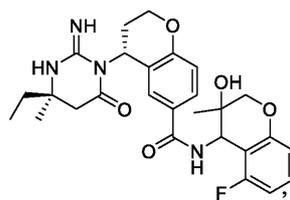
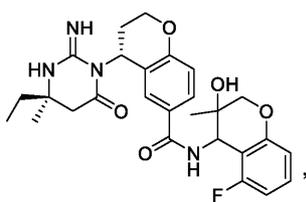
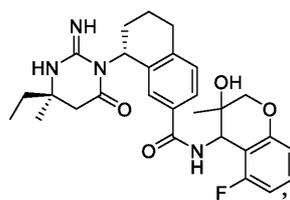
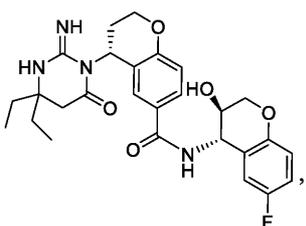
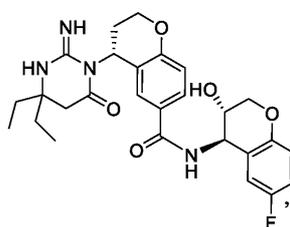
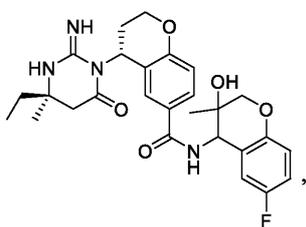
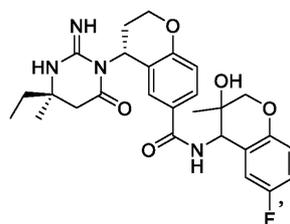
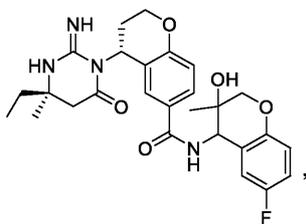
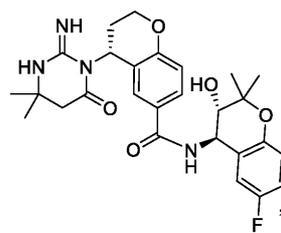
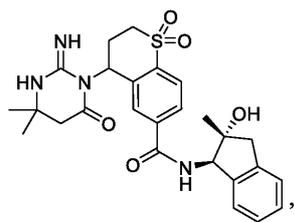


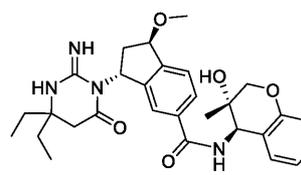
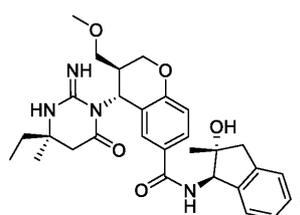
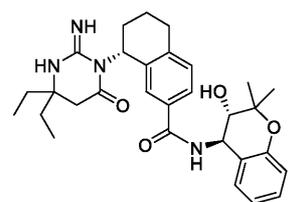
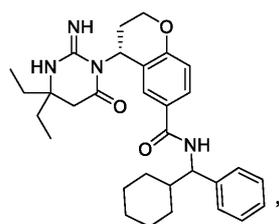
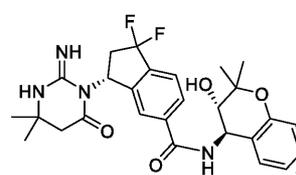
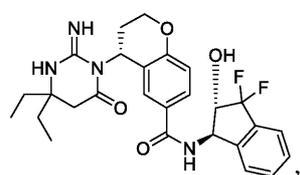
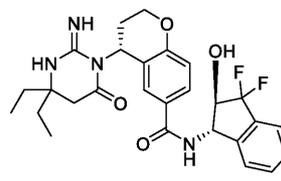
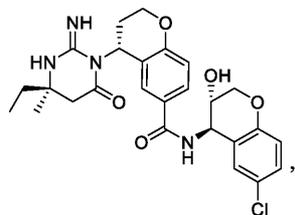
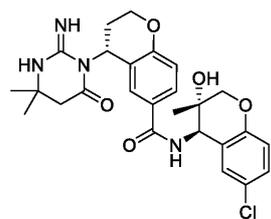
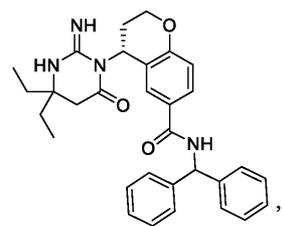


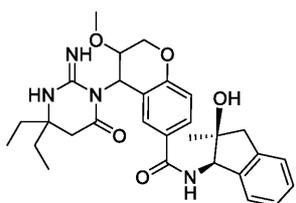
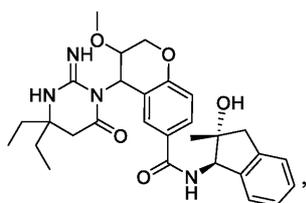
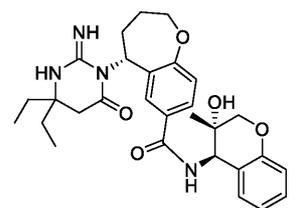
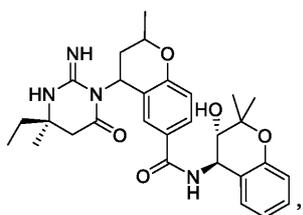
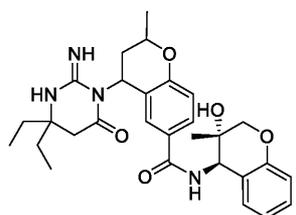
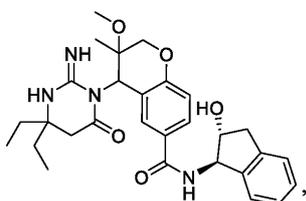
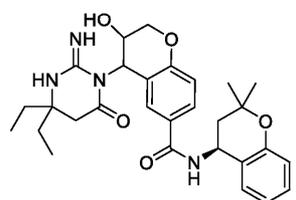
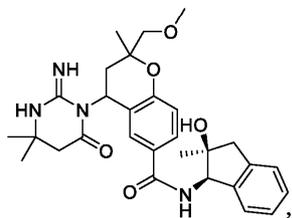
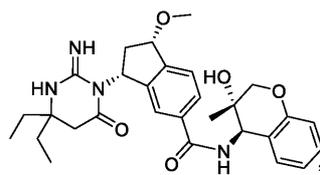
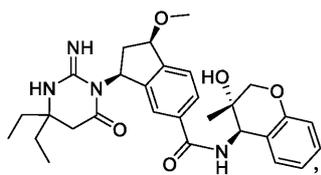


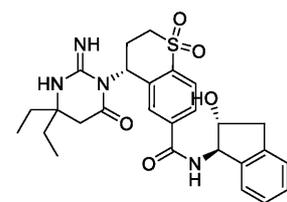
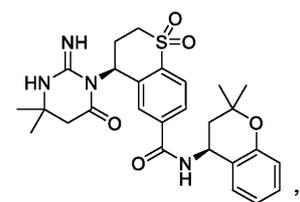
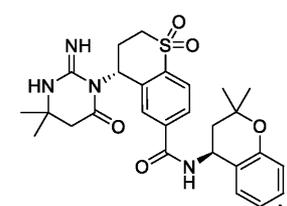
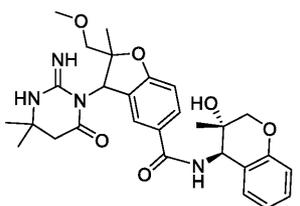
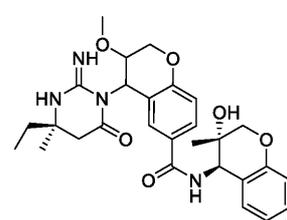
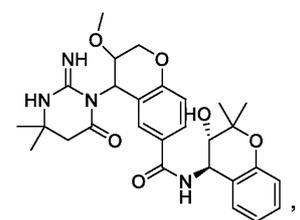
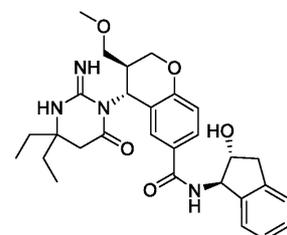
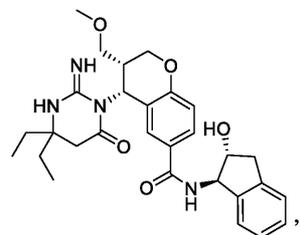
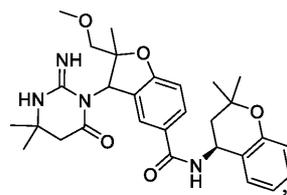
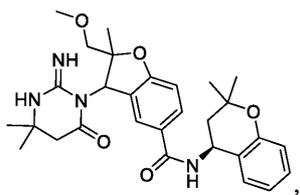


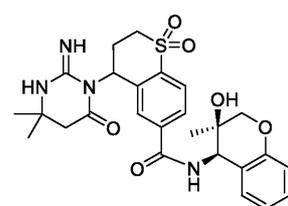
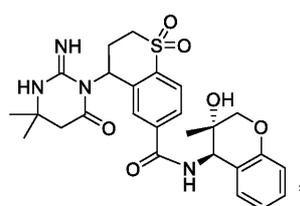
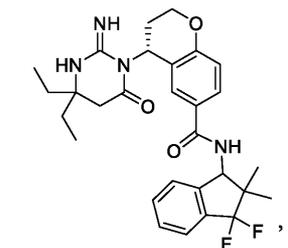
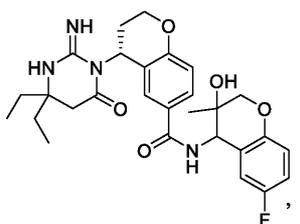
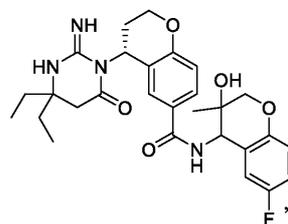
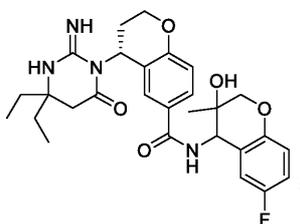
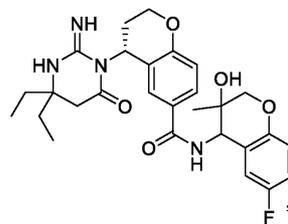
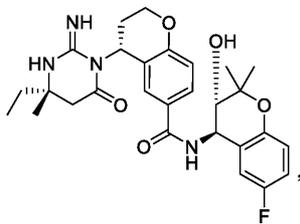
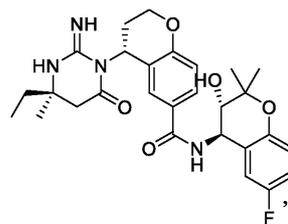
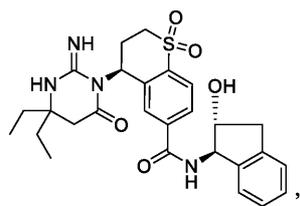


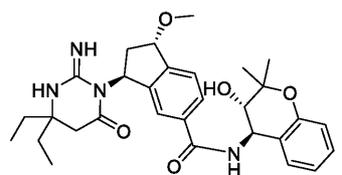
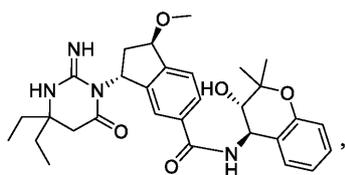
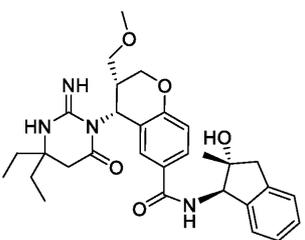
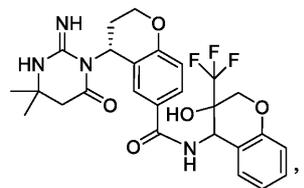
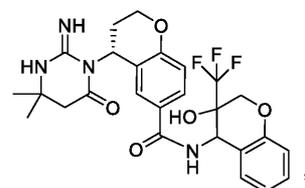
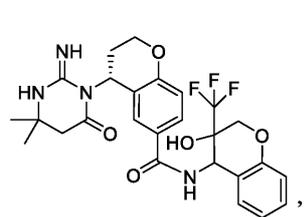
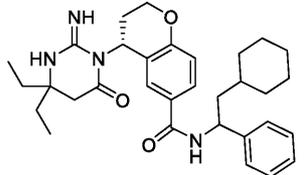
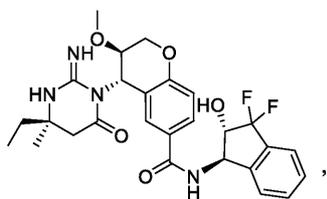
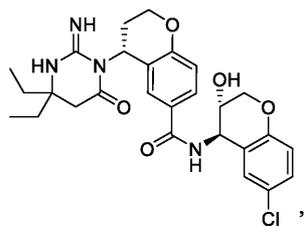
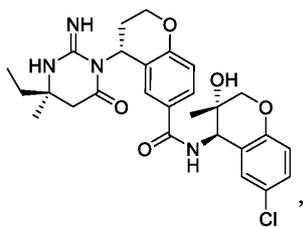


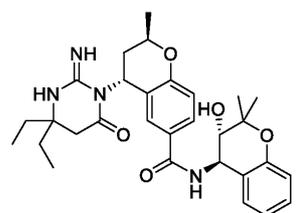
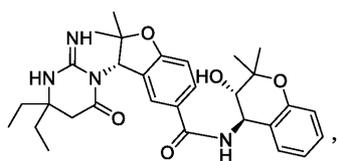
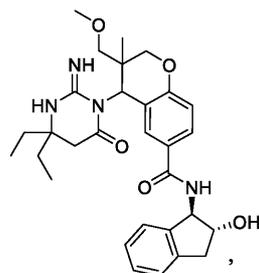
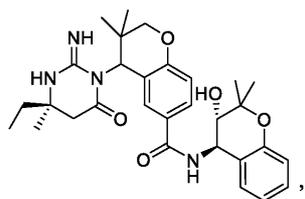
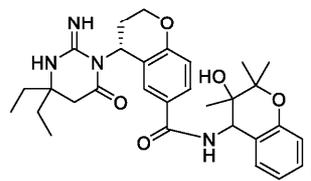
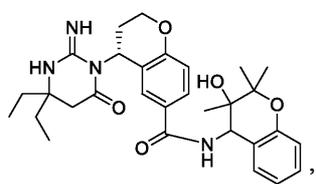
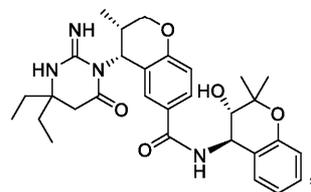
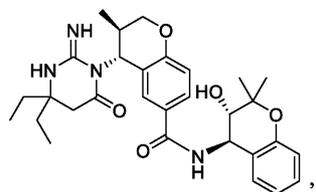
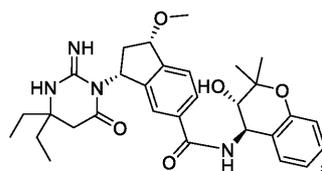
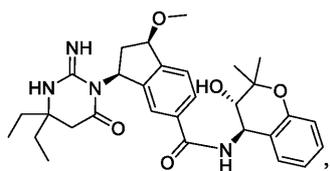


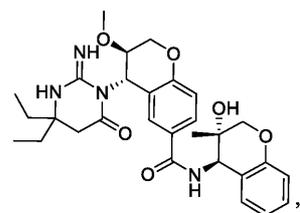
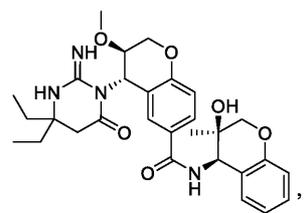
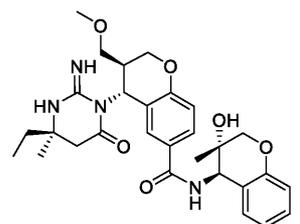
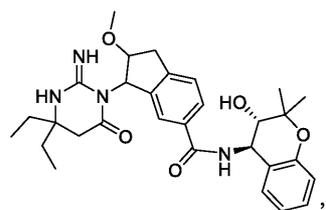
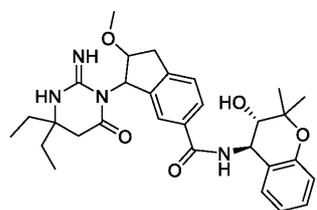
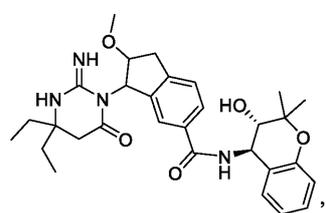
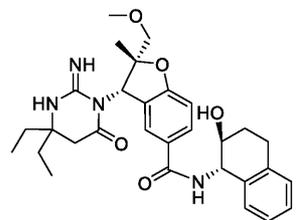
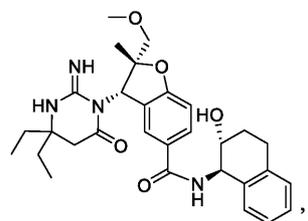
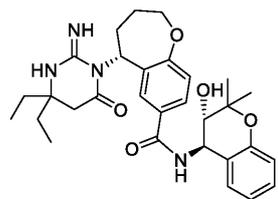
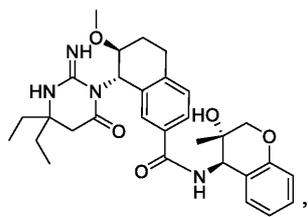


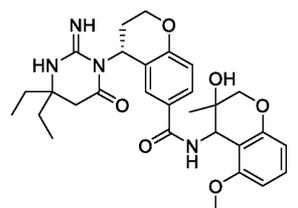
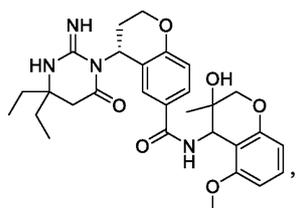
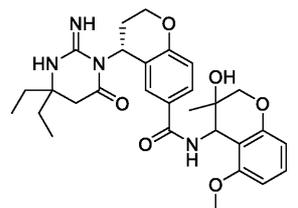
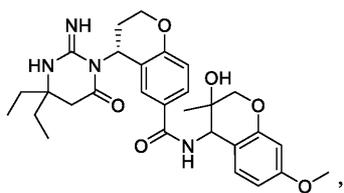
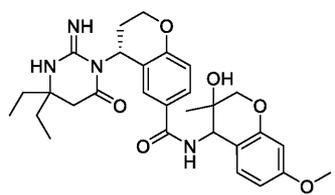
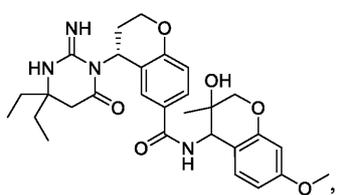
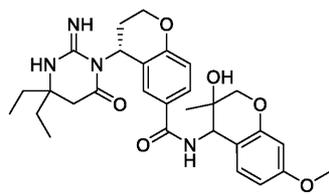
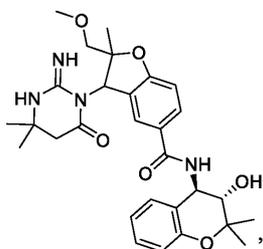
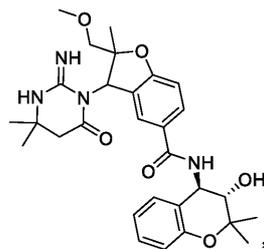
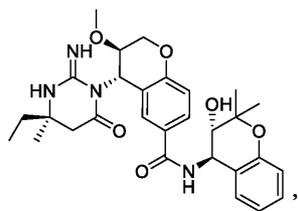


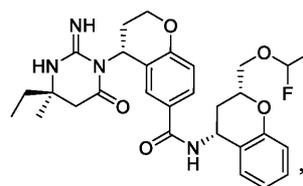
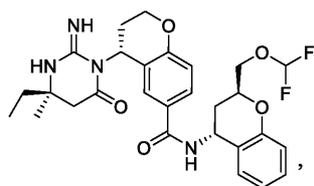
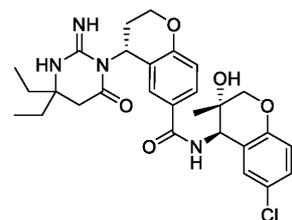
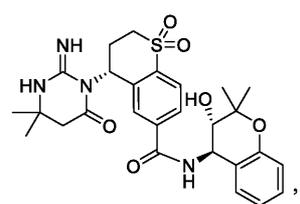
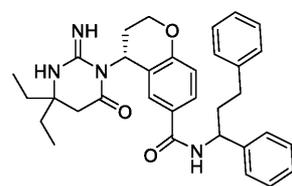
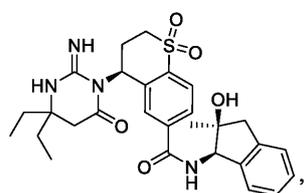
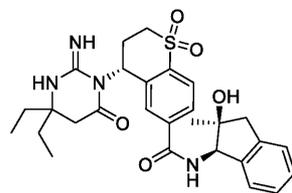
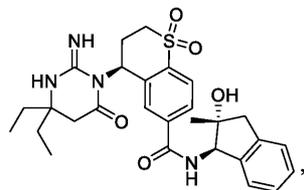
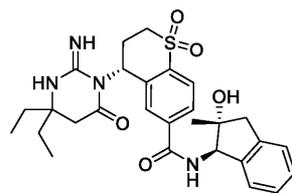
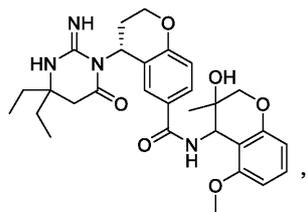


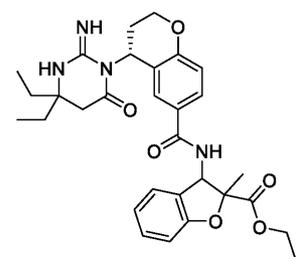
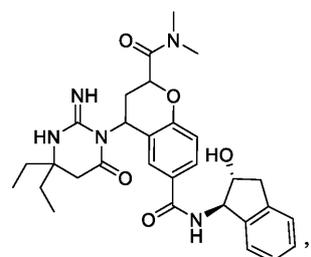
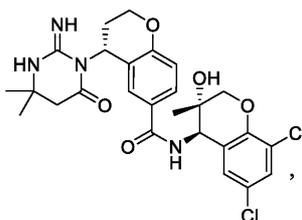
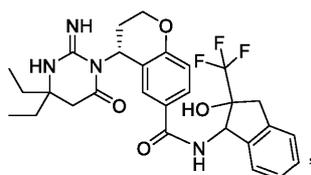
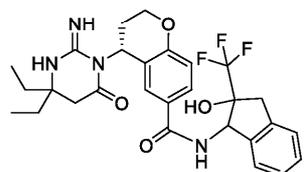
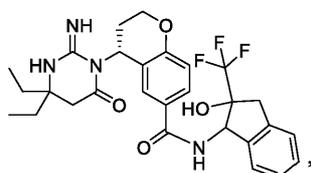
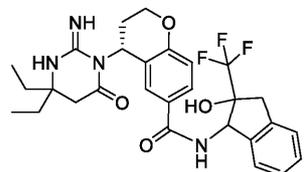
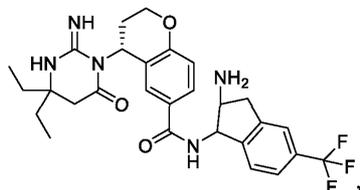
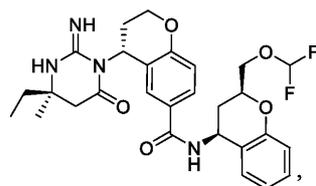
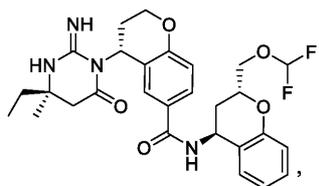


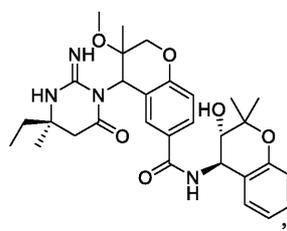
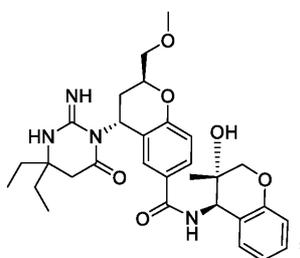
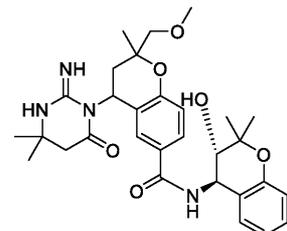
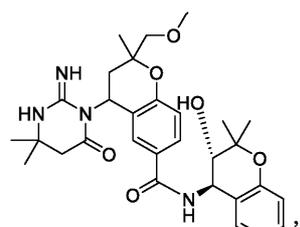
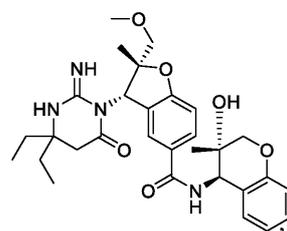
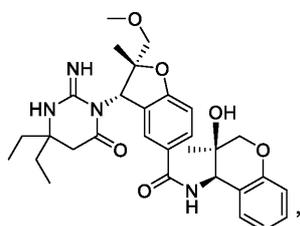
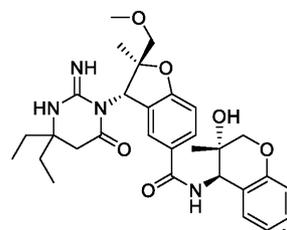
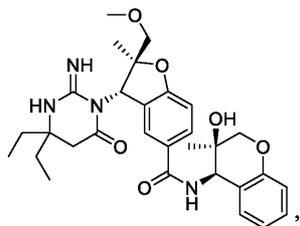
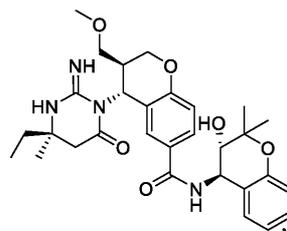
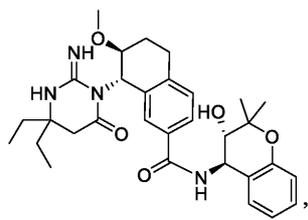


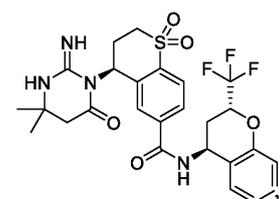
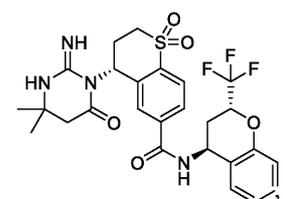
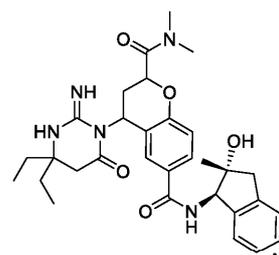
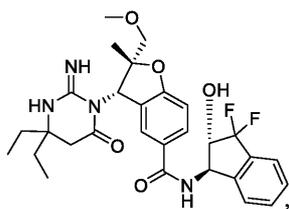
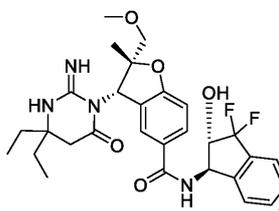
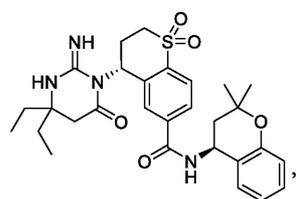
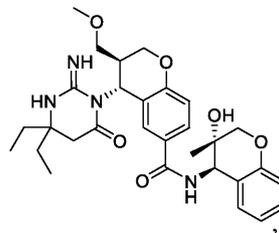
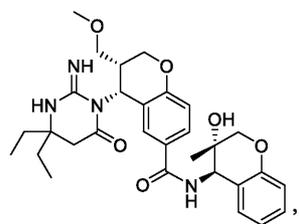
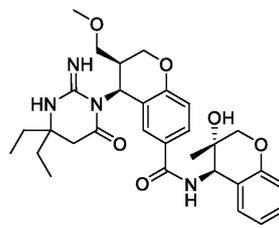
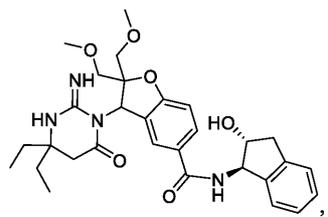


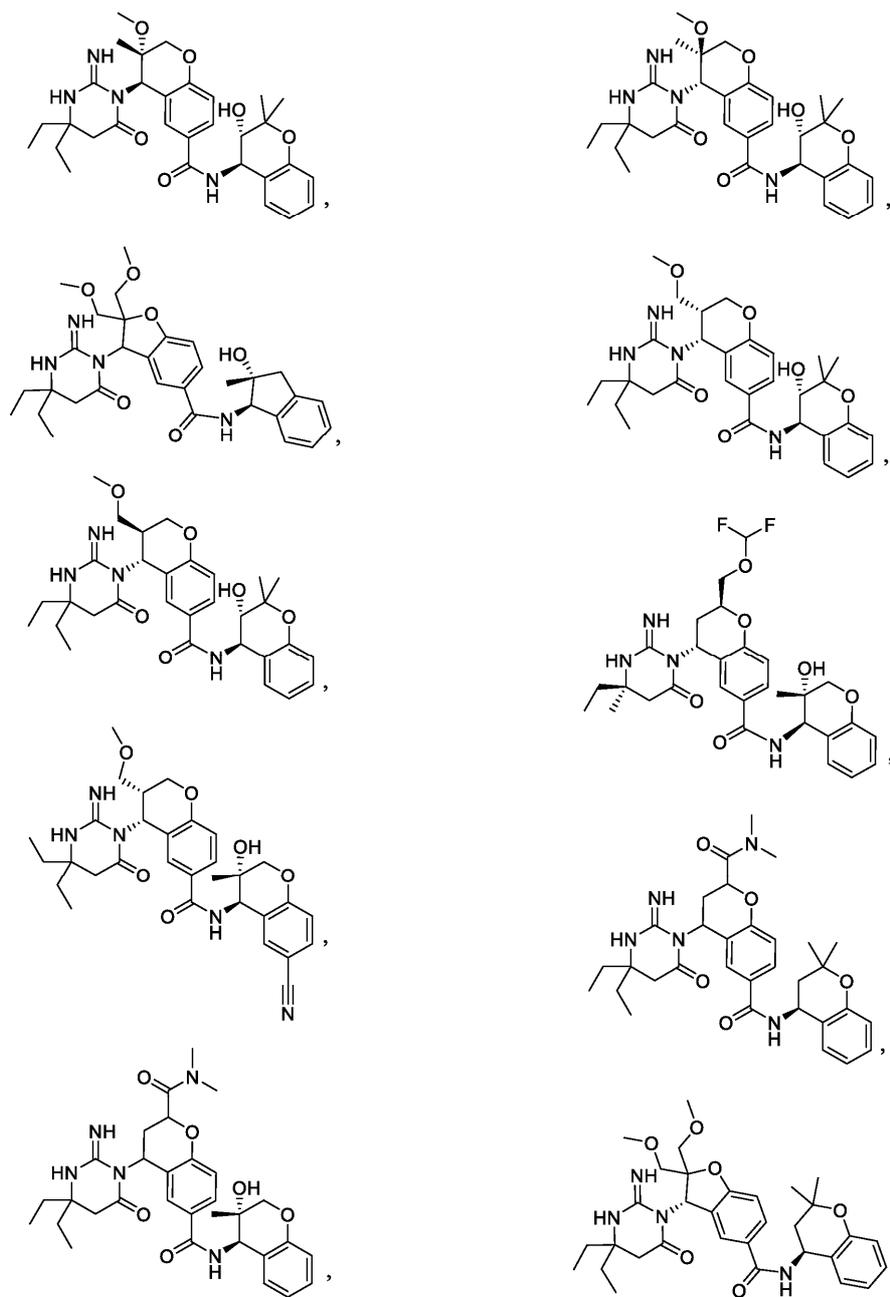


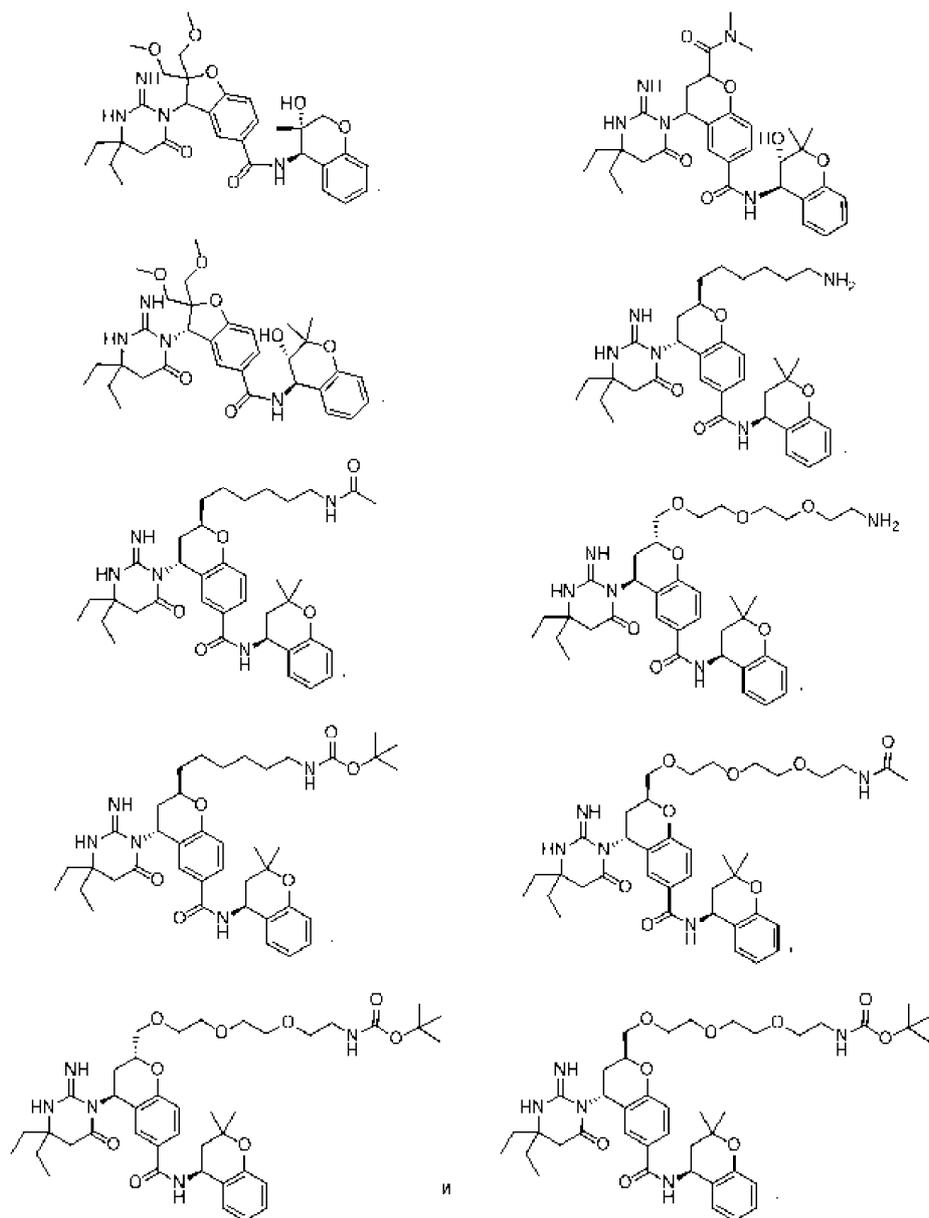




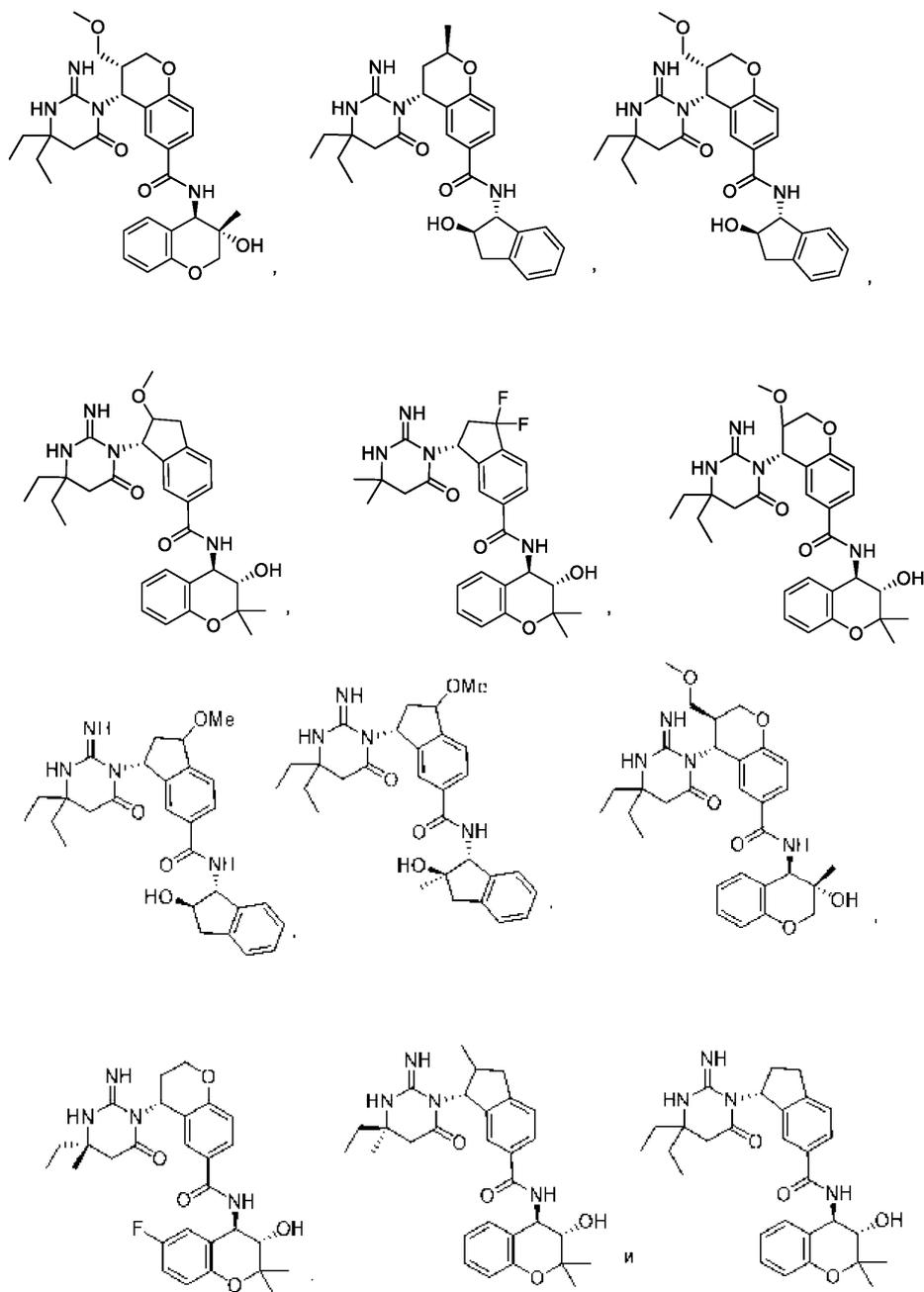




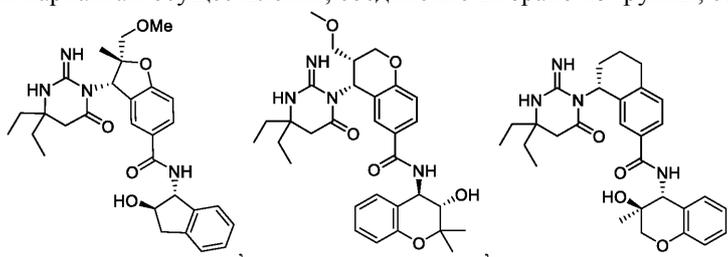




Согласно определенным вариантам осуществления, соединение выбрано из группы, состоящей из

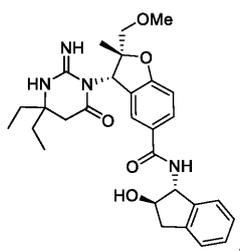


Согласно другим вариантам осуществления, соединение выбрано из группы, состоящей из



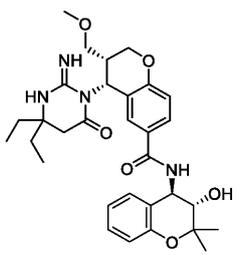
или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно определенным вариантам осуществления, описанным в настоящем документе, соединение характеризуется формулой



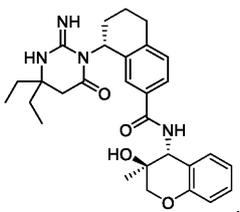
или его фармацевтически приемлемой солью.

Согласно определенным вариантам осуществления, описанным в настоящем документе, соединение характеризуется формулой



или его фармацевтически приемлемой солью.

Согласно определенным вариантам осуществления, описанным в настоящем документе, соединение характеризуется формулой



или его фармацевтически приемлемой солью.

Определения и сокращения.

Термины, использованные в настоящем документе, характеризуются их обычным значением, и значение таких терминов независимо в каждом случае их появления. При этом и при отсутствии иного указания, последующие определения применяются по всему тексту описания и формулы изобретения. Химические названия, тривиальные названия и химические структуры могут использоваться взаимозаменяемо для описания одной и той же структуры. Если не указано иное, то указанные определения применяются вне зависимости от того, используется ли термин как таковой или в сочетании с другими терминами. Следовательно, определение "алкила" применимо как к "алкилу", так и к "алкильной" части "гидроксиалкила", "галогеналкила", арилалкил-, алкиларил-, "алкокси" и т. д.

Следует понимать, что согласно различным вариантам осуществления настоящего изобретения, описанным в настоящем документе, любая переменная, не имеющая четкого определения в контексте варианта осуществления, имеет значение, определенное для формулы (I).

Если не указано иное, то согласно различным вариантам осуществления, описанным в настоящем документе, каждая переменная выбирается независимо от других.

Применительно к штамму паразитирующего Plasmodium, термин "устойчивый к лекарственным средствам" означает виды Plasmodium, которые более не являются восприимчивыми к действию по меньшей мере одного ранее эффективного лекарственного средства; которые развили способность противостоять воздействию по меньшей мере одного ранее эффективного лекарственного средства. Устойчивый к лекарственным средствам штамм может передавать эту способность к противостоянию своим потомкам. Упомянутая устойчивость может являться следствием случайных генетических мутаций в бактериальной клетке, что изменяет их восприимчивость к единственному лекарственному средству или к различным лекарственным средствам.

"Пациент" включает в себя как к человеку, так и к отличным от человека животным. Отличные от человека животные включают в себя таких экспериментальных животных и домашних животных, как мыши, крысы, приматы, обезьяны, шимпанзе, человекообразные приматы, собаки и домашние кошки.

"Фармацевтическая композиция" (или "фармацевтически приемлемая композиция") означает композицию, применимую для введения пациенту. Такие композиции могут содержать беспримесное соединение (или соединения) согласно настоящему изобретению или их смеси, или их соли, сольваты, пролекарства, изомеры или таутомеры, и один или более фармацевтически приемлемых носителей или разбавителей.

Предполагается, что термин "фармацевтическая композиция" также одновременно охватывает нерасфасованную композицию и отдельные стандартные дозированные формы, содержащие одно или более (например, два) фармацевтически активных средств, таких как, например, соединение согласно настоящему изобретению и дополнительное средство, выбранное из перечней дополнительных средств, описанных в настоящем документе, вместе с любыми фармацевтически неактивными вспомогательными веществами. Нерасфасованная композиция и каждая стандартная дозированная форма могут содержать фиксированные количества упомянутых выше "одного или более фармацевтически активных средств". Нерасфасованная композиция представляет собой вещество, которое еще не было расфасовано в отдельные стандартные дозированные формы. Иллюстративная стандартная дозированная форма представляет собой пероральную стандартную дозированную форму, такую как таблетки, пилюли, и т. п. По аналогии предполагается, что описанный в настоящем документе способ лечения пациента путем введения фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению охватывает введение упомянутых выше нерасфасованной композиции и отдельных стандартных дозированных форм.

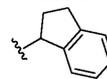
"Галоген" или "галогено" означает фтор, хлор, бром или йод. Предпочтительными являются фтор, хлор и бром.

"Алкил" означает алифатическую углеводородную группу, которая может быть неразветвленной или разветвленной и содержит в цепи приблизительно от 1 приблизительно до 20 атомов углерода. Предпочтительные алкильные группы содержат в цепи приблизительно от 1 приблизительно до 12 атомов углерода. Более предпочтительные алкильные группы содержат в цепи приблизительно от 1 приблизительно до 6 атомов углерода. Термин "разветвленный" означает, что *means* одна или более низших алкильных групп, таких как метил, этил или пропил, присоединены к неразветвленной алкильной цепи. "Низший алкил" означает группу, содержащую в цепи приблизительно от 1 приблизительно до 6 атомов углерода, которая может быть неразветвленной или разветвленной. Неограничивающие примеры подходящих алкильных групп включают в себя метил, этил, *n*-пропил, изопропил и трет-бутил.

"Галогеналкил" означает определенный выше алкил, в котором один или более атомов водорода, заменены определенной выше галогеногруппой.

"Арил" означает ароматическую моноциклическую или полициклическую кольцевую систему, содержащую приблизительно от 6 приблизительно до 14 атомов углерода, предпочтительно приблизительно от 6 приблизительно до 10 атомов углерода. Арильная группа может быть необязательно замещена одним или более "заместителями кольцевой системы", которые могут быть одинаковыми или разными, и значения которых определены в настоящем документе. Неограничивающие примеры подходящих арильных групп включают в себя фенил и нафтил. "Моноциклический арил" означает фенил.

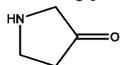
"Циклоалкил" означает неароматическую моно- или полициклическую кольцевую систему, содержащую приблизительно от 3 приблизительно до 12 атомов углерода, предпочтительно приблизительно от 3 приблизительно до 10 атомов углерода. Предпочтительные циклоалкильные кольца содержат приблизительно от 5 приблизительно до 10 кольцевых атомов. Циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, описанными в настоящем документе. Моноциклический циклоалкил относится к моноциклическим версиям циклоалкильных фрагментов, описанных в настоящем документе. Неограничивающие примеры подходящих моноциклических циклоалкилов включают в себя циклопропил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, и т. п. Полициклические циклоалкилы относятся к полициклическим, включая бициклические, кольцам, которые включают в себя неароматические кольца. Неограничивающие примеры подходящих полициклических циклоалкилов включают в себя 1-декалинил, норборнил, адамантил, и т. п. Согласно определенным вариантам осуществления, неароматическое кольцо конденсировано с ароматическим кольцом.



Дополнительные неограничивающие примеры циклоалкила включают в себя следующее:

"Гетероциклоалкил" (или "гетероциклил") означает неароматическую, насыщенную или частично насыщенную, моноциклическую или полициклическую кольцевую систему, содержащую приблизительно от 3 приблизительно до 10 кольцевых атомов, предпочтительно приблизительно от 5 приблизительно до 10 кольцевых атомов, в которой один или более атомов в кольцевой системе представляют собой элемент, отличный от углерода, например, азот, кислород или серу, по отдельности или в комбинации. В кольцевой системе отсутствуют смежные атомы кислорода и/или серы. Предпочтительные гетероциклилы содержат приблизительно от 5 приблизительно до 6 кольцевых атомов. Префикс "аза-", "окса-" или "тиа-" перед корневым именем гетероцикла означает, что в качестве кольцевого атома присутствует по меньшей мере атом азота, кислорода или серы соответственно. Любой -NH в гетероциклическом кольце может существовать в защищенном виде, например, в виде группы -N(Boc), -N(CBz), -N(Tos) и т.п.; такие виды защиты также считаются частью настоящего изобретения. Гетероциклил может быть необязательно замещен одним или более заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, описанными в настоящем документе. Атом азота или серы гетероциклила может быть необязательно окислен до соответствующего N-оксида, S-оксида или S,S-диоксида. Таким образом, в случае присутствия в определении переменной в общей структуре, описанной в настоящем документе, термин "оксид" отно-

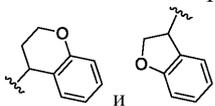
сится к соответствующему N-оксиду, S-оксиду или S,S-диоксиду. "Гетероцикл" также включает в себя кольца, в которых =O заменяет два доступных атома водорода на одном атоме углерода (т.е., гетероцикл включает в себя кольца, содержащие карбонильную группу в составе кольца). В настоящем документе такие =O группы называют "оксо". Примером такого фрагмента является пирролидинон (или пир-



ролидон): Используемый в настоящем документе термин "моноциклический гетероциклоалкил" относится к моноциклическим версиям гетероциклоалкильных фрагментов, описанных в настоящем документе, и включает в себя 4-7-членные моноциклические гетероциклоалкильные группы, содержащие от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, причем кольцевые гетероатомы независимо выбраны из группы, состоящей из N,N-оксида, O, S, S-оксида, S(0), и S(0)₂. Точкой присоединения к основному фрагменту является любой доступный кольцевой атом углерода или кольцевой гетероатом. Неограничивающие примеры моноциклических гетероциклоалкильных групп включают в себя пиперидил, оксетанил, пирролил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиазолидинил, 1,4-диоксанил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, β-лактам, γ-лактам, δ-лактам, β-лактон, γ-лактон, δ-лактон и пирролидинон, и их оксиды. Неограничивающий пример моноциклической гетероциклоалкильной группы включает в себя фрагмент:



Неограничивающие примеры полициклических гетероциклоалкильных групп включают в себя бициклические гетероциклоалкильные группы. Конкретные примеры включают в себя без ограничения



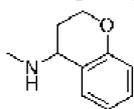
"Алкокси" означает группу алкил-O-, в которой значение алкильной группы определено ранее. Неограничивающие примеры подходящих алкоксигрупп включают в себя метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси и н-бутокси. Связь с основным фрагментом осуществляется через эфирный атом кислорода.

Термин "замещенный" означает, что один или более атомов водорода на указанном атоме заменен с выбором из указанной группы при условии, что нормальная валентность указанного атома в существующих обстоятельствах не превышена, и что замещение приводит к стабильному соединению. Комбинации заместителей и/или переменных допускаются только в том случае, если такие комбинации приводят к стабильным соединениям. Под "стабильным соединением" или "стабильной структурой" подразумевают соединение, которое достаточно устойчиво, чтобы выдержать выделение с пригодной степенью чистоты из реакционной смеси и включение в состав эффективного терапевтического средства.

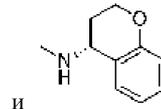
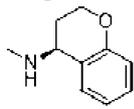
Термин "необязательно замещенный" означает необязательное замещение указанными группами, радикалами или фрагментами.

Если переменная встречается в группе более одного раза, например, R^s в -N(R^s)₂, или переменная встречается в структуре, представленной в настоящем документе, более одного раза, то переменные могут быть одинаковыми или разными.

Сплошная линия — в качестве связи, как правило, указывает на смесь или на один из двух возможных изомеров, например, характеризующихся (R)- и (S)-стереохимией.



Например, означает содержание любого из



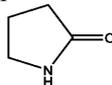
или обоих.

Используемая в настоящем документе волнистая линия  , показанная пересекающей линию, представляющую химическую связь, указывает на точку присоединения к оставшейся части соединения.



Линии, нарисованные в кольцевых системах, например как в  , указывают на то, что указанная линия (связь) может быть присоединены по любому из возможных к замещению кольцевых атомов.

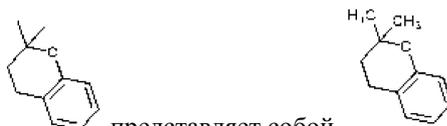
"Оксо" определяют как атом кислорода, который формирует двойную связь с циклическим атомом углерода в циклоалкиле, циклоалкениле, гетероциклоалкиле, гетероциклоалкениле или другом кольце,



описанном в настоящем документе, например,

В данном описании, если в кольцевой системе содержатся несколько атомов кислорода и/или серы, то в упомянутой кольцевой системе не может быть смежных атомов кислорода и/или серы.

Как хорошо известно из уровня техники, нарисованная от определенного атома связь без изображенного на конце связи фрагмента означает метильную группу, связанную посредством этой связи с



атомом, если не определено иное. Например,  представляет собой

Согласно другому варианту осуществления, соединения применимые в способах согласно настоящему изобретению, и/или содержащие их композиции, применимые в упомянутых способах, присутствуют в выделенной и/или очищенной форме. Термины "очищенный", "в очищенной форме" или "в выделенной и очищенной форме" применительно к соединению относятся к физическому состоянию упомянутого соединения после выделения в процессе синтеза (например, из реакционной смеси) или из природного источника, или их комбинации. Таким образом, термины "очищенный", "в очищенной форме" или "в выделенной и очищенной форме" применительно к соединению относятся к физическому состоянию упомянутого соединения (или его таутомера или стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли или сольвату упомянутого соединения, упомянутого стереоизомера или упомянутого таутомера) после получения в процессе очистки или в ходе процессов, описанных в настоящем документе или хорошо известных специалисту (например, хроматография, перекристаллизация, и т. п.), с достаточной чистотой, пригодной для применения *in vivo* или медицинского применения и/или для охарактеризации стандартными аналитическими методиками, описанными в настоящем документе или хорошо известными специалисту.

Следует понимать, что в приведенных в настоящем документе тексте, схемах, примерах и таблицах, любой атом углерода, а также гетероатом с ненасыщенными валентностями считается содержащим число атомов углерода, достаточное для насыщения валентностей.

Если функциональная группа в соединении названа "замещенной", то это означает, что группа присутствует в модифицированной форме с целью предотвращения нежелательных побочных реакций в защищаемом сайте, если соединение подвергают реакции. Подходящие защитные группы будут известны средним специалистам в данной области техники, а также из ссылок на стандартные учебники, например, такие как T. W. Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis* (1991), Wiley, New York.

Другой вариант осуществления относится к пролекарствам и/или сольватам соединений согласно настоящему изобретению. Рассмотрение пролекарств приводится в документе T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series, и в документе *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press. Термин "пролекарство" означает соединение (например, предшественник лекарства), которое трансформируется *in vivo* с получением соединения согласно настоящему изобретению или фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата указанного соединения. Трансформация может осуществляться посредством различных механизмов (например, в ходе метаболических или химических процессов), например, такие как гидролиз в крови. Рассмотрение применения пролекарств приводится в документе T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems" Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, и в документе *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Например, если соединение, применимое в способах согласно настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемая соль содержит карбоксикислотную функциональную группу, то пролекарство может содержать сложный эфир, сформированный путем замены атома водорода карбоксикислотной группы, такой группой, как, например, (C₁-C₃)алкил, (C₂-C₁₂)алканоилоксиметил, 1-(алканоилокси)этил, содержащий от 4 до 9 атомов углерода, 1-метил-1-(алканоилокси)этил, содержащий от 5 до 10 атомов углерода, алкоксикарбонилоксиметил, содержащий от 3 до 6 атомов углерода, 1-(алкоксикарбонилокси)этил, содержащий от 4 до 7 атомов углерода, 1-метил-1-(алкоксикарбонилокси)этил, содержащий от 5 до 8 атомов углерода, N-(алкоксикарбонил)аминометил, содержащий от 3 до 9 атомов углерода, 1-(N-(алкоксикарбонил)амино)этил, содержащий от 4 до 10 атомов углерода, 3-фталидил, 4-кртонолактонил, γ -бутиролактон-4-ил, ди-N,N-(C₁-C₂)алкиламино(C₂-C₃)алкил (такой как β -диметиламиноэтил), карбамоил(C₁-C₂)алкил, N,N-ди(C₁-C₂)алкилкарбамоил(C₁-C₂)алкил и пиперидино-, пирролидино- или морфолино(C₂-C₃)алкил, и т. п.

По аналогии, если соединение, применимое в способах согласно настоящему изобретению, содержит спиртовую функциональную группу, то пролекарство может быть сформировано путем замены атома водорода спиртовой группы такой группой, как например (C₁-C₆)алканоилоксиметил, 1-((C₁-C₆)алканоилокси)этил, 1-метил-1-((C₁-C₆)алканоилокси)этил, (C₁-C₆)алкоксикарбонилоксиметил, N-(C₁-C₆)алкоксикарбонил-аминометил, сукциноил, (C₁-C₆)алканоил, α -амино(C₁-C₄)алканил, арилицил и α -аминоацил или α -аминоацил- α -аминоацил, где каждая α -аминоацильная группа независимо выбрана из встречающихся в природе L-аминокислот, P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁-C₆)алкил)₂ или гликозила (радикала, являющегося результатом удаления гидроксигруппы с полуацетала углевода), и т. п.

Если соединение, применимое в способах согласно настоящему изобретению, содержит функциональную аминогруппу, то пролекарство может быть сформировано путем замены атома водорода аминогруппы такой группой, как например R-карбонил, RO-карбонил, NRR'-карбонил, где каждый R и R' неза-

висимо представляет собой (C₁-C₁₀)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил, бензил, или R-карбонил представляет собой встречающийся в природе α-аминоацил или встречающийся в природе α-аминоацил, -C(OH)C(O)OY¹, где Y¹ представляет собой H, (C₁-C₆)алкил или бензил, -C(OY²)Y³, где Y² представляет собой (C₁-C₄)алкил, и Y³ представляет собой (C₁-C₆)алкил, карбокси(C₁-C₆)алкил, аминокс(C₁-C₄)алкил или моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)лкиламиноалкил, -C(Y⁴)Y⁵, где Y⁴ представляет собой H или метил, и Y⁵ представляет собой моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)лкиламино морфолино, пиперидин-1-ил или пирролидин-1-ил, и т. п.

Одно или более соединений, применимых в способах согласно настоящему изобретению, могут существовать как в несольватированной, так и в сольватированной формах с фармацевтически приемлемых растворителях, таких как вода, этанол, и т. п., и подразумевается, что настоящее изобретение охватывает сольватированные и несольватированные формы. "Сольват" означает физическую ассоциацию соединения согласно настоящему изобретению с одной или более молекулами растворителя. В такую физическую ассоциацию вовлечены различные степени ионного и ковалентного связывания, включая водородное связывание. В определенных случаях, сольват возможно выделить, например, если одна или более молекул растворителя включены в состав кристаллической решетки кристаллического твердого вещества. "Сольват" охватывает как сольваты в жидкой фазе, так и изолируемые сольваты. Неограничивающие примеры подходящих сольватов включают в себя этаноляты, метаноляты, и т. п. "Гидрат" представляет собой сольват, в котором молекула растворителя представляет собой H₂O.

Одно или более соединений, применимых в способах согласно настоящему изобретению, могут быть необязательно преобразованы в сольват. Получение сольватов, как правило, является хорошо известным. Так, например, в документе M. Caira et al., J. Pharmaceutical Sci., 1993, 3, 601-611, описано получение сольватов противогрибкового средства флуконазола в этилацетате, а также из воды. Аналогичные получения сольватов, полусольватов, гидратов, и т. п., описаны в документах E. C. van Tonder et al., AAPS PharmSciTech., 5(1), article 12 (2004); и A. L. Bingham et al., Chem. Commun., 603-604 (2001). Типичный неограничивающий способ включает в себя растворение соединения согласно настоящему изобретению в требуемых количествах целевого растворителя (органический растворитель или вода или их смеси) при температуре, превышающей температуру окружающей среды, и охлаждение раствора со скоростью, достаточной для формирования кристаллов, которые затем выделяют стандартными способами. Аналитическими методиками, такими как, например, ИК-спектроскопия, в кристаллах сольвата (или гидрата) обнаруживают присутствие растворителя (или воды).

"Эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" предназначено для описания количества соединения или композиции, применяемого в способах согласно настоящему изобретению, эффективного при ингибировании указанных выше заболеваний или ферментативной активности, а потому оказывающего требуемый терапевтический, благоприятный, ингибирующий или профилактический эффект.

Другой вариант осуществления относится к фармацевтически приемлемым солям соединений, подлежащих применению в способах согласно настоящему изобретению. Таким образом, если не указано иное, то подразумевается, что ссылка на соединение, применяемое в способах согласно изобретению в настоящем документе, включать в себя ссылку на его соли. Используемый в настоящем документе термин "соль(и)" означает соли кислот, образованные с неорганическими и/или органическими кислотами, а также на соли оснований, образованные с неорганическими и/или органическими основаниями. Кроме того, если соединение согласно настоящему изобретению содержит как фрагмент основания, такого как без ограничения пиридин или имидазол, так и фрагмент кислоты, такой как без ограничения карбоновая кислота, то могут формироваться цвиттерионы ("внутренние соли"), и они включены в объем термина "соль(и)", используемый в настоящем документе. Фармацевтически приемлемые (т.е. нетоксичные, физиологически приемлемые) соли являются предпочтительными, хотя другие соли также применимы. Соли соединений, применяемые в способах согласно настоящему изобретению, могут быть образованы, например, путем осуществления взаимодействия соединения согласно настоящему изобретению с некоторым количеством кислоты или основания, таким как эквивалентное количество, в некоторой среде, такой как среда, в которой соль выпадает в осадок, или в водной среде с последующей лиофилизацией.

Иллюстративные кислотно-аддитивные соли включают в себя ацетаты, аскорбаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, бораты, бутираты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, фумараты, гидрохлориды, гидробромиды, гидройодиды, лактаты, малеаты, метансульфонаты, нафталинсульфонаты, нитраты, оксалаты, фосфаты, пропионаты, салицилаты, сукцинаты, сульфаты, тартраты, тиоцианаты, толуолсульфонаты (также известные как тозилаты) и т. п.

Кроме того, кислоты, которые обычно считаются подходящими для формирования фармацевтически приемлемых солей из базовых фармацевтических соединений рассмотрены, например, в документах P. Stahl et al., Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge et al., Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217; Anderson et al., The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York; и The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C. на их вебсайте). Эти раскрытия включены в настоящий документ посредством ссылки.

Иллюстративные основные соли включают в себя соли аммония, соли щелочных металлов, такие как соли натрия, лития и калия, соли щелочно-земельных металлов, такие как соли кальция и магния, соли органических оснований (например, органических аминов), такие как дициклогексилламины, третбутиламины и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и т. п. Основные азотсодержащие группы могут быть кватернизованы такими агентами, как низшие алкилгалогениды (например, метил-, этил- и бутилхлориды, бромиды и йодиды), диалкилсульфаты (например, диметил-, диэтил- и дибutilсульфаты), длинноцепочечные галогениды (например, децил-, лаурил- и стеарилхлориды, бромиды и йодиды), аралкилгалогениды (например, бензил- и феноэтилбромиды) и др.

Предполагается, что все такие соли кислот и соли оснований являются фармацевтически приемлемыми солями, подпадающими под объем настоящего изобретения, и все соли кислот и оснований считаются эквивалентными свободным формам соответствующих соединений для целей настоящего изобретения.

Другой вариант осуществления относится к фармацевтически приемлемым сложным эфирам соединений, применяемых в способах согласно настоящему изобретению. Такие сложные эфиры включают в себя следующие группы: (1) сложные эфиры карбоновых кислот, полученные путем эстерификации гидроксигрупп, в которых некарбонильный фрагмент части карбоновой кислоты сложной эфирной группировки выбирают из неразветвленного или разветвленного алкила (например, ацетила, n-пропила, третбутила или n-бутила), алкоксиалкила (например, метоксиметила), аралкила (например, бензила), арилоксиалкила (например, феноксиметила), арила (например, фенила, необязательно замещенного, например, галогеном, C₁₋₄ алкилом или C₁₋₄ алкокси или амино); (2) сложные эфиры сульфокислот, такие как алкил- или аралкилсульфонил (например, метансульфонил); (3) сложные эфиры аминокислот (например, L-валил или L-изолейцил); (4) сложные эфиры фосфоновых кислот; и (5) сложные моно-, ди- или трифосфатные эфиры. Сложные фосфатные эфиры могут быть дополнительно эстерифицированы, например, C₁₋₂₀ спиртом или его реакционноспособным производным, или 2,3-ди(C₆₋₂₄)ацилглицерином.

Как упомянуто в настоящем документе, другой вариант осуществления относится к таутомерам соединений согласно настоящему изобретению, подлежащим применению в способах согласно настоящему документу, и к солям, сольватам, сложным эфирам и пролекарствам упомянутых таутомеров. Следует понимать, что все таутомерные формы таких соединений подпадают под объем соединений, применяемых в способах согласно настоящему изобретению. Например, все кето-енольные и имин-енаминовые формы соединений, при их наличии, включены в объем настоящего изобретения.

Соединения, применяемые в способах согласно настоящему изобретению, могут содержать асимметрические или хиральные центры, а потому существовать в различных стереоизомерных формах. Предполагается, что все стереоизомерные формы соединений, применяемых в способах согласно настоящему изобретению, а также их смеси, включая рацемические смеси, формируют часть настоящего изобретения. Кроме того, настоящее изобретение охватывает применение всех геометрических и позиционных изомеров. Например, если соединение, применяемое в способах согласно настоящему изобретению, включает в себя двойную связь или конденсированное кольцо, то цис- и транс- формы, а также их смеси, подпадают под объем настоящего изобретения.

Другой вариант осуществления относится к диастереоизомерным смесям и отдельным энантиомерам соединений, применяемых в способах согласно настоящему изобретению. Диастереоизомерные смеси могут быть разделены на отдельные диастереоизомеры на основании их физико-химических различий способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, такими как, например, методом хроматографии и/или фракционной кристаллизации. Энантиомеры могут быть разделены путем преобразования энантиомерной смеси в диастереоизомерную смесь путем осуществления взаимодействия с подходящим оптически активным соединением (например, с хиральным вспомогательным средством, таким как хиральный спирт или хлорангидрид Мошера), разделения диастереоизомеров и преобразования (например, путем гидролиза) отдельных диастереоизомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Кроме того, некоторые их соединений, применяемых в способах согласно настоящему изобретению, могут представлять собой атропоизомеры (например, замещенные биарилы) и рассматриваются в качестве части настоящего изобретения. Энантиомеры также могут быть разделены путем использования хиральной HPLC колонки.

Все стереоизомеры (например, геометрические изомеры, оптические изомеры и т. п.) соединений, применяемых в способах согласно настоящему изобретению (включая стереоизомеры солей, сольватов, сложных эфиров и пролекарств соединений, а также соли, сольваты и сложные эфиры пролекарств), такие как изомеры, которые могут существовать по причине присутствия асимметрических атомов углерода на различных заместителях, включая энантиомерные формы (которые могут существовать даже в отсутствие асимметрических атомов углерода), ротамерные формы, атропоизомеры и диастереоизомерные формы, рассматриваются как варианты осуществления, подпадающие под объем настоящего изобретения, равно как и позиционные изомеры (такие как, например, 4-пиридил и 3-пиридил). (Например, если соединение согласно настоящему изобретению содержит двойную связь или конденсированное кольцо, то цис- и транс- формы, а также смеси, подпадают под объем настоящего изобретения. Кроме того, например, все кето-енольные и имин-енаминовые формы соединений включены в способы согласно на-

стоящему изобретению).

Отдельные стереоизомеры соединений согласно настоящему изобретению могут быть, например, по существу свободны от других изомеров, или могут находиться в смеси, например, в виде рацематов, или со всеми другими или с другими выбранными стереоизомерами. Хиральные центры согласно настоящему изобретению могут характеризоваться S или R конфигурацией, как определено в Рекомендациях ИЮПАК 1974 г. Считается, что использование терминов "соль", "сольват", "сложный эфир", "пролекарство" и т. п. в равной степени применимо к соли, сольвату, сложному эфиру и пролекарству энантиомеров, стереоизомеров, ротамеров, таутомеров, позиционных изомеров, рацематов или пролекарств соединений согласно настоящему изобретению.

Другой вариант осуществления относится к изотопно-меченым соединениям для применения в способах согласно настоящему изобретению. Такие соединения идентичны соединениям, перечисленным в настоящем документе, но за исключением того, что один или более атомов заменены атомом с атомной массой или массовым числом, отличным от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в состав соединений согласно настоящему изобретению, включают в себя изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl соответственно.

Определенные изотопно-меченые соединения согласно настоящему изобретению (например, соединения, меченые ^3H и ^{14}C) применимы в методах анализа распределения соединения и/или субстрата в тканях. Изотопы трития (т.е. ^3H) и углерода-14 (т.е. ^{14}C) особенно предпочтительны по причине легкости их получения и определения. Дополнительно, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т.е. ^2H), может обеспечить определенные терапевтические преимущества, являющиеся результатом большей метаболической стабильности (например, увеличенное время полужизни *in vivo* или сниженные требования к дозировке), а потому может быть предпочтительным в некоторых обстоятельствах. Изотопно-меченые соединения согласно настоящему изобретению, как правило, могут быть получены следующими методиками, аналогичными методикам, раскрытым на схемах и/или в Примерах далее в настоящем документе, путем замены немеченого изотопом реагента подходящим изотопно-меченым реагентом.

В соединениях, применяемых в способах согласно настоящему изобретению, атомы могут характеризоваться их природным изотопным составом, или один или более из атомов могут быть искусственно обогащены конкретным изотопом, имеющим такой же атомный номер, но атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, преимущественно встречающихся в природе. Подразумевается, что настоящее изобретение включает в себя все подходящих изотопных вариации соединений согласно настоящему изобретению. Например, разные изотопные формы водорода (H) включают в себя протий (^1H) и дейтерий (^2H). Присутствие дейтерия в соединениях согласно настоящему изобретению обозначают как "D". Протий представляет собой преобладающий изотоп водорода, встречающийся в природе. Обогащение дейтерием может обеспечить определенные терапевтические преимущества, такие как увеличение времени полужизни *in vivo* или снижение требований к дозировке, или может предоставить соединение, применимое в качестве стандарта для определения характеристик биологических образцов. Изотопно-меченые соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены без проведения дополнительных экспериментов общепринятыми методиками, хорошо известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичных таковым, описанным в настоящем документе на схемах и в Примерах, с использованием подходящих изотопно-обогащенных реагентов и/или промежуточных соединений.

Предполагается, что полиморфные формы соединений, применяемых в способах согласно настоящему изобретению, и солей, сольватов, сложных эфиров и пролекарств соединений согласно настоящему изобретению включены в объем настоящего изобретения.

Способы лечения.

Настоящее изобретение относится к способам лечения инфекций, вызванных *Plasmodium*, включающим в себя введение нуждающемуся в этом субъекту соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли. Более конкретно, способы согласно настоящему изобретению включают в себя введение соединения формулы (I') или (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно определенным вариантам осуществления, соединения формулы (I') или (I) или их фармацевтически приемлемую соль вводят в форме фармацевтической композиции, дополнительно содержащей фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

Настоящее изобретение относится к способу лечения инфекции, вызванной *Plasmodium*, или лечения малярии, или ингибирования плазмепсина X, который включает в себя введение нуждающемуся в таком лечении субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, причем указанное соединение характеризуется структурной формулой (I') или (I), описанной в разделе "Краткое изложение сущности изобретения". Согласно некоторым вариантам осуществления, соединения формулы (I') или (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в виде фармацевтической композиции с фармацевтически приемлемым носителем. Настоящим документом также предусмотрены различные варианты осуществления указанных способов, описанные далее.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой соли для ингибирования активности плазмепсина X, для лечения инфекции, вызванной Plasmodium, или для лечения малярии. Настоящее изобретение дополнительно относится к применению соединения формулы (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой соли при производстве лекарственного средства для ингибирования активности плазмепсина X, для лечения инфекции, вызванной Plasmodium, или для лечения малярии. Соединения формулы (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или их фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящем документе в любом из вариантов осуществления настоящего изобретения, применимы для любого из вариантов применения, описанных выше.

Настоящее изобретение относится к способу лечения инфекции, вызванной Plasmodium, или лечения малярии, или ингибирования плазмепсина IX, который включает в себя введение нуждающемуся в таком лечении субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, причем указанное соединение характеризуется структурной формулой (I') или (I), описанной в разделе "Краткое изложение сущности изобретения". Согласно некоторым вариантам осуществления, соединения формулы (I') или (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в виде фармацевтической композиции с фармацевтически приемлемым носителем. Настоящим документом также предусмотрены различные варианты осуществления указанных способов, описанные далее.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой соли для ингибирования активности плазмепсина IX, для лечения инфекции, вызванной Plasmodium, или для лечения малярии. Настоящее изобретение дополнительно относится к применению соединения формулы (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой соли при производстве лекарственного средства для ингибирования активности плазмепсина IX, для лечения инфекции, вызванной Plasmodium, или для лечения малярии. Соединения формулы (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или их фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящем документе в любом из вариантов осуществления настоящего изобретения, применимы для любого из вариантов применения, описанных выше.

Настоящее изобретение относится к способу лечения инфекции, вызванной Plasmodium, или лечения малярии, или ингибирования плазмепсина X и плазмепсина IX, который включает в себя введение нуждающемуся в таком лечении субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, причем указанное соединение характеризуется структурной формулой (I') или (I), описанной в разделе "Краткое изложение сущности изобретения". Согласно некоторым вариантам осуществления, соединения формулы (I') или (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в виде фармацевтической композиции вместе с фармацевтически приемлемым носителем. Настоящим документом также предусмотрены различные варианты осуществления указанных способов, описанные далее.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой соли для ингибирования активности плазмепсина X и плазмепсина IX, для лечения инфекции, вызванной Plasmodium, или для лечения малярии. Настоящее изобретение дополнительно относится к применению соединения формулы (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или его фармацевтически приемлемой соли при производстве лекарственного средства для ингибирования активности плазмепсина X и плазмепсина IX, для лечения инфекции, вызванной Plasmodium, или для лечения малярии. Соединения формулы (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или их фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящем документе в любом из вариантов осуществления настоящего изобретения, применимы для любого из вариантов применения, описанных выше.

Способы согласно настоящему изобретению применимы для лечения малярии, поскольку они ингибируют начало, развитие или прогрессию состояния, облегчают симптомы состояния, вызывают регрессию состояния, лечат состояние или иным образом улучшают общее состояние здоровья субъекта, страдающего от состояния, имеющего риск его развития или инфицированного. Таким образом, в соответствии с раскрытым в настоящем документе сущностью настоящего изобретения подразумевается, что термины "лечить", "проведение лечения" и их грамматические варианты, а также выражение "способ лечения", охватывают любое целевое терапевтическое вмешательство, включающее в себя без ограничения способ лечения существующей инфекции у инфицированного субъекта, такого как субъект, который подвергся воздействию паразита, раскрытого в настоящем документе.

Варианты осуществления согласно настоящему изобретению также включают в себя одно или более соединений формулы (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или их фармацевтически приемлемую соль (i) для применения при, (ii) для применения в качестве лекарственного средства или композиции для, или (iii) для применения при приготовлении лекарственного средства для: (a) лечения (например, организма человека); (b) лекарственного средства; (c) ингибирования роста паразита/Plasmodium, (d) лечения или профилактики инфекции, вызванной видами Plasmodium; (e) снижения прогрессирования, начала или тяжести патологических симптомов, ассоциированных с инфекцией, вызванной Plasmodium, и/или снижения вероятности тяжелой инфекции, вызванной Plasmodium, или (f) лечения, профилактики или отсрочки начала, тяжести или прогрессирования заболевания(ий), ассоциированного(ых) с Plasmodium,

включая без ограничения малярию.

Соответственно, другой вариант осуществления относится к способам лечения малярии или лечения инфекции, вызванной Plasmodium, включающим в себя введение комбинаций, содержащих некоторое количество по меньшей мере одного соединения формулы (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сложного эфира или пролекарства, и эффективное количество одного или более дополнительных средств, описанных ниже. Согласно определенным вариантам осуществления, в настоящем документе описаны способы лечения малярии или лечения инфекции, вызванной Plasmodium, включающие в себя введение комбинаций, содержащих некоторое количество по меньшей мере одного соединения формулы (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сложного эфира или пролекарства, и эффективное количество одного или более дополнительных противомаларийных средств. Согласно определенным вариантам осуществления, в настоящем документе описаны способы лечения малярии посредством ингибирования плазмепсина X, IX и по меньшей мере одного другого механизма, включающим в себя введение комбинаций, содержащих некоторое количество по меньшей мере одного соединения формулы (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сложного эфира или пролекарства, и эффективное количество одного или более дополнительных противомаларийных средств, где дополнительные противомаларийные средства действуют посредством механизмов, отличных от ингибирования плазмепсина IX или плазмепсина X. Фармакологические свойства соединений формулы (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE), или их фармацевтически приемлемой соли, могут быть подтверждены посредством нескольких фармакологических методов анализа. Определенные методы анализа приведены в качестве примера в настоящем документе.

Дозировка и введение.

Другой вариант осуществления относится к подходящим дозировкам и лекарственным формам соединений, применяемых в способах согласно настоящему изобретению. Подходящие дозы для введения пациентам соединений, применяемых в способах согласно настоящему изобретению, могут быть легко определены специалистами в данной области техники, например, лечащим врачом, фармацевтом или другим специалистом, и они могут варьировать в соответствии с состоянием здоровья пациента, возрастом, весом, частотой введения, применением других активных ингредиентов и/или показаниями, в связи с которыми вводили соединения. Дозы соединения согласно настоящему изобретению могут варьировать приблизительно от 0,001 до 500 мг/кг массы тела в сутки. Согласно одному варианту осуществления, дозировка соединения согласно настоящему изобретению или фармацевтически приемлемой соли или сольвата указанного соединения составляет приблизительно от 0,01 приблизительно до 25 мг/кг массы тела в сутки. Согласно другому варианту осуществления, количество активного соединения в стандартной дозе препарата может варьировать или быть скорректировано приблизительно от 1 мг приблизительно до 100 мг, согласно конкретным вариантам осуществления, приблизительно от 1 мг приблизительно до 50 мг, согласно конкретным вариантам осуществления, приблизительно от 1 мг приблизительно до 25 мг, в соответствии с конкретным применением. Согласно другому варианту осуществления, обычно рекомендуемая суточная схема приема для перорального введения может варьировать приблизительно от 1 мг в сутки приблизительно до 500 мг в сутки, согласно конкретным вариантам осуществления, от 1 мг в сутки до 200 мг в сутки, в виде двух - четырех отдельных доз.

Как обсуждалось выше, количество и частота введения соединений согласно настоящему изобретению и/или их фармацевтически приемлемых солей будут регулироваться в соответствии с суждением лечащего врача с учетом таких факторов, как возраст, состояние здоровья и масса пациента, а также тяжесть подвергаемых лечению симптомов.

Жидкие формы препаратов включают в себя растворы, суспензии и эмульсии. В качестве примера могут быть упомянуты вода или водные растворы пропиленгликоля для парентеральной инъекции или добавление подсластителей и замутнителей для пероральных растворов, суспензий и эмульсий. Жидкие формы препаратов также могут включать в себя растворы для интраназального введения.

Аэрозольные препараты, подходящие для ингаляции, могут включать в себя растворы и твердые вещества в порошкообразной форме, которые могут быть в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, таким как сжатый инертный газ, например, азот.

Также включены твердые формы препаратов, которые предназначены для преобразования непосредственно перед применением в жидкие формы препаратов как для перорального, так и для парентерального введения. Такие жидкие формы включают в себя растворы, суспензии и эмульсии.

Другой вариант осуществления относится к применению композиций, содержащих соединения формулы (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE), или его фармацевтически приемлемую соль, составленных для чрескожной доставки. Чрескожные композиции могут быть в форме кремов, лосьонов, аэрозолей и/или эмульсий и могут быть включены в чрескожный пластырь матриксного или резервуарного типа, что является общепринятым в данной области техники для этой цели.

Другой вариант осуществления относится к применению композиций, содержащих соединения формулы (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE), или его фармацевтически приемлемую соль, составленных для подкожной доставки. Другой вариант осуществления относится к применению композиций, подхо-

дящих для пероральной доставки. Согласно некоторым вариантам осуществления, для фармацевтического препарата, содержащего одно или более соединений формулы (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE), или их фармацевтически приемлемую соль, может иметь преимущества его приготовление в виде стандартной лекарственной формы. В таких формах препарат делят на стандартные дозы подходящего размера, содержащие подходящие количества активного компонента, например, эффективное количество для достижения желаемой цели. Считается, что каждая из изложенных выше альтернатив включена в объем различных вариантов осуществления согласно настоящему изобретению.

При использовании в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими средствами ("комбинированная терапия"), соединения, применяемые в способах согласно настоящему изобретению, т.е. соединения формулы (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE), можно вводить вместе или последовательно. При последовательном введении соединения согласно настоящему изобретению можно вводить до или после одного или более дополнительных терапевтических средств, что определяется специалистами в данной области техники или предпочтениями пациента.

При составлении в виде фиксированной дозы, в таких комбинированных продуктах соединения формулы (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или их фармацевтически приемлемую соль применяют в диапазоне доз, описанном в настоящем документе, а другое фармацевтически активное средство или способ лечения - в их диапазоне доз.

Комбинированная терапия.

Другой вариант осуществления относится к способам лечения с применением фармацевтически приемлемых композиций, содержащих соединение согласно настоящему изобретению как в виде химически чистого соединения, так и необязательно дополнительно содержащего дополнительные ингредиенты. Такие композиции предусмотрены для приготовления и применения отдельно или в комбинированной терапии. Для приготовления фармацевтических композиций из соединений согласно настоящему изобретению, инертные фармацевтически приемлемые носители могут быть как твердыми, так и жидкими. Твердые формы препаратов включают в себя порошки, таблетки, диспергируемые гранулы, капсулы, облатки и суппозитории. Порошки и таблетки могут содержать приблизительно от 5 до 95 процентов активного ингредиента. Подходящие твердые носители известны в данной области техники, например, карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар или лактоза. Таблетки, порошки, облатки и капсулы можно использовать в качестве твердых лекарственных форм, подходящих для перорального введения. Примеры фармацевтически приемлемых носителей и способов производства для различных композиций можно найти в документе A. Gennaro (ed.), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

Неограничивающие примеры дополнительных лекарственных средств и активных средств, применимых в комбинированной терапии для лечения малярии, включают следующие: Coartem® (Novartis International AG, Basel, Switzerland; артеметер + люмефантрин), Eurartesim® (Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc., Rome, Italy; дигидроартемизинин-пипераквин), Pyramax® (Shin Poong Pharmaceutical Co., Ltd., Seoul, Korea; пиринаридин-артесунат), ASAQ Winthrop® (Sanofi SA (Gentilly, France)/DNDi (Geneva, Switzerland); артесунат + амодиахин), ASMQ (Cipla Limited (Mumbai, India)/DNDi, артесунат + мефлохин), SPAQ-CO™ (Guilin Pharmaceutical Co., Ltd. (Shanghai), амодиахин + сульфадоксин, пириметамин), Artesun® (Guilin Pharmaceutical, артесунат), артеметер, артесунат, дигидроартемизинин, люмефантрин, амодиахин, мефлохин, пипераквин, хинин, хлорохин, атоваквон и прогунил и сульфадоксин-пириметамин, Тафеноквин (Glaxosmithkline), OZ439/PQP (Sanofi), OZ439/FQ (Sanofi), KAE609 (Novartis), KAF156 (Novartis), DSM265 (NIH/Takeda) или MK-4815 (Merck & Co., Inc., Powles et al.,

Antimicrobial Agents and Chemotherapy 56(5): 2414-2419(2012)). Выбор таких дополнительных активных ингредиентов будет проводиться в соответствии с имеющимися заболеваниями или нарушениями, при которых желательна терапия, как определено лечащим врачом или другим поставщиком медицинских услуг.

Таким образом, настоящее изобретение также относится к способам применения соединений формулы (I'), (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) или их фармацевтически приемлемой соли для ингибирования плазмепсина X, плазмепсина IX или плазмепсина X и IX, для лечения инфекции, вызванной Plasmodium, или для лечения малярии, где способ дополнительно включает введение нуждающемуся в этом субъекту одного или более дополнительных противомалярийных средств. Согласно некоторым вариантам осуществления, одно или более дополнительных противомалярийных средств выбирают из группы, состоящей из: артеметера, люмефантрина, дигидроартемизинина, пипераквина, пиринаридина, артесуната, амодиахина, мефлохина, сульфадоксина, пириметамина, люмефантрина, хинина, хлорохина, атоваквона и прогунила.

Примеры

ACN = ацетонитрил

AcOEt = этилацетат

Bu₃P = бис(три-*трет*-бутилфосфин)палладий (0)

DCM = дихлорметан

DIAD = диизопропилазодикарбоксилат

DIEA = N,N-диизопропилэтиламин или основание Хунига

DMF = N,N-диметилформамид

DMP = периодинан Десс–Мартина

DMSO = диметилсульфоксид

EDC = EDCI = 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид

EtOAc = этилацетат

ч = часы

HOBT = гидроксibenзотриазол

LCMS = жидкостная хроматография/масс-спектрометрия

LiHMDS = LiHMDS = бис(триметилсилил)амид лития

LiAlH₄ = алюмогидрид лития

мин = минуты

Me = метил

MeOH = CH₃OH = метанолNaBH₄ = боргидрид натрияNa₂SO₄ = сульфат натрияNH₄Cl = хлорид аммонияPd(dppf)Cl₂ = дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II)

SFC = сверхкритическая жидкостная хроматография

TBAF = тетра-*n*-бутиламмония фторид

TEA = триэтиламин

TFA = трифторуксусная кислота

THF = тетрагидрофуран

TMS = триметилсилил

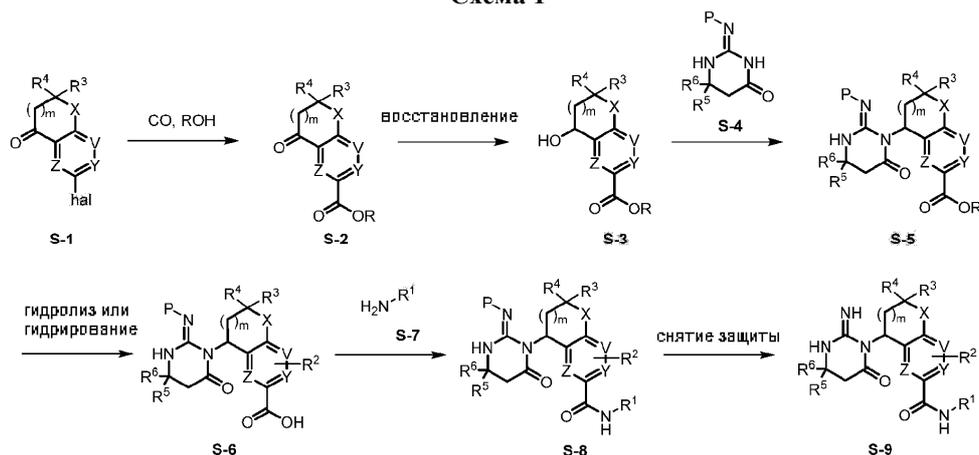
CDCl₃ = тяжелый хлороформCD₃OD = тяжелый метанол

1 стандартная атмосфера [атм] = 101325 Паскаль [Па] = 14,6959488 фунт./кв.дюйм

Значения сокращений в спектрах ядерного магнитного резонанса представлены ниже: с = синглет, д = дублет, дд = двойной дублет, дт = двойной триплет, ддд = двойной дублет дублетов, септ = септ, т = триплет, м = мультиплет, ушир. = уширенный, ушир. с = уширенный синглет, кв = квартет, J = константа связывания и Гц = Герц.

Несколько способов получения соединений согласно настоящему изобретению описаны в последующих схемах и примерах. Исходные вещества и промежуточные соединения приобретали из коммерческих источников по общеизвестным каталогам или получали с использованием известных методик, или как проиллюстрировано иным образом. Некоторые часто используемые пути получения соединений формулы (I') или (I) описаны в последующих Схемах. В некоторых случаях, порядок проведения реакционных стадий на схемах может быть изменен с целью облегчить протекание реакции или избежать нежелательных продуктов реакции. В чертежах химических структур может использоваться звездочка (*), которая указывает на расположение хирального центра.

Схема 1



Промежуточные соединения формулы S-2, в которых hal представляет собой галоген, такой как Cl, Br и I, получают из соединений S-1 после карбонилирования в присутствии спирта. Восстановление кетона в соединениях S-2 может проводиться рацемически с использованием источника гидрида, такого как NaBH_4 или LiAlH_4 , или стереоселективно с использованием каталитического асимметрического гидрирования или биокатализа (кеторедуктазы) с получением спиртов S-3. Путем обработки соединений S-3 N-защитным иминопиримидоном S-4 (WO 2017142825) в условиях Митцунобу получают промежуточные соединения S-5. В качестве альтернативы, спирт в промежуточных соединениях S-3 может быть трансформирован в уходящую группу, такую как мезилат, тозилат или галоген, которая может быть замещена иминопиримидонами S-4 с получением промежуточных соединений S-5. Путем катализируемого кислотой или основанием гидролиза или гидрирования сложного эфира S-5 с последующим сочетанием с аминами S-7 получают промежуточные соединения S-8, после удаления защитных групп с которых получают продукты формулы S-9.

Взаимодействия, чувствительные к влаге или воздуху, проводили внутри перчаточной камеры или в атмосфере азота или аргона с использованием безводных растворителей и реагентов. Развитие реакций определяли либо методом аналитической тонкослойной хроматографии (TLC), обычно проводимой на пластинках для TLC с предварительно нанесенным покрытием, либо методом жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии (LC/MS).

Обычно используемая для аналитической LC-MS состояла из платформы Waters ZQ™ с ионизацией электрораспылением и детектированием положительно заряженных ионов и HPLC-системы Agilent 1100 с автосэмплером. Колонка обычно представляла собой Waters Xterra MS C18, 3.0×50 мм, 5 мкм, или Waters Acquity UPLC® BEH C18 1.0×50 мм, 1,7 мкм. Скорость потока составляла 1 мл/мин, и вводимый объем составлял 10 мкл. УФ-обнаружение проводили в диапазоне 210-400 нм. Подвижная фаза состояла из растворителя А (вода с 0,05% TFA) и растворителя В (MeCN с 0,05% TFA) с использованием градиента: 100% растворителя А в течение 0,7 мин, изменение до 100% растворителя В в течение 3,75 мин, удерживание в течение 1,1 мин, а затем возврат до 100% растворителя А в течение 0,2 мин.

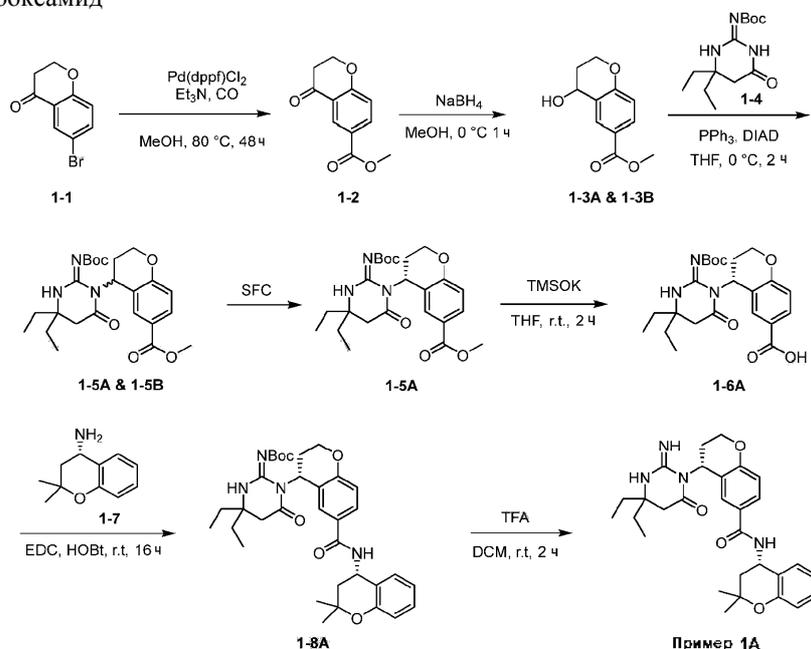
Процедуры препаративной HPLC-очистки обычно проводили с использованием либо системы направленной масс-спектрометрии, или системы без направленности по массе. Обычно их проводили на хроматографической рабочей станции Waters, оснащенной LC-MS-системы, состоящей из: одноквадрупольной MS-системы Waters ZQ™ с ионизацией электрораспылением, градиентного насоса Waters 2525, инжектора/коллектора Waters 2767, диодноматричного детектора Waters 996; условия проведения MS: 150-750 а.е.м, электрораспыление положительно заряженных ионов, MS-управляемый сбор данных, колонка Waters SUNFIRE® C-18 5 мкм, 30 мм (внутр. диам.)™ 100 мм. Подвижные фазы состояли из смесей ацетонитрила (10-100%) в воде с 0,1% TFA. Скорости потока поддерживали при 50 мл/мин, вводимый объем составлял 1800 мкл, и диапазон УФ-детектирования составлял 210-400 нм. Альтернативно используемая препаративная HPLC-система представляла собой рабочую станцию Gilson, состоящую из: инжектора/коллектора Gilson GX-281, детектора Gilson UV/VIS-155, насосов Gilson 333 и 334, и либо колонки Phenomenex Gemini-NX C-18 5 мкм, 50 мм (внутр. диам.) \times 250 мм, либо колонки Waters XBridge™ C-18 5 мкм OBD™, 30 мм (внутр. диам.) \times 250 мм. Подвижные фазы состояли из смесей ацетонитрила (0-75%) в воде с 5 ммоль $(\text{NH}_4)\text{HCO}_3$. Скорости потока поддерживали при 50 мл/мин для колонки Waters Xbridge™ и 90 мл/мин для колонки Phenomenex Gemini. Диапазон вводимых объемов составлял 1000-8000 мкл, и диапазон УФ-детектирования составлял 210-400 нм. Градиенты подвижной фазы оптимизировали для конкретных соединений. Взаимодействия осуществляли с использованием микроволнового излучения, и обычно проводили с использованием реактора Emrys Optimizer производства Personal Chemistry или реактора Initiator производства Biotage. Концентрирование растворов проводили на роторном испарителе в условиях пониженного давления. Флэш-хроматографию обычно прово-

дили с использованием либо аппарата для флэш-хроматографии Biotage® (Dyax Corp.), либо аппарата ISCO CombiFlash® Rf, либо на системе ISCO CombiFlash® Companion XL на силикагеле (32-63 мкм, размер пор 60 Å) в предварительно заполненных картриджах указанного размера. Если не указано иное, то спектры ¹H-ЯМР регистрировали на 500 МГц спектрометрах в растворах в CDCl₃. Химические сдвиги приводили в миллионных долях (м. д.). Тетраметилсилан (TMS) использовали в качестве внутреннего стандарта в растворах в CDCl₃, и остаточный пик CH₃OH или TMS использовали в качестве внутреннего стандарта в растворах в CD₃OD. Константы связывания (J) приводили в Герцах (Гц). Хиральную аналитическую хроматографию наиболее часто проводили на одной из колонок CHIRALPAK® AS, CHIRALPAK® AD, CHIRALCEL® OD, CHIRALCEL® IA или CHIRALCEL® OJ (250 × 4,6 мм) (Daicel Chemical Industries, Ltd.) с указанным процентным содержанием либо этанола в гексане (% Et/Hex), либо изопропанола в гептане (% IPA/Hept), в качестве изократических систем растворителей. Хиральную препаративную хроматографию проводили на одной из колонок CHIRALPAK® AS, CHIRALPAK® AD, CHIRALCEL® OD, CHIRALCEL® IA, CHIRALCEL® OJ (20 × 250 мм) (Daicel Chemical Industries, Ltd.) с требуемыми изократическими системами растворителей, указанными в условиях проведения хиральной аналитической хроматографии или сверхкритической жидкостной хроматографии (SFC).

Следует понимать, что хиральный центр в соединении может существовать в "S" или "R" стерео-конфигурации, или в виде смеси обоих. В молекуле, каждая связь, изображенная в виде прямой линии от хирального центра, включает в себя оба (R) и (S) стереоизомера, а также их смеси.

Пример 1А.

4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((S)-2,2-диметилхроман-4-ил)хроман-6-карбоксамид



Стадия А: метил-4-оксохроман-6-карбоксилат 1-2.

К раствору 6-бромхроман-4-она 1-1 (35 г, 154 ммоль) в MeOH (120 мл) при 25°C добавляли Pd(dppf)Cl₂ (11,28 г, 15,41 ммоль) и триэтиламин (64,5 мл, 462 ммоль). Раствор перемешивали при 80°C в течение 48 ч в атмосфере CO (50 фунт./кв.дюйм). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем концентрировали в условиях пониженного давления с получением остатка. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка Agela® с силикагелем CS (120 г), элюент = градиент 10% этилацетат/петролейный эфир 55 мл/мин) с получением метил-4-оксохроман-6-карбоксилата 1-2.

MS (ESI) m/z: 248,1 (M+41+H⁺).

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,49 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,12 (дд, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,08 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,60-4,65 (м, 2H), 3,89 (с, 3 H), 2,85 (т, J=6,4 Гц, 2H).

Стадия В: метил-4-гидроксихроман-6-карбоксилат 1-3А и 1-3В.

К раствору метил-4-оксохроман-6-карбоксилата 1-2 (15 г, 72,7 ммоль) в MeOH (100 мл) при 0°C порциями добавляли боргидрид натрия (3,03 г, 80 ммоль). Затем, смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Затем, смесь гасили добавлением насыщенного NH₄Cl (50 мл), затем концентрировали в условиях пониженного давления с получением остатка, добавляли воду (100 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл × 2). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления, очищали методом флэш-

хроматографии на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка Agela® с силикагелем CS (40 г), элюент = градиент 0–22% этилацетат/петролейный эфир 50 мл/мин) с получением метил-4-гидроксихроман-6-карбоксилата 1-3А и 1-3В.

MS (ESI) m/z: 209,0 (M+H⁺).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,03 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=2,0, 8,8 Гц, 1H), 6,85 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,82 (с, 1H), 4,41 - 4,24 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 2,20-2,05 (м, 3H).

Стадия С: (Е)-метил-4-(2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4,4-диэтил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоксилат 1-5А и 1-5В.

К раствору (Z)-трет-бутил-(4,4-диэтил-6-оксотетрагидропиримидин-2(1H)-илиден)карбамата 1-4 (12,94 г, 48,0 ммоль), метил-4-гидроксихроман-6-карбоксилата 1-3А и 1-3В (10 г, 48,0 ммоль) и трифенилфосфина (25,2 г, 96 ммоль) в THF (50 мл) при 0°C в атмосфере N₂ по каплям добавляли DIAD (18,86 мл, 96 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением остатка, который очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка Agela® с силикагелем CS (40 г), элюент = градиент 0–25% этилацетат/петролейный эфир 50 мл/мин) с получением (Е)-метил-4-(2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4,4-диэтил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоксилата 1-5А и 1-5В.

MS (ESI) m/z: 460,2 (M+H⁺).

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,75 (дд, J=2,0, 8,5 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 6,82 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,37 (дд, J=7,0, 10,1 Гц, 1H), 4,43 (м, 1H), 4,22 (м, 1H), 3,85 - 3,78 (м, 3H), 2,84-2,70 (м, 1H), 2,62 - 2,44 (м, 2H), 2,11-2,03 (м, 1H), 1,79-1,59 (м, 5H), 1,50 (с, 9H), 1,02-0,89 (м, 6H).

Стадия D: метил-4-(2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4,4-диэтил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоксилат 1-5А.

Метил-4-(2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4,4-диэтил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоксилат 1-5А (6,5 г, 14,14 ммоль) очищали методом SFC на (Аппарат SFC 5; Способ: колонка DAICEL CHIRALCEL OD (250 мм × 50 мм, 10 мкм); условия: 0,1% водн. NH₃ MeOH, старт В 40%, финиш В 40%, скорость потока (мл/мин) 200, введение 150) с получением метил-4-(2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4,4-диэтил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоксилата 1-5А (Rt = 6,460 мин).

MS (ESI) m/z: 460,2 (M+H⁺).

1-5А: ¹Я-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 10,10 (с, 1H), 7,75 (дд, J=2,0, 8,5 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 6,83 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,45-6,31 (м, 1H), 4,51-4,39 (м, 1H), 4,25-4,20 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,82-2,70 (м, 1H), 2,61-2,48 (м, 2H), 2,11-2,03 (м, 1H), 1,79-1,61 (м, 4H), 1,51 (с, 9H), 1,03-0,90 (м, 6H).

Стадия E: 4-(2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4,4-диэтил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоновая кислота 1-6А.

К раствору метил-4-(2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4,4-диэтил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоксилата 1-5А (2,2 г, 4,79 ммоль) в THF (35 мл) добавляли триметилсиланолат калия (1,842 г, 14,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 22°C в течение 1 ч. Раствор 4-(2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4,4-диэтил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоновой кислоты 1-6А использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительных манипуляций и очистки.

MS (ESI) m/z: 446,1 (M+H⁺).

Стадия F: трет-бутил-(1-(6-(((S)-2,2-диметилхроман-4-ил)карбамоил)хроман-4-ил)-4,4-диэтил-6-оксотетрагидропиримидин-2(1H)-илиден)карбамат 1-8А.

К раствору 4-(2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4,4-диэтил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоновой кислоты 1-6А (2,0 г, 4,49 ммоль), EDC (1,721 г, 8,98 ммоль), 1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ола 7 (1,213 г, 8,98 ммоль) и (S)-2,2-диметилхроман-4-амина (1,591 г, 8,98 ммоль) в THF (35 мл) добавляли DIEA (3,14 мл, 17,96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 22°C в течение 5 ч. Смесь гасили добавлением воды (10 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл × 3). Органические слои промывали соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного продукта, который очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка Agela® с силикагелем CS (40 г), элюент = градиент 0–26% AcOEt/петролейный эфир 50 мл/мин) с получением трет-бутил-(1-(6-(((S)-2,2-диметилхроман-4-ил)карбамоил)хроман-4-ил)-4,4-диэтил-6-оксотетрагидропиримидин-2(1H)-илиден)карбамата 1-8А.

MS (ESI) m/z: 605,4 (M+H⁺).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,10 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,39 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,25-7,22 (м, 1H), 7,16 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,92 - 6,75 (м, 3H), 6,48-6,34 (м, 1H), 6,07 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,53-5,39 (м, 1H), 4,44 (д, J=11,2 Гц, 1H), 4,20 (т, J=11,2 Гц, 1H), 2,83-2,67 (м, 1H), 2,58 - 2,46 (м, 2H), 2,27 (м, 1H), 2,07 (м, 1H), 1,84-1,56 (м, 7H), 1,50 (с, 9H), 1,43 (с, 3H), 1,35 (с, 3H), 0,92 (м, 6H).

Стадия G: 4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((S)-2,2-

диметилхроман-4-ил)хроман-6-карбоксамид (пример 1А).

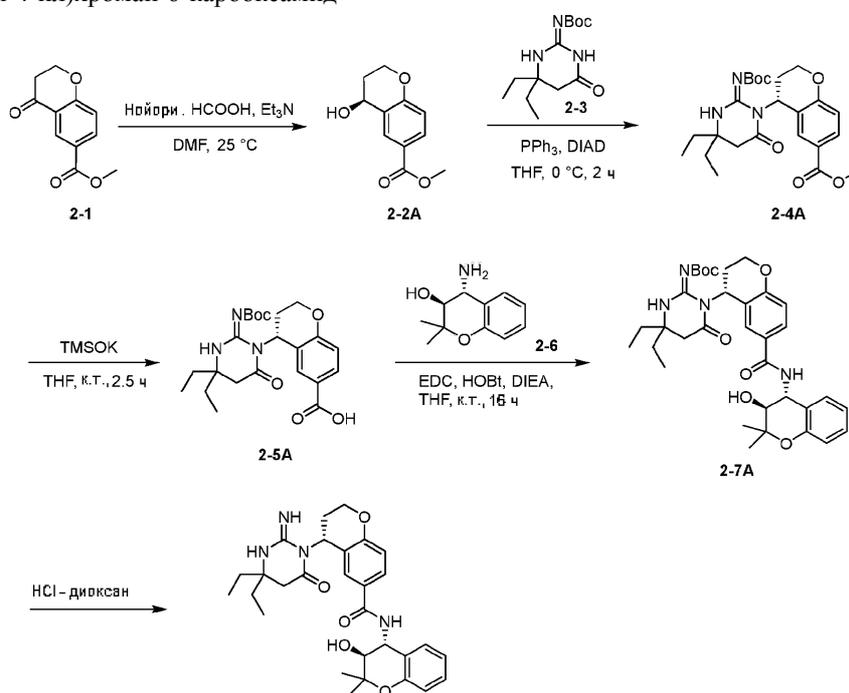
Раствор трет-бутил-(1-(6-(((S)-2,2-диметилхроман-4-ил)карбамоил)хроман-4-ил)-4,4-диэтил-6-оксотетрагидропиримидин-2(1H)-илиден)карбамата 1-8А (2,4 г, 3,97 ммоль) в DCM (15 мл) и TFA (3 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного продукта, который очищали методом препаративной HPLC (0,1% TFA) (Аппарат EG; Способ: колонка Waters XSELECT C18 150 × 30 мм × 5 мкм; Условия: вода (0,1%TFA)-ACN старт В 22 финиш В 55, время градиента (мин) 11, время удерживания 100% В (мин) 2, скорость потока (мл/мин) 25, введение 10) с получением 4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((S)-2,2-диметилхроман-4-ил)хроман-6-карбоксамид (пример 1А).

MS (ESI) m/z: 505,3 (M+H⁺).

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,54 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,18-7,08 (м, 2H), 6,90 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,83 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,74 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,54-5,38 (м, 1H), 4,57-4,44 (м, 1H), 4,22 (т, J=10,8 Гц, 1H), 2,93-2,67 (м, 3H), 2,27-2,17 (м, 1H), 2,12-2,10 (м, 1H), 2,10-2,00 (м, 1H), 1,83-1,63 (м, 4H), 1,44 (с, 3H), 1,34 (с, 3H), 0,98-0,93 (м, 6H).

Пример 2А.

4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил)хроман-6-карбоксамид



Пример 2А

Стадия А: (S)-метил-4-гидроксихроман-6-карбоксилат 2-2А.

Раствор муравьиной кислоты (30 г, 652 ммоль) и триэтиламина (120 г, 1186 ммоль) в DMF (320 мл) перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли метил-4-оксохроман-6-карбоксилат 2-1 (40 г, 194 ммоль) и (S,S)-N-(пара-толуолсульфонил)-1,2-дифенил-этандиамина(хлор)(пара-цимол)рутений (II) (1,234 г, 1,940 ммоль), и перемешивали смесь в течение 10 ч при 25°C. Смесь разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали EtOAc (250 мл × 3). Органические слои промывали солевым раствором (300 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка Agela® с силикагелем CS (150 г), элюент = градиент 0~30% этилацетат/петролейный эфир 65 мл/мин) с получением (S)-метил-4-гидроксихроман-6-карбоксилата 2-2А.

MS (ESI) m/z: 209,0 (M+H⁺).

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,02 (с, 1H), 7,84 (д, J=8,50 Гц, 1H), 6,83 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,81 (кв, J=4,0 Гц, 1H), 4,26-4,39 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 2,59 (д, J=4,0 Гц, 1H), 2,02-2,15 (м, 2H).

Стадия В: метил-4-(2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4,4-диэтил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоксилат 2-4А.

К раствору (Z)-трет-бутил-(4,4-диэтил-6-оксотетрагидропиримидин-2(1H)-илиден)карбамата 2-3 (40 г, 149 ммоль), метил-4-гидроксихроман-6-карбоксилата 2-2А (30 г, 144 ммоль) и трифенилфосфина (48 г, 183 ммоль) в THF (500 мл) при 0°C в атмосфере N₂ по каплям добавляли (E)-диизопропилдиазен-1,2-дикарбоксилат (34,0 мл, 173 ммоль). Затем, смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума, затем очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка Agela® с силикагелем CS (150 г), элюент = градиент 0-5% AcOEt/DCM 65 мл/мин) с полу-

чением метил-4-(2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4,4-диэтил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоксилата 2-4А.

MS (ESI) m/z: 460,2 (M+H⁺).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,48-10,83 (м, 1H), 7,78 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 6,85 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,93-6,04 (м, 1H), 4,43 (д, J=11,2 Гц, 1H), 4,18 (т, J=11,2 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,72-2,77 (м, 1H), 2,51-2,56 (м, 2H), 2,04-2,08 (м, 1H), 1,60-1,70 (м, 4H), 1,49 (с, 9H), 0,90-0,99 (м, 6H).

Стадия С: (R)-4-(2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4,4-диэтил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоновая кислота 2-5А.

К раствору (R)-метил-4-(2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4,4-диэтил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоксилата 2-4А (9,0 г, 19,59 ммоль) в THF (300 мл) добавляли триметилсиланолат калия (7,54 г, 58,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 22°C в течение 2,5 ч. Раствор (R)-4-(2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4,4-диэтил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоновой кислоты 2-5А использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительных манипуляций и очистки.

MS (ESI) m/z: 446,0 (M+H⁺).

Стадия D: трет-бутил-(4,4-диэтил-1-((R)-6-(((3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил)карбамоил)хроман-4-ил)-6-оксотетрагидропиримидин-2(1H)-илиден)карбамат 2-7А.

К раствору (R)-4-(2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4,4-диэтил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоновой кислоты 2-5А (8,73 г, 19,60 ммоль), EDC (9,39 г, 49,0 ммоль), 1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ола (5,30 г, 39,2 ммоль) и (3S,4R)-4-амино-2,2-диметилхроман-3-ола 2-6 (4,54 г, 23,51 ммоль) в THF (300 мл) добавляли DIEA (13,69 мл, 78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 22°C в течение 16 ч. Смесь гасили добавлением воды (80 мл) и экстрагировали EtOAc (80 мл × 3).

Органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением неочищенного продукта в виде бесцветного масла, которое очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка Agela® с силикагелем CS (150 г), элюент = градиент 0~30% этилацетат/петролейный эфир 65 мл/мин) с получением трет-бутил-(4,4-диэтил-1-((R)-6-(((3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил)карбамоил)хроман-4-ил)-6-оксотетрагидропиримидин-2(1H)-илиден)карбамата 2-7А.

MS (ESI) m/z: 621,3 (M+H⁺).

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 10,12 (ушир., 1H), 7,55 (с, 1H), 7,36-7,43 (м, 1H), 7,25-7,27 (м, 1H), 7,18-7,23 (м, 1H), 6,94 (дт, J=1,0, 7,5 Гц, 1H), 6,80-6,87 (м, 2H), 6,34-6,43 (м, 2H), 5,11-5,12 (м, 1H), 4,84 (с, 1H), 4,39-4,49 (м, 1H), 4,23 (дт, J=2,0, 11,5 Гц, 1H), 3,73 (д, J=8,0 Гц, 1H), 2,68-2,83 (м, 1H), 2,45-2,56 (м, 2H), 2,05-2,09 (м, 1H), 1,60-1,74 (м, 4H), 1,49-1,50 (м, 12H), 1,28 (с, 3H), 0,90-0,98 (м, 6H).

Стадия E: 4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил)хроман-6-карбоксамид (пример 2А).

Раствор трет-бутил-(4,4-диэтил-1-(6-(((3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил)карбамоил)хроман-4-ил)-6-оксотетрагидропиримидин-2(1H)-илиден)карбамата 2-7А (14 г, 22,55 ммоль) в 4M HCl в диоксане (200 мл) перемешивали при 25°C в течение 10 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом препаративной HPLC (Аппарат ACSSH-PrepL-K2; Способ: колонка YMC-Triart Prep C18 250 × 50 мм × 10 мкм; Условия: вода (0,1% TFA)-ACN, старт В 20 финиш В 50, время градиента (мин) 25, время удерживания 100% В (мин) 3, скорость потока (мл/мин) 120) с получением 4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил)хроман-6-карбоксамид (пример 2А).

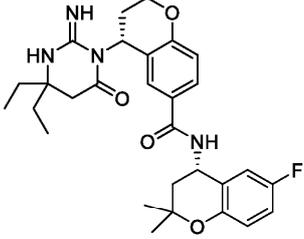
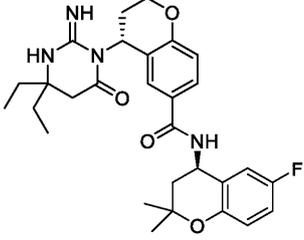
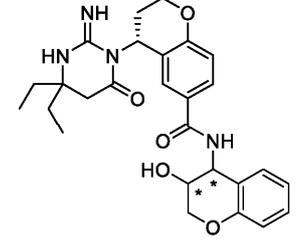
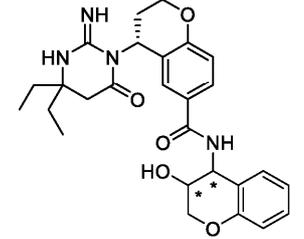
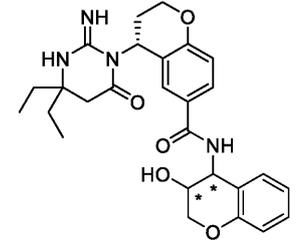
MS (ESI) m/z 521,3 (M+H⁺).

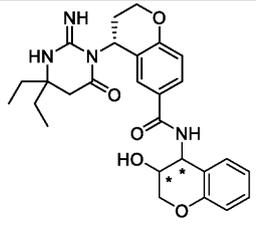
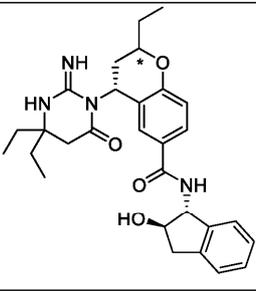
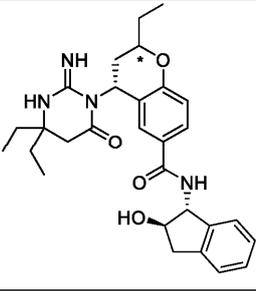
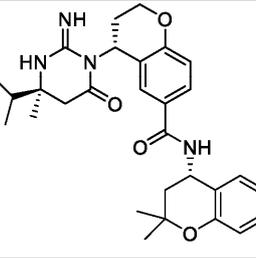
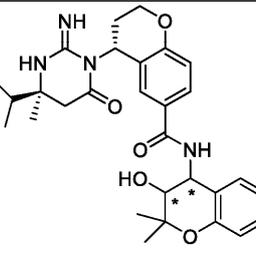
¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,56 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,72 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,06-7,14 (м, 2H), 6,89 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,80-6,85 (м, 1H), 6,74 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,30-5,88 (м, 1H), 5,22 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,49 (дт, J=3,6, 11,6 Гц, 1H), 4,21 (т, J=10,8 Гц, 1H), 3,75 (д, J=9,6 Гц, 1H), 2,65-2,87 (м, 3H), 2,16-2,24 (м, 1H), 1,62-1,81 (м, 4H), 1,46 (с, 3H), 1,24 (с, 3H), 0,91-0,98 (м, 6H).

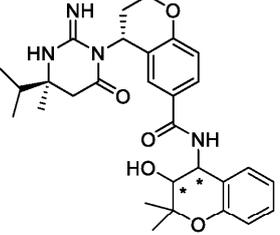
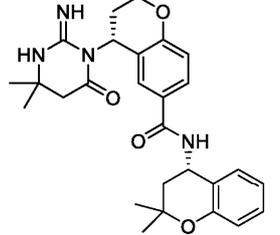
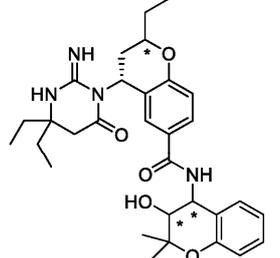
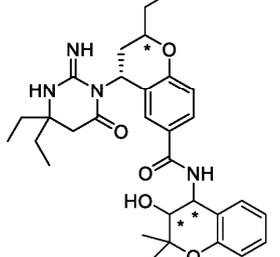
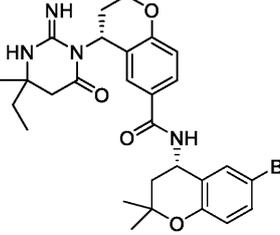
Соединения, представленные в табл. 1-4, получают способом, аналогичным описанному на схеме 1 и в описанной в настоящем документе экспериментальной части. Изомеры разделяли методом препаративной HPLC и/или препаративной хиральной SFC.

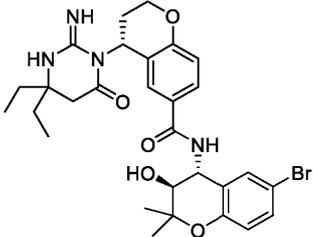
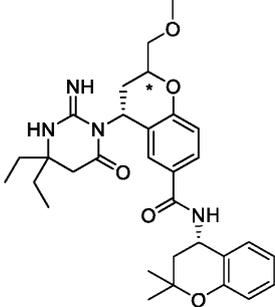
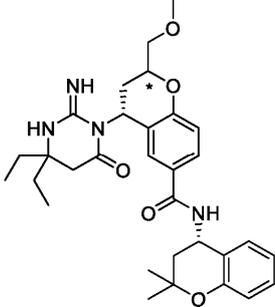
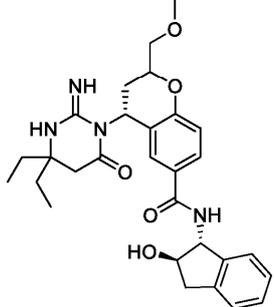
Таблица 1

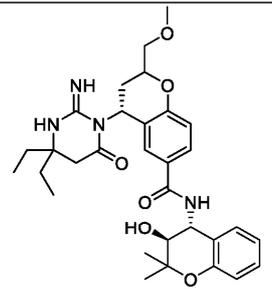
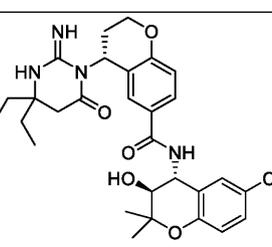
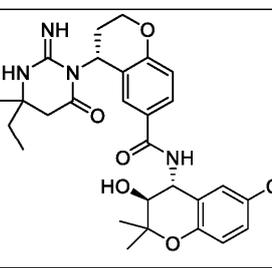
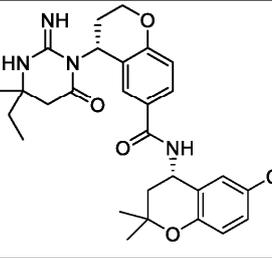
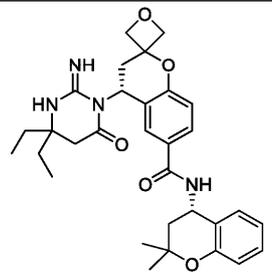
Пример	Структура	LC/MS (M+1) ⁺	Название
3A		477,5	(R)-N-((S)-хроман-4-ил)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоксамид
4A		449,2	(R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((S)-1-фенилэтил)хроман-6-карбоксамид
5A		477,3	(R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((1R,2R)-2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)хроман-6-карбоксамид
6A		545,2	(R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((2R,4S)-2-(трифторметил)хроман-4-ил)хроман-6-карбоксамид
6B		545,2	(R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((2S,4R)-2-(трифторметил)хроман-4-ил)хроман-6-карбоксамид

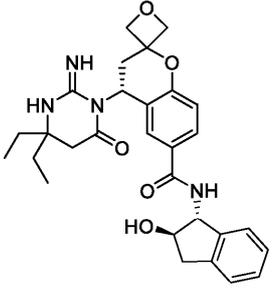
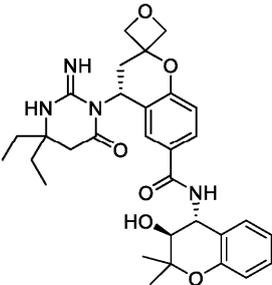
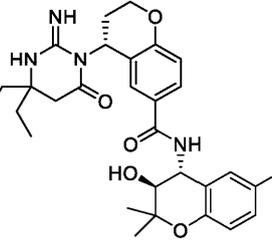
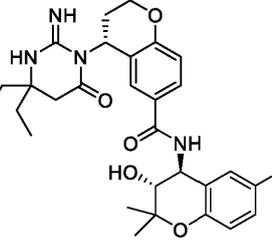
7A		523,2	(R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((S)-6-фтор-2,2-диметилхроман-4-ил)хроман-6-карбоксамид
7B		523,2	(R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((R)-6-фтор-2,2-диметилхроман-4-ил)хроман-6-карбоксамид
8A		493,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-(3-гидроксихроман-4-ил)хроман-6-карбоксамид
8B		493,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-(3-гидроксихроман-4-ил)хроман-6-карбоксамид
8C		493,1	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-(3-гидроксихроман-4-ил)хроман-6-карбоксамид

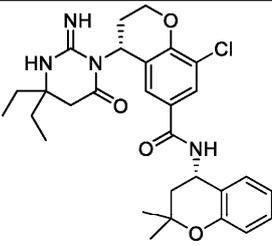
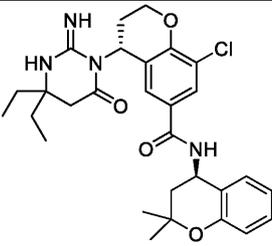
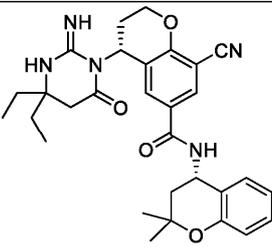
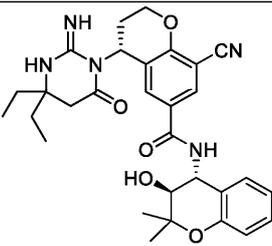
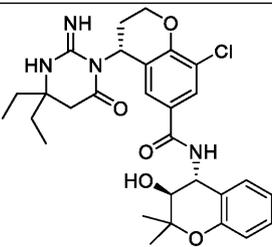
8D		493,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-(3-гидроксихроман-4-ил)хроман-6-карбоксамид
9A		505,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-2-этил-N-((1R,2R)-2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)хроман-6-карбоксамид
9B		505,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-2-этил-N-((1R,2R)-2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)хроман-6-карбоксамид
10A		505,3	(R)-N-((S)-2,2-диметилхроман-4-ил)-4-((S)-2-имино-4-изопропил-4-метил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоксамид
11A		521,4	(4R)-N-(3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил)-4-((S)-2-имино-4-изопропил-4-метил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоксамид

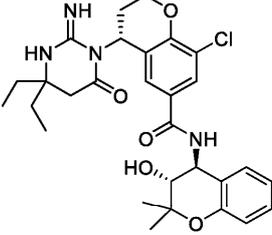
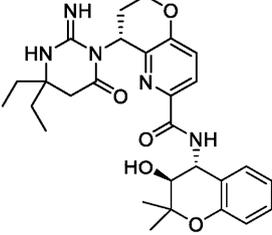
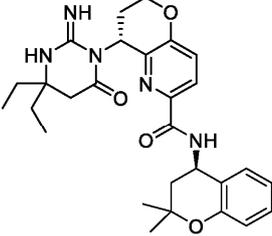
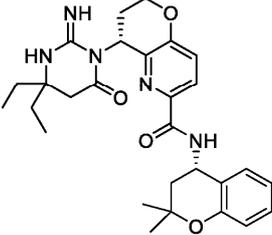
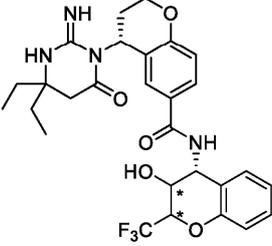
11B		521,3	(4R)-N-(3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил)-4-((S)-2-имино-4-изопропил-4-метил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоксамид
12A		477,3	(R)-N-((S)-2,2-диметилхроман-4-ил)-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоксамид
13A		549,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-2-этил-N-(3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил)хроман-6-карбоксамид
13B		549,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-2-этил-N-(3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил)хроман-6-карбоксамид
14A		583,1, 585,2	(R)-N-((S)-6-бром-2,2-диметилхроман-4-ил)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоксамид

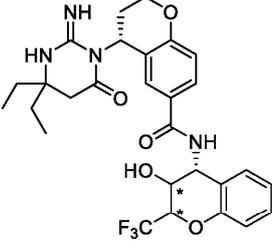
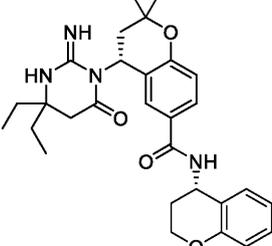
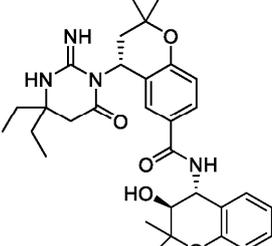
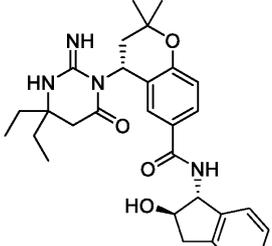
15A		599,2,601,3	(R)-N-((3S,4R)-6-бром-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоксамид
16A		549,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((S)-2,2-диметилхроман-4-ил)-2-(метоксиметил)хроман-6-карбоксамид
16B		549,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((S)-2,2-диметилхроман-4-ил)-2-(метоксиметил)хроман-6-карбоксамид
17A		521,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((1R,2R)-2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-2-(метоксиметил)хроман-6-карбоксамид

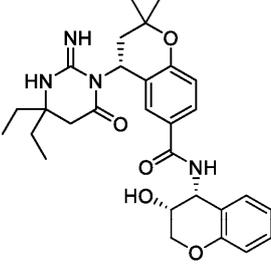
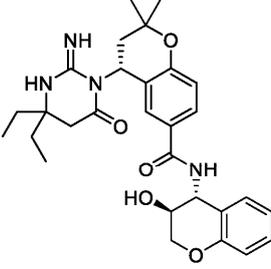
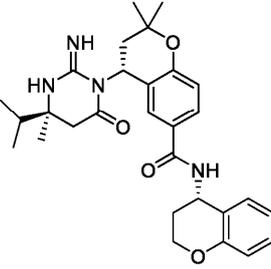
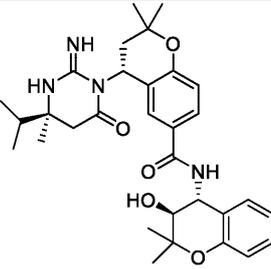
18A		565,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил)-2-(метоксиметил)хроман-6-карбоксамид
19A		555,2, 557,3	(R)-N-((3S,4R)-6-хлор-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоксамид
20A		546,3	(R)-N-((3S,4R)-6-циано-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоксамид
21A		530,3	(R)-N-((S)-6-циано-2,2-диметилхроман-4-ил)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоксамид
22A		547,4	(R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((S)-2,2-диметилхроман-4-ил)спиро[хроман-2,3'-оксетан]-6-карбоксамид

23A		519,2	(R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((1R,2R)-2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)спиро[хроман-2,3'-оксетан]-6-карбоксамид
24A		563,3	(R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил)спиро[хроман-2,3'-оксетан]-6-карбоксамид
25A		539,3	(R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((3S,4R)-6-фтор-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил)хроман-6-карбоксамид
25B		539,3	(R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((3R,4S)-6-фтор-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил)хроман-6-карбоксамид

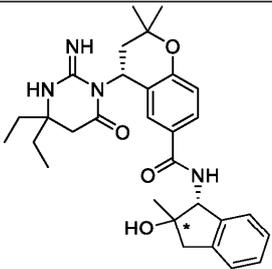
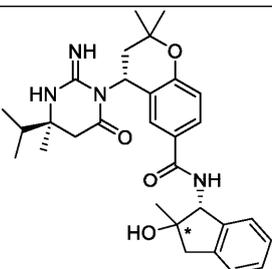
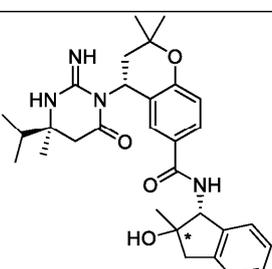
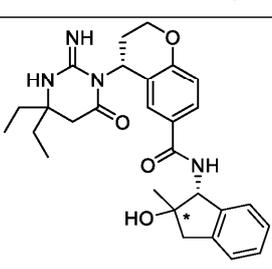
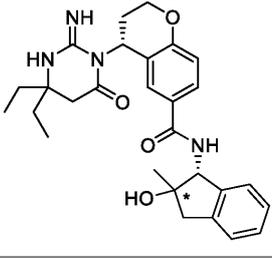
26A		539,3, 541,3	(R)-8-хлор-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((S)-2,2-диметилхроман-4-ил)хроман-6-карбоксамид
26B		539,2, 541,3	(R)-8-хлор-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((R)-2,2-диметилхроман-4-ил)хроман-6-карбоксамид
27A		530,3	(R)-8-циано-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((S)-2,2-диметилхроман-4-ил)хроман-6-карбоксамид
28A		546,3	(R)-8-циано-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил)хроман-6-карбоксамид
29A		555,3, 557,3	(R)-8-хлор-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил)хроман-6-карбоксамид

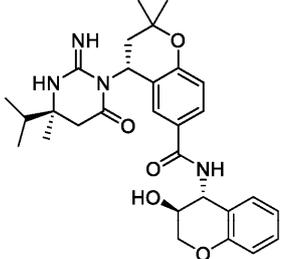
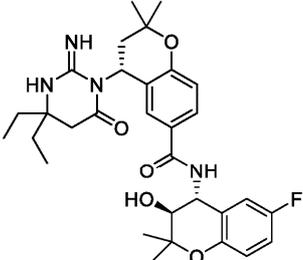
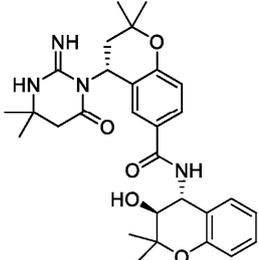
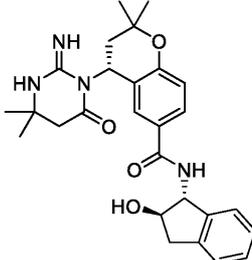
29B		555,3, 557,3	(R)-8-хлор-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((3R,4S)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил)хроман-6-карбоксамид
30A		522,3	(R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил)-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид
31A		506,3	(R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((R)-2,2-диметилхроман-4-ил)-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид
31B		506,3	(R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((S)-2,2-диметилхроман-4-ил)-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-b]пиридин-6-карбоксамид
32A		561,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((4R)-3-гидрокси-2-(трифторметил)хроман-4-ил)хроман-6-карбоксамид

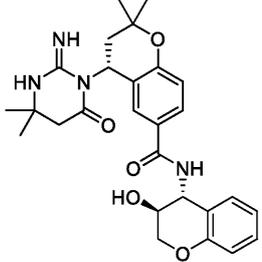
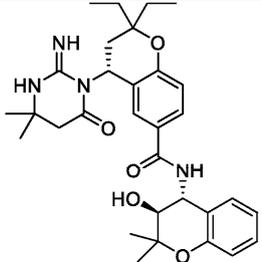
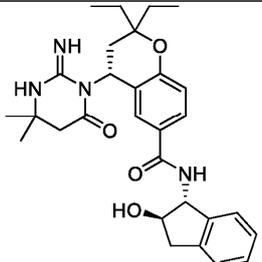
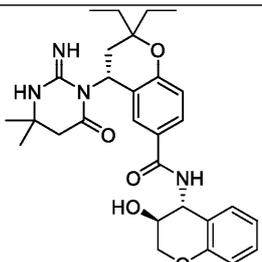
32B		561,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((4R)-3-гидрокси-2-(трифторметил)хроман-4-ил)хроман-6-карбоксамид
33A		505,3	(R)-N-((S)-хроман-4-ил)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-2,2-диметилхроман-6-карбоксамид
34A		549,3	(R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил)-2,2-диметилхроман-6-карбоксамид
35A		505,3	(R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((1R,2R)-2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-2,2-диметилхроман-6-карбоксамид

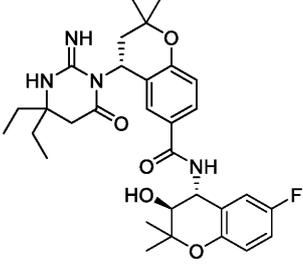
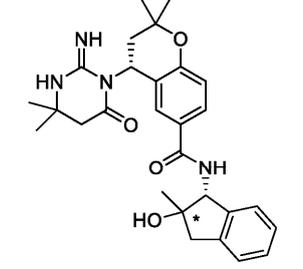
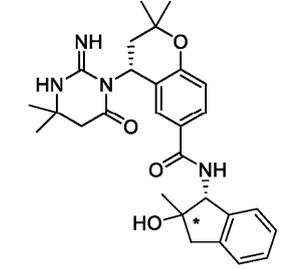
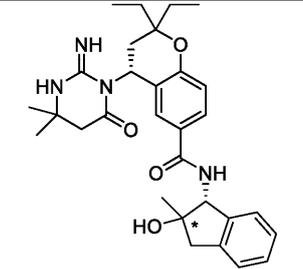
36A		521,3	(R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((3R,4R)-3-гидроксихроман-4-ил)-2,2-диметилхроман-6-карбоксамид
36B		521,6	(R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((3S,4R)-3-гидроксихроман-4-ил)-2,2-диметилхроман-6-карбоксамид
37A		521,2	(R)-N-((S)-хроман-4-ил)-4-((S)-2-имино-4-изопропил-4-метил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-2,2-диметилхроман-6-карбоксамид
38A		549,3	(R)-N-((3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил)-4-((S)-2-имино-4-изопропил-4-метил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-2,2-диметилхроман-6-карбоксамид

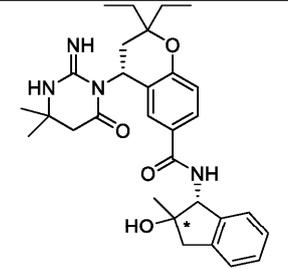
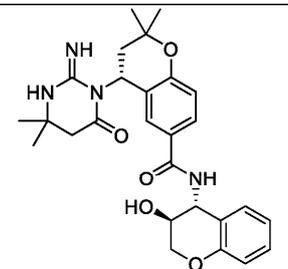
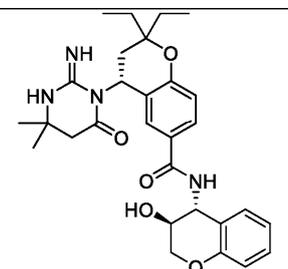
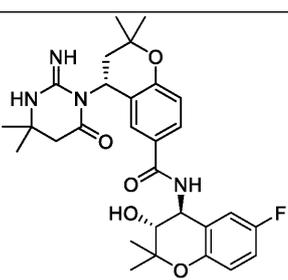
39A		505,3	(R)-N-((1R,2R)-2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-((S)-2-имино-4-изопропил-4-метил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-2,2-диметилхроман-6-карбоксамид
40A		521,3	(R)-N-((3S,4R)-3-гидроксихроман-4-ил)-4-((S)-2-имино-4-изопропил-4-метил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-2,2-диметилхроман-6-карбоксамид
41A		567,3	(R)-N-((3S,4R)-6-фтор-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил)-4-((S)-2-имино-4-изопропил-4-метил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-2,2-диметилхроман-6-карбоксамид
42A		519,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((1R)-2-гидрокси-2-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-2,2-диметилхроман-6-карбоксамид

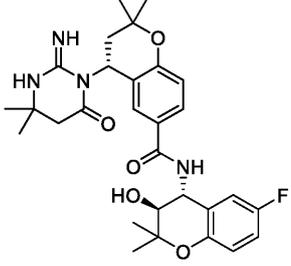
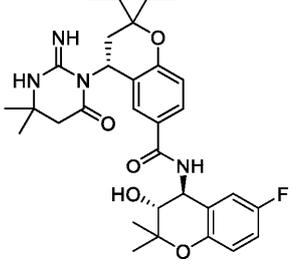
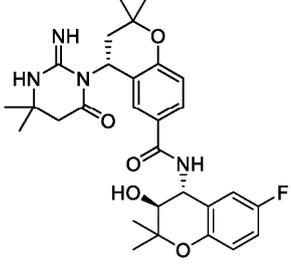
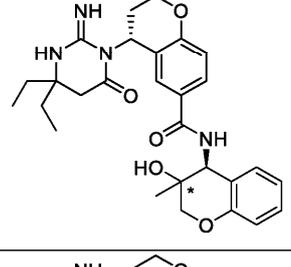
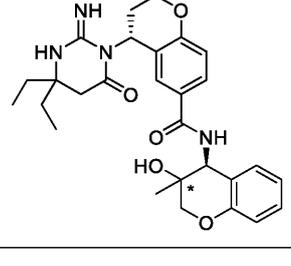
42B		519,2	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((1R)-2-гидрокси-2-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-2,2-диметилхроман-6-карбоксамид
43A		519,2	(4R)-N-((1R)-2-гидрокси-2-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-((S)-2-имино-4-изопропил-4-метил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-2,2-диметилхроман-6-карбоксамид
43B		519,2	(4R)-N-((1R)-2-гидрокси-2-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-((S)-2-имино-4-изопропил-4-метил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-2,2-диметилхроман-6-карбоксамид
44A		491,2	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((1R)-2-гидрокси-2-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)хроман-6-карбоксамид
44B		491,2	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((1R)-2-гидрокси-2-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)хроман-6-карбоксамид

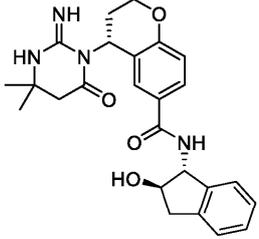
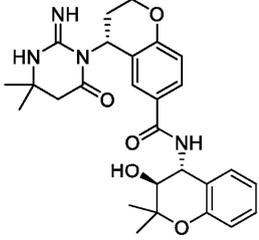
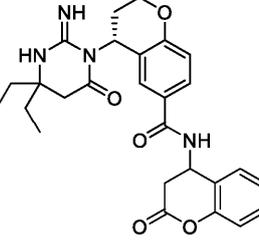
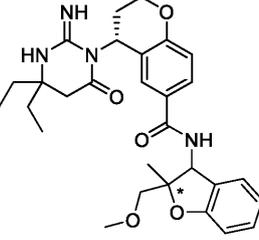
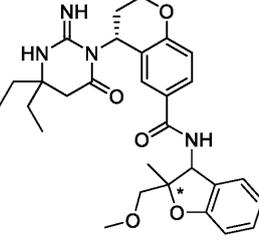
45A		521,2	(R)-N-((3S,4R)-3-гидроксихроман-4-ил)-4-((S)-2-имино-4-изопропил-4-метил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-2,2-диметилхроман-6-карбоксамид
46A		567,3	(R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((3S,4R)-6-фтор-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил)-2,2-диметилхроман-6-карбоксамид
47A		521,3	(R)-N-((3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил)-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-2,2-диметилхроман-6-карбоксамид
48A		477,3	(R)-N-((1R,2R)-2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-2,2-диметилхроман-6-карбоксамид

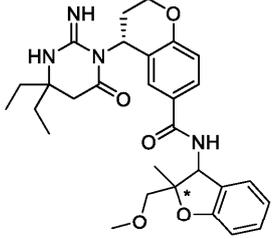
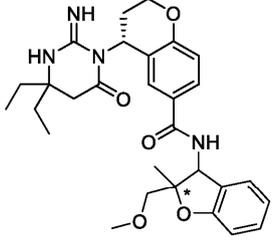
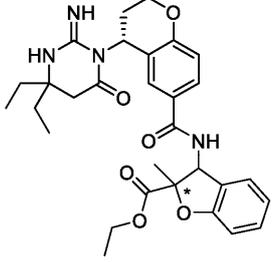
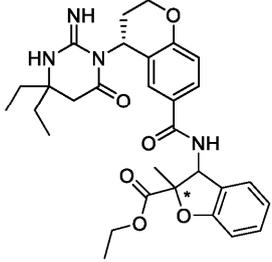
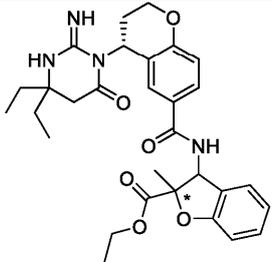
49A		493,3	(R)-N-((3S,4R)-3-гидроксихроман-4-ил)-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-2,2-диметилхроман-6-карбоксамид
50A		549,3	(R)-2,2-диэтил-N-((3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил)-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоксамид
51A		505,3	(R)-2,2-диэтил-N-((1R,2R)-2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоксамид
52A		521,3	(R)-2,2-диэтил-N-((3S,4R)-3-гидроксихроман-4-ил)-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоксамид

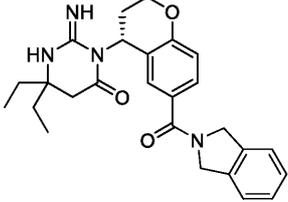
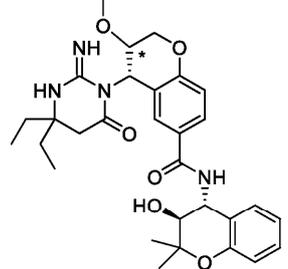
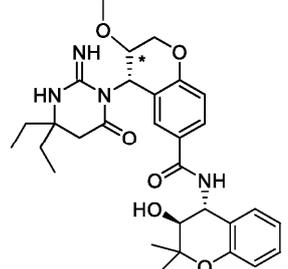
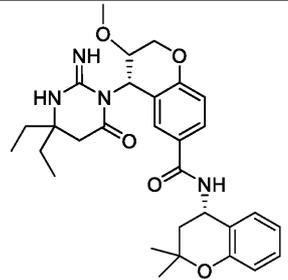
53A		567,4	(R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((3S,4R)-6-фтор-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил)-2,2-диметилхроман-6-карбоксамид
54A		491,3	(4R)-N-((1R)-2-гидрокси-2-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-2,2-диметилхроман-6-карбоксамид
54B		491,6	(4R)-N-((1R)-2-гидрокси-2-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-2,2-диметилхроман-6-карбоксамид
55A		519,3	(4R)-2,2-диэтил-N-((1R)-2-гидрокси-2-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоксамид

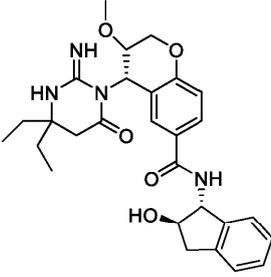
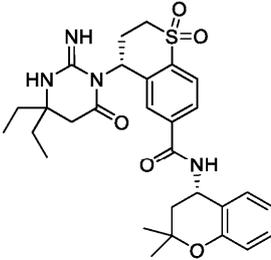
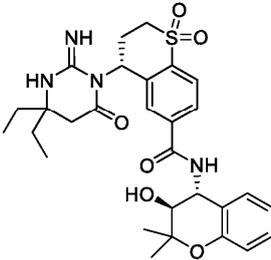
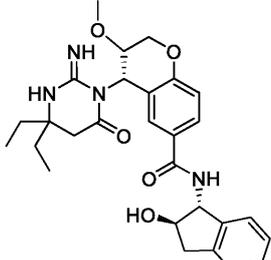
55B		519,4	(4R)-2,2-диэтил-N-((1R)-2-гидрокси-2-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоксамид
56A		493,2	(R)-N-((3S,4R)-3-гидроксихроман-4-ил)-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-2,2-диметилхроман-6-карбоксамид
57A		521,3	(R)-2,2-диэтил-N-((3S,4R)-3-гидроксихроман-4-ил)-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоксамид
58A		539,3	(R)-N-((3R,4S)-6-фтор-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил)-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-2,2-диметилхроман-6-карбоксамид

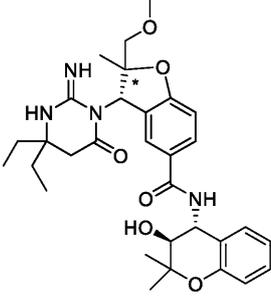
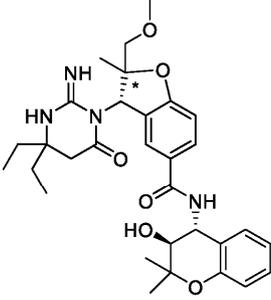
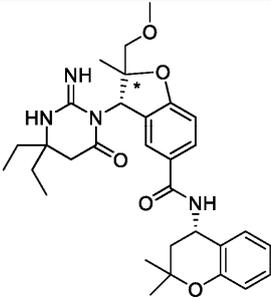
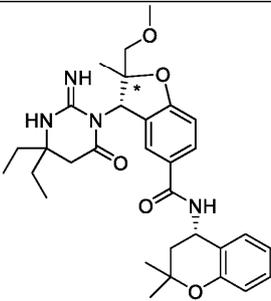
58B		539,3	(R)-N-((3S,4R)-6-фтор-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил)-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-2,2-диметилхроман-6-карбоксамид
59A		567,3	(R)-2,2-диэтил-N-((3R,4S)-6-фтор-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил)-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоксамид
59B		567,3	(R)-2,2-диэтил-N-((3S,4R)-6-фтор-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил)-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоксамид
60A		507,2	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((4S)-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил)хроман-6-карбоксамид
60B		507,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((4S)-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил)хроман-6-карбоксамид

61A		449,3	(R)-N-((1R,2R)-2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоксамид
62A		493,3	(R)-N-((3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил)-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоксамид
63A		491,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-(2-оксохроман-4-ил)хроман-6-карбоксамид
64A		521,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-(2-(метоксиметил)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-3-ил)хроман-6-карбоксамид
64B		521,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-(2-(метоксиметил)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-3-ил)хроман-6-карбоксамид

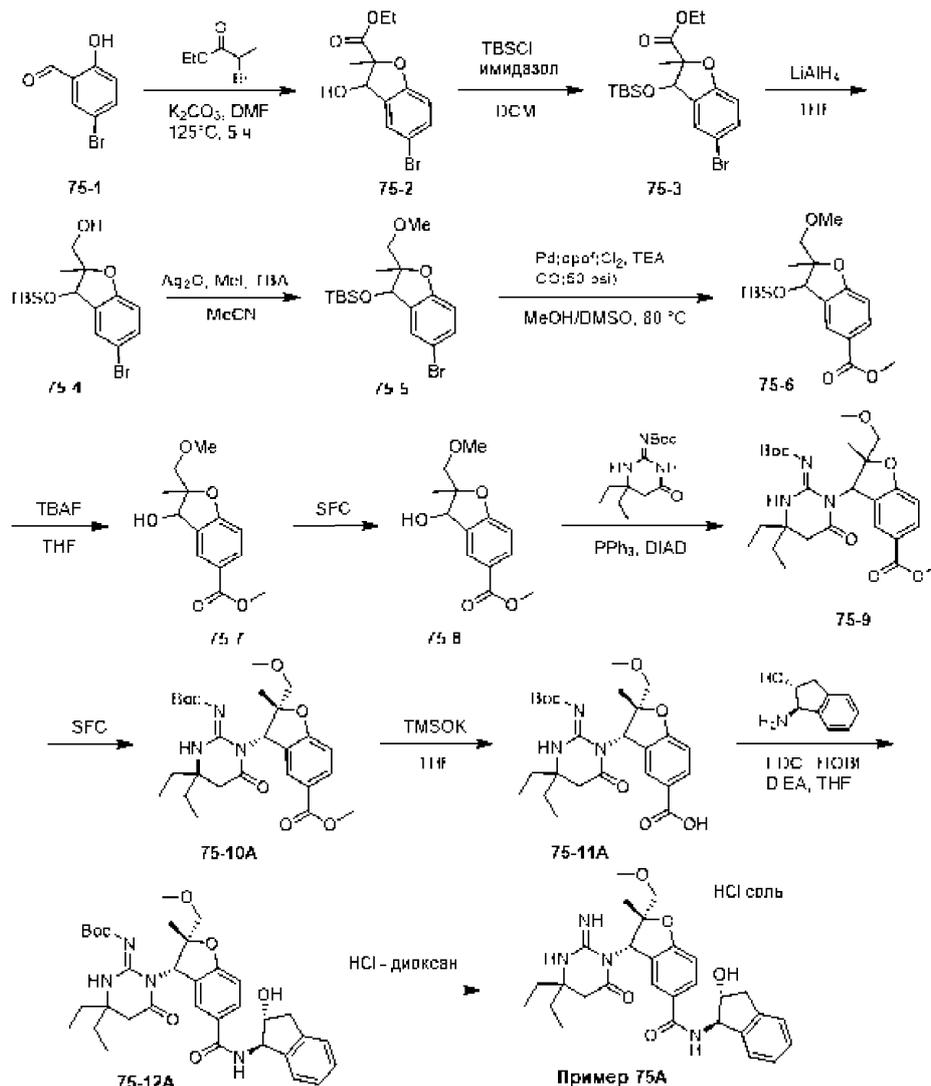
64C		521,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-(2-(метоксиметил)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-3-ил)хроман-6-карбоксамид
64D		521,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-(2-(метоксиметил)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-3-ил)хроман-6-карбоксамид
65A		549,3	этил-3-((R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоксамидо)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат
65B		549,3	этил-3-((R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоксамидо)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат
65C		549,3	этил-3-((R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоксамидо)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат

66A		447,3	(R)-6,6-диэтил-2-имино-3-(6-(изоиндолин-2-карбонил)хроман-4-ил)тетрагидропиримидин-4(1H)-он
67A		551,3	(3R,4S)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил)-3-метоксихроман-6-карбоксамид
67B		551,3	(3R,4S)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил)-3-метоксихроман-6-карбоксамид
68A		535,3	(3R,4S)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((S)-2,2-диметилхроман-4-ил)-3-метоксихроман-6-карбоксамид

69A		507,3	(3R,4S)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((1R,2R)-2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-3-метоксихроман-6-карбоксамид
70A		553,3	(R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((S)-2,2-диметилхроман-4-ил)тиохроман-6-карбоксамид-1,1-диоксид
71A		569,3	(R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил)тиохроман-6-карбоксамид-1,1-диоксид
72A		507,3	(3R,4S)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((1R,2R)-2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-3-метоксихроман-6-карбоксамид

73A		565,3	<p>(2S,3S)-3-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил)-2-(метоксиметил)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-карбоксамид</p>
73B		565,2	<p>(2S,3S)-3-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил)-2-(метоксиметил)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-карбоксамид</p>
74A		549,2	<p>(2S,3S)-3-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((S)-2,2-диметилхроман-4-ил)-2-(метоксиметил)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-карбоксамид</p>
74B		549,2	<p>(2S,3S)-3-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((S)-2,2-диметилхроман-4-ил)-2-(метоксиметил)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-карбоксамид</p>

Пример 75А



Стадия А: этил-5-бром-3-гидрокси-2-метил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат 75-2.

К раствору 5-бром-2-гидроксибензальдегида 75-1 (300 г, 1492 ммоль) в DMF (3 л) добавляли этил-2-бромпропаноат (270 г, 1492 ммоль) и K_2CO_3 (413 г, 2985 ммоль). Смесь перемешивали при 125°C в течение 5 ч. Смесь разбавляли водой (5000 мл) и экстрагировали EtOAc (2000 мл \times 3). Органические слои промывали солевым раствором (2000 мл), сушили над безводным Na_2S_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир: EtOAc = 20:1-5:1) с получением продукта, этил-5-бром-3-гидрокси-2-метил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилата 75-2.

^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,45 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,34 (дд, $J=2,0, 8,4$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,27 (с, 1H), 4,12-4,20 (м, 2H), 2,42-2,44 (м, 1H), 1,64 (с, 3H), 1,22 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Стадия В: этил-5-бром-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат 75-3.

Этил-5-бром-3-гидрокси-2-метил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат 75-2 (300 г, 996 ммоль) в DCM (3000 мл) добавляли к хлортриметилсилану (70 г, 644 ммоль) и 1H-имидазолу (60 г, 881 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 10 ч в атмосфере N_2 . К смеси добавляли воду (3000 мл), и экстрагировали смесь DCM (500 мл \times 2). Органические слои промывали солевым раствором (1000 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума, затем очищали методом флэш-хроматографии (петролейный эфир/ EtOAc = 50:1) с получением продукта, этил 5-бром-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилата 75-3.

^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,26-7,35 (м, 2H), 6,78 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,35 (с, 1H), 4,14-4,23 (м, 2H), 1,60 (с, 3H), 1,22-1,27 (м, 3H), 0,93 (с, 9H), 0,18 (с, 6H).

Стадия С: (5-бром-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанол 75-4.

К раствору этил-5-бром-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилата 75-3 (350 г, 843 ммоль) в THF (3000 мл) при 0°C в течение 30 мин порциями добавляли

LiAlH₄ (64,0 г, 1685 ммоль). Затем, смесь перемешивали при 27°C дополнительно в течение 30 мин. Смесь гасили добавлением воды (100 мл), разбавляли EtOAc (5000 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением продукта, (5-бром-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанола 75-4. Продукт использовали на следующей стадии без очистки.

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,27-7,32 (м, 2H), 6,60-6,70 (м, 1H), 5,23 (с, 1H), 3,55-3,66 (м, 2H), 1,77-1,86 (м, 1H), 1,35 (с, 3H), 0,93 (с, 9H), 0,21 (с, 3H), 0,16 (с, 3H).

Стадия D: ((5-бром-2-(метоксиметил)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-3-ил)окси)(трет-бутил)диметилсилан 75-5.

К раствору (5-бром-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанола 75-4 (270 г, 723 ммоль) и оксида серебра (I, III) (335 г, 1446 ммоль) в MeCN (2,0 л) при 27°C добавляли йодметан (968,150 г, 6821 ммоль) и TBAI (20 г, 54,1 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 15 ч в атмосфере N₂. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/EtOAc = 100:1) с получением продукта, ((5-бром-2-(метоксиметил)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-3-ил)окси)(трет-бутил)диметилсилана 75-5.

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,20-7,29 (м, 2H), 6,63 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,14 (с, 1H), 3,14-3,46 (м, 5H), 1,34 (с, 3H), 0,89 (с, 9H), 0,07-0,19 (м, 6H).

Стадия E: метил-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(метоксиметил)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-карбоксилат 75-6.

К раствору ((5-бром-2-(метоксиметил)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-3-ил)окси)(трет-бутил)диметилсилана 75-5 (100 г, 258 ммоль) в MeOH (1000 мл) и DMSO (500 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (18,9 г, 25,8 ммоль) и триэтиламин (131 г, 1291 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч в атмосфере CO под давлением 50 фунт./кв.дюйм. Смесь фильтровали и концентрировали. К остатку добавляли воду (500 мл) и экстрагировали EtOAc (300 мл × 2). Органические слои промывали солевым раствором (300 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума, а затем очищали методом флэш-хроматографии (петролейный эфир/EtOAc = 100:0-10:1) с получением продукта, метил-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(метоксиметил)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-карбоксилата 75-6.

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,91-7,99 (м, 2H), 6,79 (д, J=9,5 Гц, 1H), 5,21 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,41-3,46 (м, 1H), 3,36 (с, 3H), 3,32-3,35 (м, 1H), 1,41 (с, 3H), 0,92 (с, 9H), 0,22 (с, 3H), 0,17 (с, 3H).

Стадия F: метил-3-гидрокси-2-(метоксиметил)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-карбоксилат 75-7.

К раствору метил-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(метоксиметил)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-карбоксилата 75-6 (65 г, 177 ммоль) в THF (100 мл) добавляли TBAF (355 мл, 355 ммоль). Смесь перемешивали при 27°C в течение 0,5 часа. Смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл × 3). Органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир:EtOAc = 10:1-3:1) с получением продукта, метил-3-гидрокси-2-(метоксиметил)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-карбоксилата 75-7.

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,04 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=2,0, 8,5 Гц, 1H), 6,78 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,08 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,30-3,47 (м, 5H), 2,61 (ушир., 1H), 1,49 (с, 3H).

Стадия G: метил-(2S,3R)-3-гидрокси-2-(метоксиметил)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-карбоксилат 75-8 (P1) и метил-(2R,3S)-3-гидрокси-2-(метоксиметил)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-карбоксилат 75-8 (P2).

Метил-3-гидрокси-2-(метоксиметил)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-карбоксилат 75-7 (40 г, 159 ммоль) очищали методом SFC (SFC-7 Способ: колонка DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм × 50 мм, 10 мкм); Условия: 0,1% NH₃H₂O IPA старт B 25% финиш B 25%; время градиента (мин) время удерживания 100% B (мин); скорость потока (мл/мин) 200) с получением метил-(2S,3R)-3-гидрокси-2-(метоксиметил)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-карбоксилата 75-8 (P1) (Rt = 3,450) и метил-(2R,3S)-3-гидрокси-2-(метоксиметил)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-карбоксилата 75-8 (P2) (Rt = 3,951).

75-8 (P1): MS (ESI) m/z 253,1 (M+H⁺).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,04 (с, 1H), 7,91 (дд, J=2,0, 8,5 Гц, 1H), 6,78 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,07 (д, J=4,5 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,27-3,46 (м, 5H), 2,47 (ушир., J=7,5 Гц, 1H), 1,47 (с, 3H).

75-8 (P2): MS (ESI) m/z 253,1 (M+H⁺).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,01 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=1,6, 8,4 Гц, 1H), 6,76 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,05 (с, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,39-3,46 (м, 1H), 3,28-3,33 (м, 4H), 2,74 (ушир., 1H), 1,46 (с, 3H).

Стадия H: метил-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4,4-диэтил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-2-(метоксиметил)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-карбоксилат 75-9.

К раствору трет-бутил-(4,4-диэтил-6-оксотетрагидропиримидин-2(1H)-илиден)карбамата (11 г, 40,8 ммоль), метил-(2S,3R)-3-гидрокси-2-(метоксиметил)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-карбоксилата 75-8 (10 г, 39,6 ммоль) и трифенилфосфина (14 г, 53,4 ммоль) в THF (150 мл) при 25°C в атмосфере N₂ по каплям добавляли DIAD (10,58 мл, 54,4 ммоль). Затем, смесь перемешивали при 27°C в течение 2 ч.

Смесь концентрировали, добавляли EtOAc (100 мл) для растворения, и медленно добавляли петролейный эфир до появления белого твердого вещества. Смесь фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир:EtOAc: DCM = 100:10:1-100:10:10) с получением продукта, метил-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4,4-диэтил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-2-(метоксиметил)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-карбоксилата 75-9.

MS (ESI) m/z: 504,2 (M+H⁺).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,78-10,08 (м, 1H), 7,87-7,99 (м, 1H), 7,68-7,79 (м, 1H), 6,79-6,89 (м, 1H), 6,44-6,47 (м, 1H), 3,83-3,84 (м, 3H), 3,52-3,58 (м, 2H), 3,40 (с, 3H), 2,45-2,49 (м, 2H), 1,57-1,68 (м, 4H), 1,35-1,54 (м, 11H), 0,89-0,98 (м, 6H).

Стадия I: (2R,3S)-метил-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4,4-диэтил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-2-(метоксиметил)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-карбоксилат 75-10A и метил-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4,4-диэтил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-2-(метоксиметил)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-карбоксилат 75-10B.

Метил-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4,4-диэтил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-2-(метоксиметил)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-карбоксилат 75-9 (25,5 г, 50,6 ммоль) очищали методом SFC (аппарат SFC-17, Способ: колонка DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм × 30 мм, 5 мкм); Условия: 0,1% NH₃H₂O IPA старт В 30% финиш В 30%; время градиента (мин) время удерживания 100% В (мин); скорость потока (мл/мин) 60, введение 100) с получением (2R,3S)-метил-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4,4-диэтил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-2-(метоксиметил)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-карбоксилата 75-10A (P1) (9,0 г, 17,87 ммоль, выход 35,3%) (R_t = 1,869) в виде бесцветного масла и метил-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4,4-диэтил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-2-(метоксиметил)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-карбоксилата 75-10B (P2).

75-10A (P1): MS (ESI) m/z 504,3 (M+H⁺).

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 10,00 (с, 1H), 7,93 (дд, J=1,5, 8,5 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 6,84 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,44 (с, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,54 (с, 2H), 3,39 (с, 3H), 2,45 (с, 2H), 1,58-1,64 (м, 4H), 1,50-1,54 (м, 12H), 0,91-0,94 (м, 6H).

75-10B (P2): MS (ESI) m/z 504,3 (M+H⁺).

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 9,91 (с, 1H), 7,91 (дд, J=1,5, 8,5 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 6,83 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,47 (с, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,53-3,59 (м, 2H), 3,40 (с, 3H), 2,50 (с, 2H), 1,60-1,66 (м, 4H), 1,51 (с, 9H), 1,37 (с, 3H), 0,90-0,97 (м, 6H).

Стадия J: (2R,3S)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4,4-диэтил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-2-(метоксиметил)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-карбоновая кислота 75-11A.

К раствору (2R,3S)-метил-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4,4-диэтил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-2-(метоксиметил)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-карбоксилата 75-10A (5,5 г, 10,92 ммоль) в THF (100 мл) добавляли триметилсиланолат калия (5,60 г, 43,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 27°C в течение 1 ч в атмосфере N₂. Раствор (2R,3S)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4,4-диэтил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-2-(метоксиметил)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-карбоновой кислоты 75-11A использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительных манипуляций и очистки.

MS (ESI) m/z: 490,1 (M+H⁺).

Стадия K: трет-бутил-(4,4-диэтил-1-((2R,3S)-5-(((1R,2R)-2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамоил)-2-(метоксиметил)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-3-ил)-6-оксотетрагидропиримидин-2(1H)-илиден)карбамат 75-12A.

К раствору (2R,3S)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4,4-диэтил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-2-(метоксиметил)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-карбоновой кислоты 75-11A (5,35 г, 10,93 ммоль), N1-((этилимино)метил)-N3,N3-диметилпропан-1,3-диамина гидрохлорида (4,19 г, 21,86 ммоль), (1R,2R)-1-амино-2,3-дигидро-1H-инден-2-ола (1,956 г, 13,11 ммоль) и 1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ола (2,95 г, 21,86 ммоль) в THF (100 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (7,06 г, 54,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 27°C в течение 3 ч в атмосфере N₂. Смесь гасили добавлением воды (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл × 2). Органические слои промывали соевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир:EtOAc:DCM = 100:10:10-20:10:10) с получением трет-бутил-(4,4-диэтил-1-((2R, 3S)-5-(((1R,2R)-2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамоил)-2-(метоксиметил)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-3-ил)-6-оксотетрагидропиримидин-2(1H)-илиден)карбамата 75-12A.

MS (ESI) m/z: 621,5 (M+H⁺).

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 10,00 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,61 (дд, J=1,5, 8,5 Гц, 1H), 7,26-7,32 (м, 3H), 6,85 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,51 (с, 1H), 6,44 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,28-5,29 (м, 1H), 4,82 (с, 1H), 4,47 (кв, J=7,5 Гц, 1H), 3,55 (д, J=1,5 Гц, 2H), 3,39 (с, 3H), 3,30-3,37 (м, 1H), 2,98 (дд, J=8,0, 15,5 Гц, 1H), 2,45 (д,

J=2,5 Гц, 2H), 1,58-1,66 (м, 4H), 1,49-1,56 (м, 12H), 0,94 (кв, J=7,5 Гц, 6H).

Стадия L: (2R,3S)-3-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((1R,2R)-2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-2-(метоксиметил)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-карбоксамид (пример 75A).

Раствор трет-бутил-(4,4-диэтил-1-((2R,3S)-5-(((1R,2R)-2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамоил)-2-(метоксиметил)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-3-ил)-6-оксотетрагидропиримидин-2(1H)-илиден)карбамата 75-12A (5,5 г, 8,86 ммоль) в 4н HCl в диоксане (100 мл) перемешивали при 27°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали и очищали методом HPLC (аппарат ACSSH-prepL-K3; Способ: колонка YMC-Triart Prep C18 250 × 50 мм × 10 мкм; Условия: вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ACN, старт В 35 финиш В 55; время градиента (мин) 15, время удерживания 100% В (мин) 5; скорость потока (мл/мин) 110), а затем лиофилизировали с получением свободного основания целевого продукта. Продукт в виде свободного основания растворяли в MeCN (50 мл) и конц. HCl (2 мл) в воде (150 мл) и лиофилизировали с получением продукта, (2R,3S)-3-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((1R,2R)-2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-2-(метоксиметил)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-карбоксамид (пример 75A).

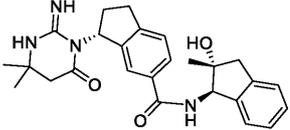
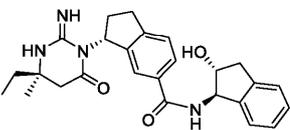
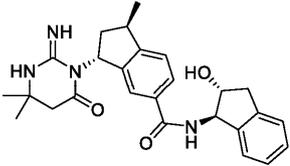
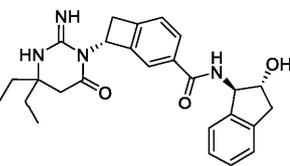
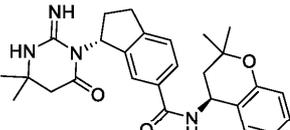
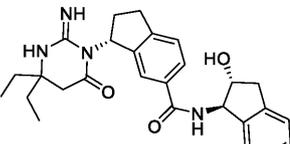
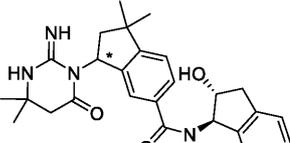
MS (ESI) m/z: 521,2 (M+H⁺).

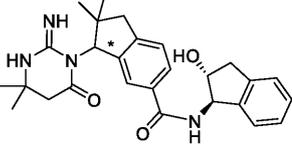
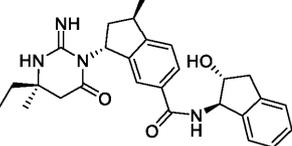
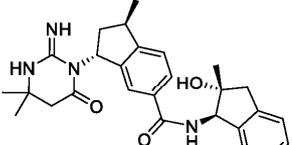
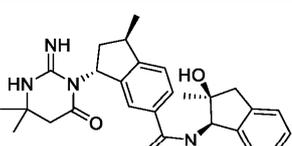
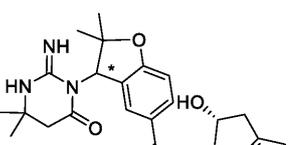
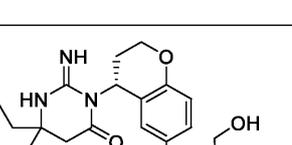
¹H-ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 7,81-8,05 (м, 2H), 7,15-7,30 (м, 4H), 7,06 (д, J=8,5 Гц, 0,38H), 6,89 (д, J=9,0 Гц, 0,6H), 6,38 (с, 0,4H), 5,40-5,47 (м, 1,6H), 4,47-4,53 (м, 1H), 3,66-3,79 (м, 1,4H), 3,53 (д, J=9,5 Гц, 0,6H), 3,40-3,46 (м, 3H), 3,27-3,31 (м, 1H), 2,84-3,09 (м, 2H), 2,56-2,81 (м, 1H), 1,64-1,94 (м, 4H), 1,55 (д, J=14,5 Гц, 3H), 0,93-1,04 (м, 6H).

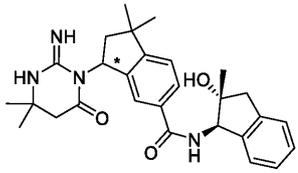
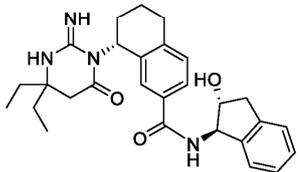
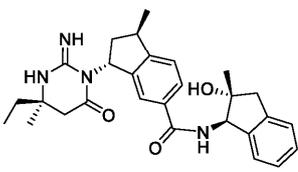
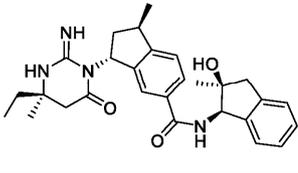
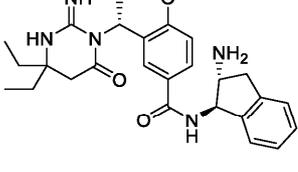
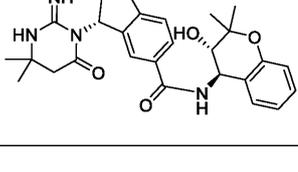
Таблица 2

Пример	Структура	LC/MS (M+1) ⁺	Название
75B		521,2	(2S,3S)-3-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((1R,2R)-2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-2-(метоксиметил)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-карбоксамид
76A		535,3	(2S,3S)-3-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-(2-гидрокси-2-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-2-(метоксиметил)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-карбоксамид

76B		535,4	(2S,3S)-3-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-(2-гидрокси-2-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-2-(метоксиметил)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-карбоксамид
77A		535,3	(2S,3S)-3-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-(2-гидрокси-2-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-2-(метоксиметил)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-карбоксамид
77B		535,3	(2S,3S)-3-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-(2-гидрокси-2-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-2-(метоксиметил)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-5-карбоксамид
78		433,0	(3R)-N-[(1R,2R)-2-гидроксииндан-1-ил]-3-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)индан-5-карбоксамид
79		447,3	(3R)-N-[(1R,2S)-2-гидрокси-2-метилиндан-1-ил]-3-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)индан-5-карбоксамид

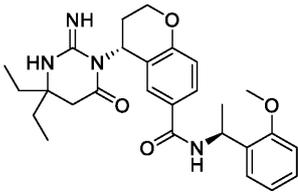
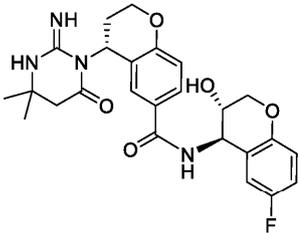
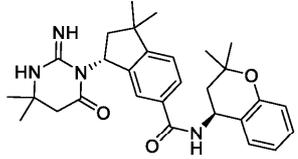
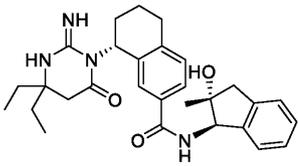
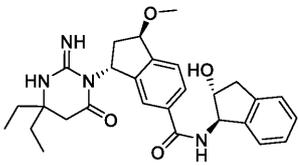
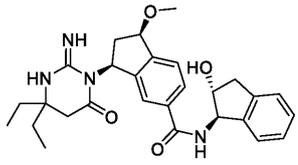
80		447,0	(3R)-N-[(1R,2R)-2-гидрокси-2-метилиндан-1-ил]-3-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)индан-5-карбоксамид
81		447,3	(3R)-3-[(4R)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]-N-[(1R,2R)-2-гидроксииндан-1-ил]индан-5-карбоксамид
82		447,3	(1R,3R)-N-[(1R,2R)-2-гидроксииндан-1-ил]-3-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндан-5-карбоксамид
83		447,1	(8R)-8-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1R,2R)-2-гидроксииндан-1-ил]бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-3-карбоксамид
84		461,1	(3R)-N-[(4S)-2,2-диметилхроман-4-ил]-3-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)индан-5-карбоксамид
85		461,3	(3R)-3-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1R,2R)-2-гидроксииндан-1-ил]индан-5-карбоксамид
86		461,3	N-[(1R,2R)-2-гидроксииндан-1-ил]-3-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-1,1-диметилиндан-5-карбоксамид

87		461,3	N-[(1R,2R)-2-гидроксииндан-1-ил]-3-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-2,2-диметилиндан-5-карбоксамид
88		461,3	(1R,3R)-3-[(4R)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]-N-[(1R,2R)-2-гидроксииндан-1-ил]-1-метилиндан-5-карбоксамид
89		461,3	(1R,3R)-N-[(1R,2R)-2-гидрокси-2-метилиндан-1-ил]-3-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндан-5-карбоксамид
90		461,3	(1R,3R)-N-[(1R,2S)-2-гидрокси-2-метилиндан-1-ил]-3-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндан-5-карбоксамид
91		463,1	N-[(1R,2R)-2-гидроксииндан-1-ил]-3-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-2,2-диметил-3H-бензофуран-5-карбоксамид
92		465,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1R)-2-гидрокси-1-фенил-этил]хроман-6-карбоксамид

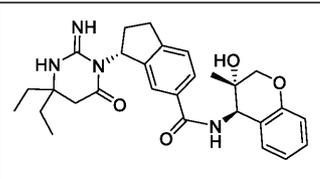
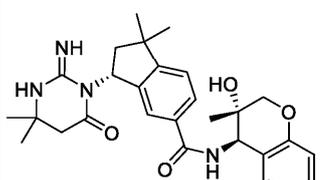
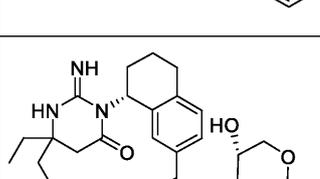
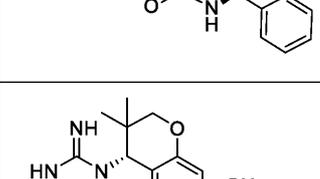
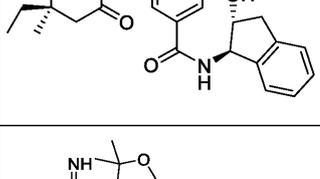
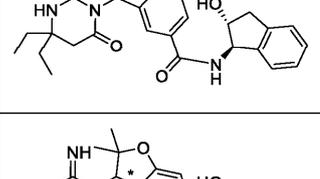
93		475,3	N-[(1R,2R)-2-гидрокси-2-метилиндан-1-ил]-3-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-1,1-диметилиндан-5-карбоксамид
94		475,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1R,2R)-2-гидроксииндан-1-ил]тетралин-6-карбоксамид
95		475,3	(1R,3R)-3-[(4R)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]-N-[(1R,2R)-2-гидрокси-2-метилиндан-1-ил]-1-метилиндан-5-карбоксамид
96		475,3	(1R,3R)-3-[(4R)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]-N-[(1R,2S)-2-гидрокси-2-метилиндан-1-ил]-1-метилиндан-5-карбоксамид
97		476,2	(4R)-N-[(1R,2R)-2-аминоиндан-1-ил]-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)хроман-6-карбоксамид
98		477,1	(3R)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]-3-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)индан-5-карбоксамид

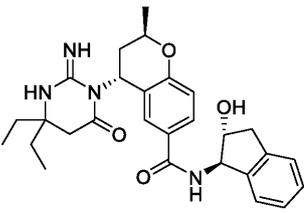
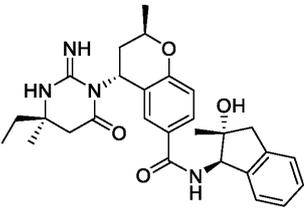
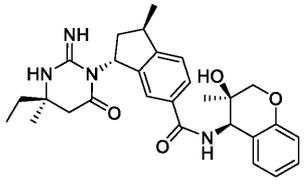
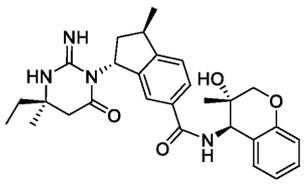
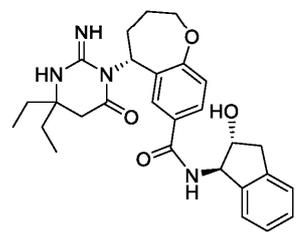
99		477,4	(3R)-3-[(4R)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]-N-[(3R,4R)-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил]индан-5-карбоксамид
100		477,3	(3R)-3-[(4R)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил]индан-5-карбоксамид
101		477,3	N-[(3S,4R)-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил]-3-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-1,1-диметилиндан-5-карбоксамид
102		477,3	(2R,4R)-4-[(4R)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]-N-[(1R,2R)-2-гидроксииндан-1-ил]-2-метилхроман-6-карбоксамид
103		477,3	(1R,3R)-N-[(3R,4R)-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил]-3-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндан-5-карбоксамид
104		477,2	(1R,3R)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил]-3-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндан-5-карбоксамид

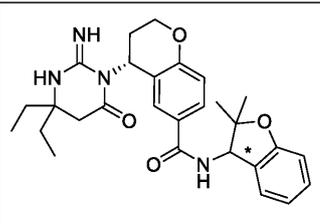
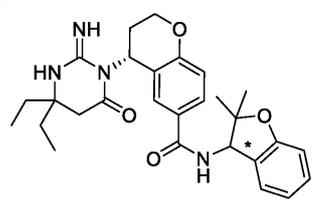
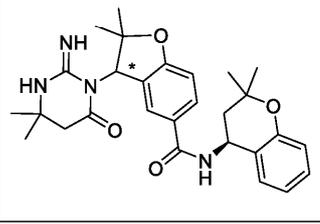
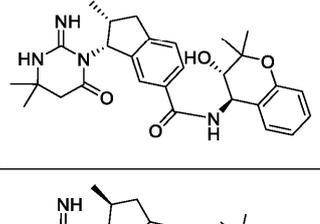
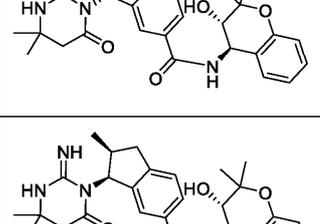
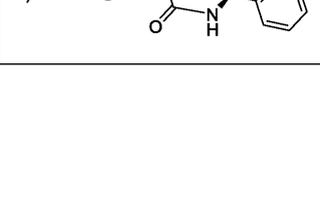
105		477,1	8-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил]бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-3-карбоксамид
106		477,3	(4R)-N-[(4S)-2,2-диметилхроман-4-ил]-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)хроман-6-карбоксамид
107		477,3	N-[(1R,2R)-2-гидрокси-2-метилиндан-1-ил]-3-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-2,2-диметил-3H-бензофуран-5-карбоксамид
108		477,3	N-[(1R,2S)-2-гидрокси-2-метилиндан-1-ил]-3-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-2,2-диметил-3H-бензофуран-5-карбоксамид
109		479,2	(4R)-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(3S,4R)-3-метоксихроман-4-ил]хроман-6-карбоксамид
110		479,2	N-[(1R,2R)-2-гидроксииндан-1-ил]-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-3-метоксихроман-6-карбоксамид

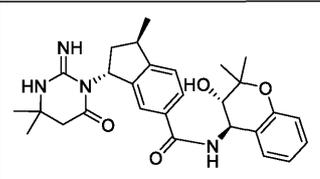
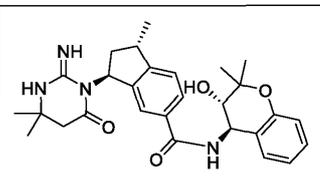
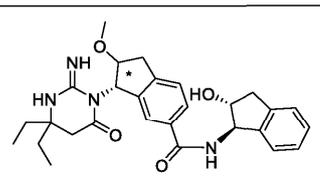
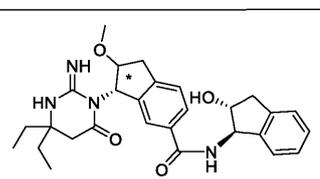
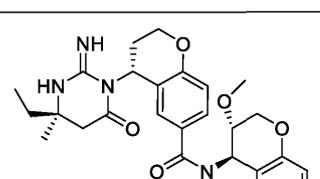
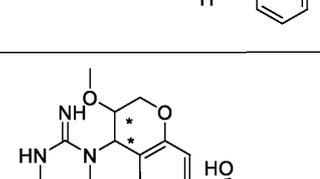
111		479,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1S)-1-(2-метоксифенил)этил]хроман-6-карбоксамид
112		483,3	(4R)-N-[(3S,4R)-6-фтор-3-гидроксихроман-4-ил]-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)хроман-6-карбоксамид
113		489,3	(3R)-N-[(4S)-2,2-диметилхроман-4-ил]-3-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-1,1-диметилиндан-5-карбоксамид
114		489,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1R,2R)-2-гидрокси-2-метилиндан-1-ил]тетралин-6-карбоксамид
115		491,3	(1R,3R)-3-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1R,2R)-2-гидроксииндан-1-ил]-1-метоксииндан-5-карбоксамид
116		491,3	(1R,3S)-3-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1R,2R)-2-гидроксииндан-1-ил]-1-метоксииндан-5-карбоксамид

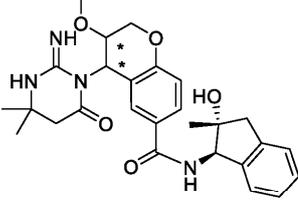
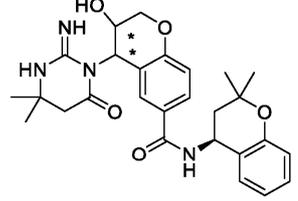
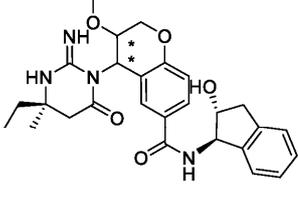
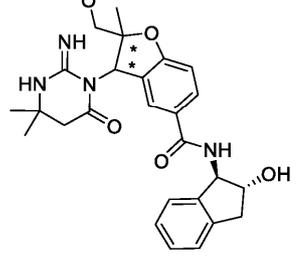
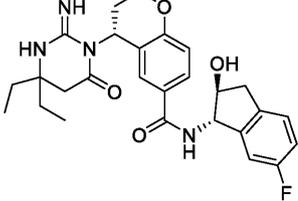
117		491,3	(1S,3R)-3-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1R,2R)-2-гидроксииндан-1-ил]-1-метоксииндан-5-карбоксамид
118		491,3	(3S,4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1R,2R)-2-гидроксииндан-1-ил]-3-метилхроман-6-карбоксамид
119		491,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-(2,3,4,5-тетрагидро-1-бензоксепин-5-ил)хроман-6-карбоксамид
120		491,3	(3R,4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1R,2R)-2-гидроксииндан-1-ил]-3-метилхроман-6-карбоксамид
121		491,3	(3R)-3-[(4R)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]индан-5-карбоксамид
122		491,3	(3R)-3-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(3R,4R)-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил]индан-5-карбоксамид

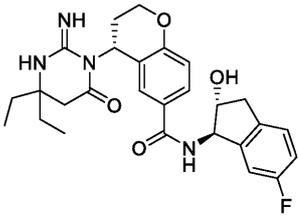
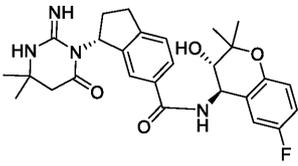
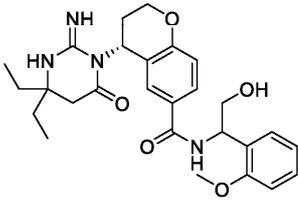
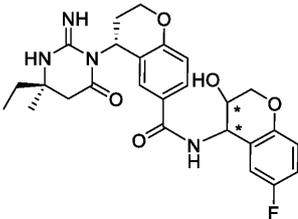
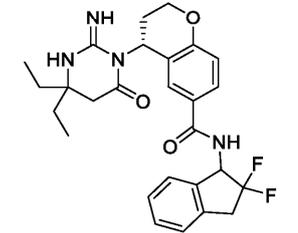
123		491,3	(3R)-3-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил]индан-5-карбоксамид
124		491,3	(3R)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил]-3-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-1,1-диметилиндан-5-карбоксамид
125		491,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил]тетралин-6-карбоксамид
126		491,3	(4R)-4-[(4R)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]-N-[(1R,2R)-2-гидроксииндан-1-ил]-3,3-диметилхроман-6-карбоксамид
127A		491,3	3-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1R,2R)-2-гидроксииндан-1-ил]-2,2-диметил-3H-бензофуран-5-карбоксамид
127B		491,3	3-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1R,2R)-2-гидроксииндан-1-ил]-2,2-диметил-3H-бензофуран-5-карбоксамид

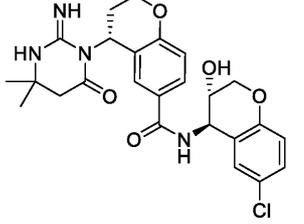
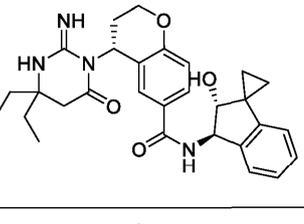
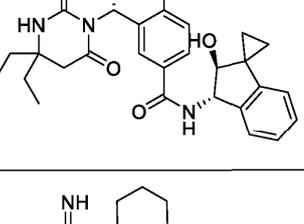
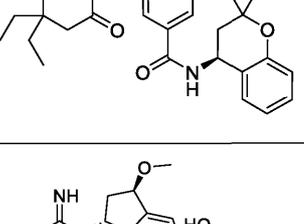
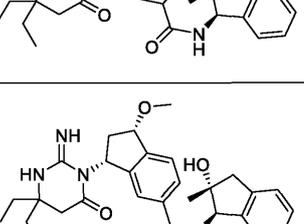
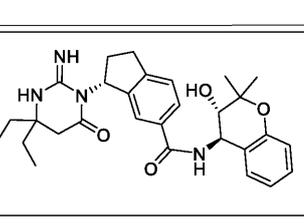
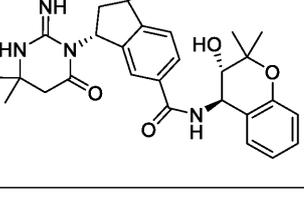
128		491,3	(2R,4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1R,2R)-2-гидроксииндан-1-ил]-2-метилхроман-6-карбоксамид
129		491,3	(2R,4R)-4-[(4R)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]-N-[(1R,2R)-2-гидрокси-2-метилиндан-1-ил]-2-метилхроман-6-карбоксамид
130		491,3	(1R,3R)-3-[(4R)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]-N-[(3R,4R)-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил]-1-метилиндан-5-карбоксамид
131		491,2	(1R,3R)-3-[(4R)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил]-1-метилиндан-5-карбоксамид
132		491,1	(5R)-5-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1R,2R)-2-гидроксииндан-1-ил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-бензоксепин-7-карбоксамид

133A		491,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-(2,2-диметил-3H-бензофуран-3-ил)хроман-6-карбоксамид
133B		491,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-(2,2-диметил-3H-бензофуран-3-ил)хроман-6-карбоксамид
134		491,3	N-[(4S)-2,2-диметилхроман-4-ил]-3-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-2,2-диметил-3H-бензофуран-5-карбоксамид
135		491,3	(2R,3R)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]-3-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-2-метилендан-5-карбоксамид
136		491,3	(2S,3R)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]-3-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-2-метилендан-5-карбоксамид
137		491,3	(2S,3S)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]-3-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-2-метилендан-5-карбоксамид

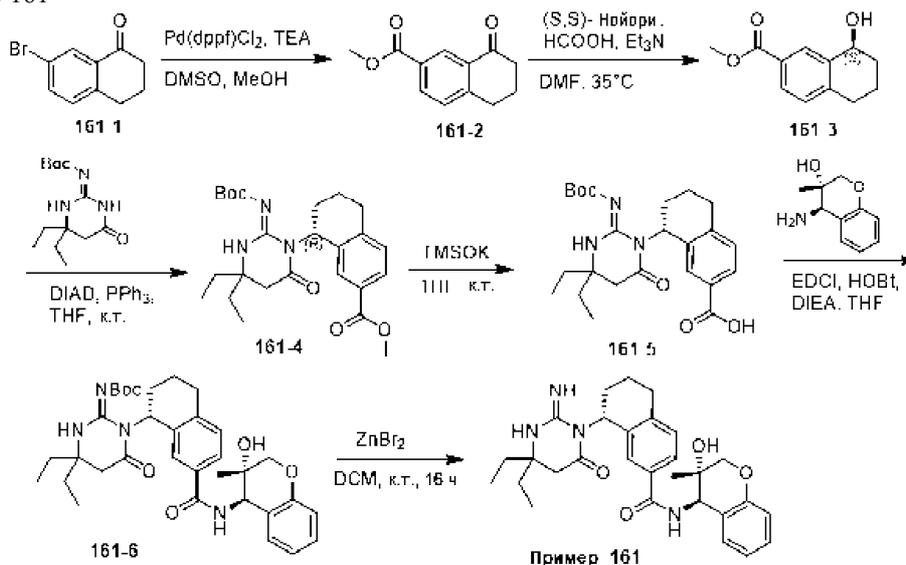
138		491,3	(1R,3R)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]-3-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндан-5-карбоксамид
139		491,3	(1S,3S)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]-3-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндан-5-карбоксамид
140A		491,3	(3S)-3-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1R,2R)-2-гидроксииндан-1-ил]-2-метоксииндан-5-карбоксамид
140B		491,3	(3S)-3-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1R,2R)-2-гидроксииндан-1-ил]-2-метоксииндан-5-карбоксамид
141		493,2	(4R)-4-[(4R)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]-N-[(3S,4R)-3-метоксихроман-4-ил]хроман-6-карбоксамид
142		493,2	N-[(1R,2S)-2-гидрокси-2-метилиндан-1-ил]-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-3-метоксихроман-6-карбоксамид

143		493,2	N-[(1R,2R)-2-гидрокси-2-метилендан-1-ил]-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-3-метоксихроман-6-карбоксамид
144		493,3	N-[(4S)-2,2-диметилхроман-4-ил]-3-гидрокси-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)хроман-6-карбоксамид
145		493,2	4-[(4R)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]-N-[(1R,2R)-2-гидроксииндан-1-ил]-3-метоксихроман-6-карбоксамид
146		493,1	N-[(1R,2R)-2-гидроксииндан-1-ил]-3-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-2-(метоксиметил)-2-метил-3Н-бензофуран-5-карбоксамид
147		495,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1S,2S)-6-фтор-2-гидроксииндан-1-ил]хроман-6-карбоксамид

148		495,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1R,2R)-6-фтор-2-гидроксииндан-1-ил]хроман-6-карбоксамид
149		495,1	(3R)-N-[(3S,4R)-6-фтор-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]-3-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)индан-5-карбоксамид
150		495,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[2-гидрокси-1-(2-метоксифенил)этил]хроман-6-карбоксамид
151		497,2	(4R)-4-[(4R)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]-N-(6-фтор-3-гидроксихроман-4-ил)хроман-6-карбоксамид
152		497,2	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-(2,2-дифториндан-1-ил)хроман-6-карбоксамид

153		499,1	(4R)-N-[(3S,4R)-6-хлор-3-гидроксихроман-4-ил]-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)хроман-6-карбоксамид
154		503,2	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1R,2'R)-2'-гидроксиспиро[циклопропан-1,3'-индан]-1'-ил]хроман-6-карбоксамид
155		503,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1S,2'S)-2'-гидроксиспиро[циклопропан-1,3'-индан]-1'-ил]хроман-6-карбоксамид
156		503,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(4S)-2,2-диметилхроман-4-ил]тетралин-6-карбоксамид
157		505,3	(1R,3R)-3-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1R,2R)-2-гидрокси-2-метилиндан-1-ил]-1-метоксииндан-5-карбоксамид
158		505,3	(1S,3R)-3-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1R,2R)-2-гидрокси-2-метилиндан-1-ил]-1-метоксииндан-5-карбоксамид
159		505,4	(3R)-3-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]индан-5-карбоксамид
160		505,2	(3R)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]-3-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-1,1-диметилиндан-5-карбоксамид

Пример 161



Стадия А: метил-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-карбоксилат 161-2.

К раствору 7-бром-1-тетралона 161-1 (35 г, 155 ммоль) в MeOH (200 мл) и DMSO (100 мл) добавляли PdCl₂(dppf) (11 г, 15,03 ммоль) и триэтиламин (108 мл, 777 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 48 ч в атмосфере CO под давлением 50 фунт./кв.дюйм. После охлаждения, смесь концентрировали в условиях вакуума. Остаток разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой (400 мл) и солевым раствором (400 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир:EtOAc = 3:1) с получением метил-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-карбоксилата 161-2.

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,63 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,08 (дд, J=2,0, 6,0 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 2,99 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,66 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,10-2,17 (м, 2H).

Стадия В: метил-(S)-8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-карбоксилат 161-3.

Раствор муравьиной кислоты (27,7 мл, 734 ммоль) и TEA (205 мл, 1469 ммоль) в DMF (400 мл) перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли метил-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-карбоксилат 161-2 (50 г, 245 ммоль) и (S,S)-N-(пара-толуол-сульфонил)-1,2-дифенилэтан-1,2-диамин(хлор)(пара-цимол)рутений (II) (6,23 г, 9,79 ммоль), и перемешивали смесь при 35°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (800 мл) и экстрагировали EtOAc (500 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой (500 мл) и солевым раствором (500 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка Agela® с силикагелем CS (330 г), элюент = градиент 0~30% этилацетат/петролейный эфир 85 мл/мин) с получением метил-(S)-8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-карбоксилат 161-3.

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,13 (с, 1H), 7,84 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,16 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,82-4,83 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 2,85-2,92 (м, 1H), 2,73-2,80 (м, 1H), 2,00-2,05 (м, 2H), 1,89-1,91 (м, 1H), 1,76-1,84 (м, 1H).

Стадия С: метил-(R,E)-8-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4,4-диэтил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-карбоксилат 161-4.

К раствору трет-бутил-(E)-(4,4-диэтил-6-оксотетрагидропиримидин-2(1H)-илиден)карбамата (43,1 г, 160 ммоль), метил-(S)-8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-карбоксилата 161-3 (30 г, 145 ммоль) и трифенилфосфана (49,6 г, 189 ммоль) в THF (500 мл) при 0°C в атмосфере N₂ по каплям добавляли DIAD (36,8 мл, 189 ммоль). Смесь перемешивали при 27°C в течение 2 ч. Продукт разбавляли EtOAc (100 мл), и при перемешивании медленно добавляли петролейный эфир (500 мл). Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях вакуума и очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка Agela® с силикагелем CS (330 г), элюент = градиент 10% этилацетат/петролейный эфир 85 мл/мин) с получением метил-(R,E)-8-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4,4-диэтил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-карбоксилата 161-4.

MS (ESI) m/z: 458,3 (M+H⁺).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,11 (ушир. с, 1H), 7,72 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,13 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,17-6,33 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,90-3,08 (м, 1H), 2,75-2,78 (м, 1H), 2,47-2,59 (м, 2H), 2,23-2,35 (м, 1H), 2,01-2,10 (м, 2H), 1,77-1,88 (м, 1H), 1,62-1,76 (м, 4H), 1,51 (ушир. с, 9H), 0,92-1,01 (м, 6H).

Стадия D: (E)-8-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4,4-диэтил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-карбоновая кислота 161-5.

К раствору метил-(E)-8-(2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4,4-диэтил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-карбоксилата 161-4 (19 г, 41,5 ммоль) в THF (450 мл) добавляли триметилсиланолат калия (21,31 г, 166 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Раствор (E)-8-(2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4,4-диэтил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-карбоновой кислоты 161-5 использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительных манипуляций и очистки.

MS (ESI) m/z 444,7 ($M+H^+$).

Стадия E: трет-бутил-((E)-4,4-диэтил-1-(7-(((3S,4R)-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил)карбамоил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-6-оксотетрагидропиримидин-2(1H)-илиден)карбамат 161-6.

К раствору (E)-8-(2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4,4-диэтил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-карбоновой кислоты 161-5 (18,5 г, 41,7 ммоль), EDCI (40,0 г, 209 ммоль), HOBT (16,91 г, 125 ммоль) и (3S,4R)-4-амино-3-метилхроман-3-ола (8,22 г, 45,9 ммоль) в THF (450 мл) добавляли DIEA (36,4 мл, 209 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2,5 ч. Смесь гасили добавлением воды (400 мл) и экстрагировали EtOAc (500 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (350 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка Agela® с силикагелем CS (120 г), элюент = градиент 0~30% этилацетат/петролейный эфир 85 мл/мин) с получением трет-бутил-((E)-4,4-диэтил-1-(7-(((3S,4R)-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил)карбамоил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-6-оксотетрагидропиримидин-2(1H)-илиден)карбамата 161-6.

MS (ESI) m/z 605,3 ($M+H^+$).

1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,15 (ушир. с, 1H), 7,56 (ушир. с, 1H), 7,42 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,27-7,31 (м, 1H), 7,23 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,99 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,36 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,25-6,28 (м, 1H), 5,31 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,96 (с, 1H), 3,96-4,04 (м, 2H), 2,91-3,09 (м, 1H), 2,76-2,80 (м, 1H), 2,53 (ушир. с, 2H), 2,28-2,32 (м, 1H), 2,00-2,11 (м, 2H), 1,73-1,88 (м, 1H), 1,62-1,67 (м, 4H), 1,50 (с, 9H), 1,24 (с, 3H), 0,88-0,97 (м, 6H).

Стадия F: 8-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((3S,4R)-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-карбоксамид (пример 161).

Раствор трет-бутил-((E)-4,4-диэтил-1-(7-(((3S,4R)-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил)карбамоил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-6-оксотетрагидропиримидин-2(1H)-илиден)карбамата 161-6 (25 г, 41,3 ммоль) и бромида цинка (II) (37,17 г, 165,2 ммоль) в DCM (300 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 25°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума при комнатной температуре. Добавляли MeCN (300 мл), смесь перемешивали, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали методом препаративной HPLC (аппарат PREPL-X; Способ: колонка YMC-Triart Prep C18 250 × 50 мм × 10 мкм; Условия: вода (0,05% HCl)-ACN старт B 10 финиш B 40, время градиента (мин) 20, время удерживания 100% B (мин) 3; скорость потока (мл/мин) 120; введение б) с получением 8-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((3S,4R)-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-карбоксамид (пример 161).

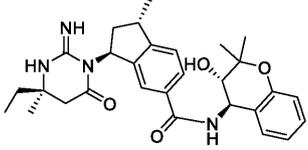
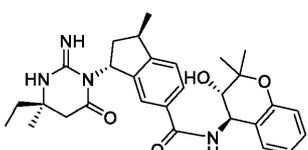
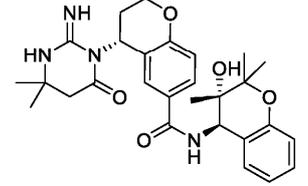
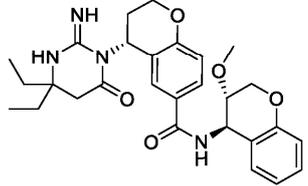
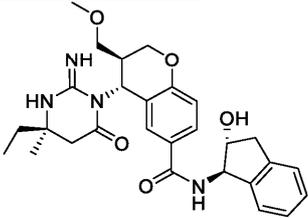
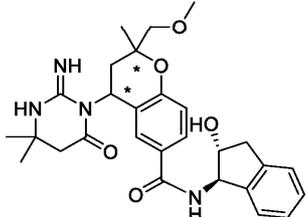
MS (ESI) m/z 505,2 ($M+H^+$).

1H -ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,63 (ушир. с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,20-7,24 (м, 1H), 7,17 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,88-6,94 (м, 1H), 6,86 (д, J=8,00 Гц, 1H), 5,19-5,64 (м, 2H), 3,94-4,05 (м, 2H), 2,67-2,97 (м, 4H), 2,08-2,45 (м, 3H), 1,64-1,89 (м, 5H), 1,28 (с, 3H), 0,98 (т, J = 7,2 Гц, 6H).

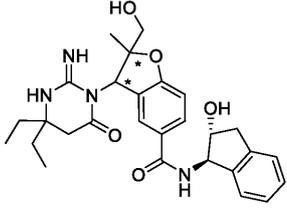
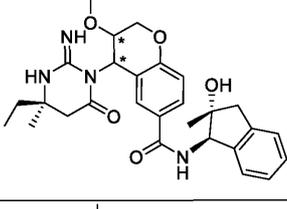
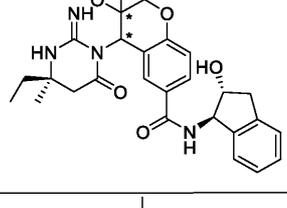
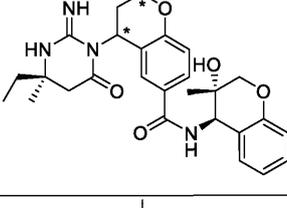
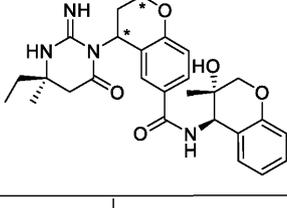
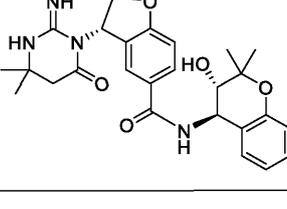
Соединения, представленные в табл. 1-4, получали способом, аналогичным описанному на схеме 1 и описанной в настоящем документе экспериментальной части. Изомеры разделяли методом препаративной HPLC и/или препаративной хиральной SFC.

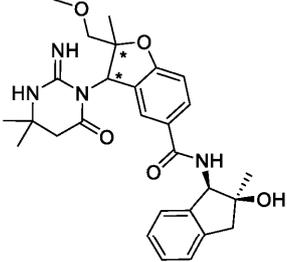
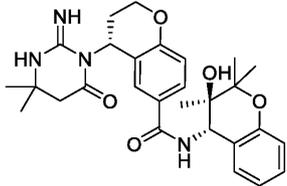
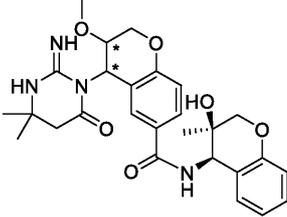
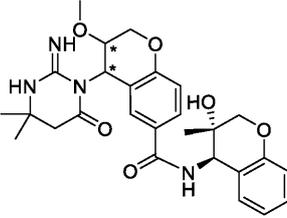
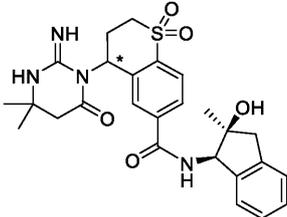
Таблица 3

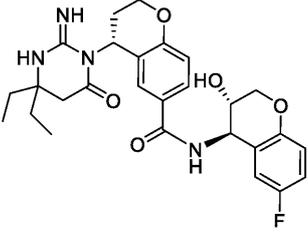
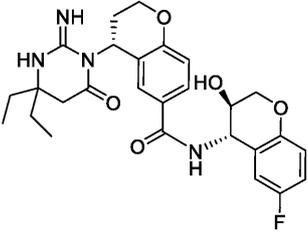
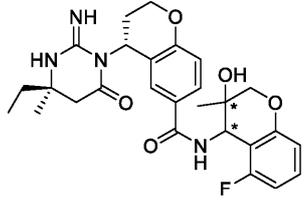
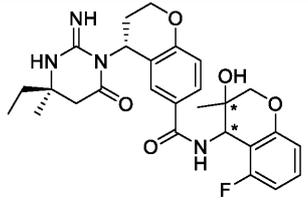
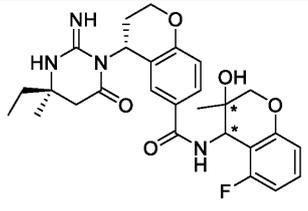
Пример	Структура	LC/MS (M+1) ⁺	Название
162		505,3	(3R)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]-3-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-2,2-диметилндан-5-карбоксамид
163		505,3	(3S)-3-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1R,2R)-2-гидрокси-2-метилиндан-1-ил]-2,2-диметил-3Н-бензофуран-5-карбоксамид
164		505,3	(2R,4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1R,2R)-2-гидрокси-2-метилиндан-1-ил]-2-метилхроман-6-карбоксамид
165		505,1	(3S,4S)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1R,2R)-2-гидроксииндан-1-ил]-3-метокси-тетралин-6-карбоксамид
166		505,3	(2S,3S)-3-[(4R)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]-2-метилиндан-5-карбоксамид
167		505,3	(2R,3S)-3-[(4R)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]-2-метилиндан-5-карбоксамид
168		505,3	(2R,3R)-3-[(4R)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]-2-метилиндан-5-карбоксамид
169		505,3	(2S,3R)-3-[(4R)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]-2-метилиндан-5-карбоксамид

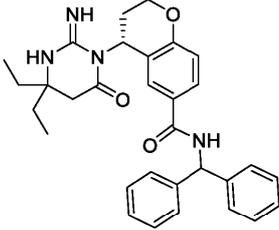
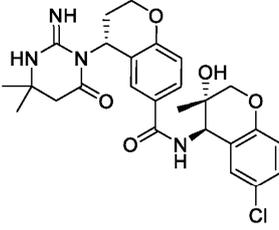
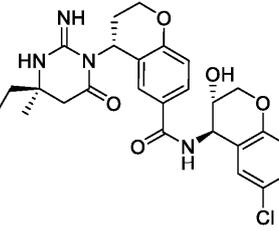
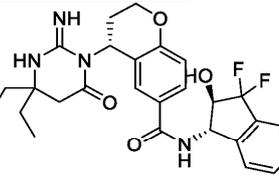
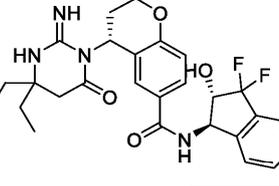
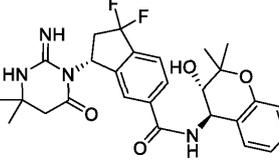
170		505,3	(1S,3S)-3-[(4R)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]-1-метилиндан-5-карбоксамид
171		505,3	(1R,3R)-3-[(4R)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]-1-метилиндан-5-карбоксамид
172		507,3	(4R)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2,3-триметилхроман-4-ил]-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)хроман-6-карбоксамид
173		507,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(3S,4R)-3-метоксихроман-4-ил]хроман-6-карбоксамид
174		507,1	(3S,4R)-4-[(4R)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]-N-[(1R,2R)-2-гидроксииндан-1-ил]-3-(метоксиметил)хроман-6-карбоксамид
175		507,3	N-[(1R,2R)-2-гидроксииндан-1-ил]-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-2-(метоксиметил)-2-метилхроман-6-карбоксамид

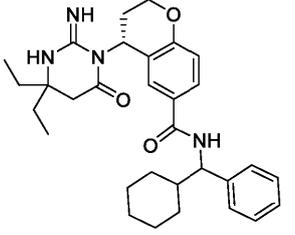
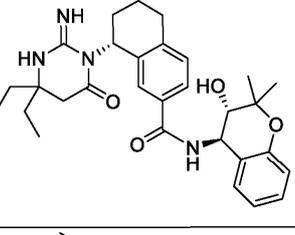
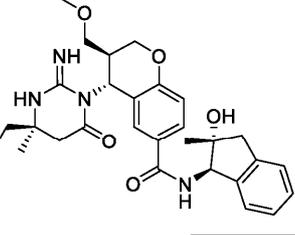
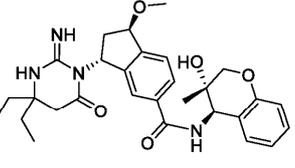
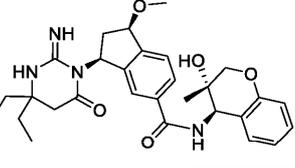
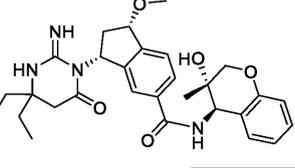
176A		507,2	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[2-(гидроксиметил)-2-метил-3Н-бензофуран-3-ил]хроман-6-карбоксамид
176B		507,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[2-(гидроксиметил)-2-метил-3Н-бензофуран-3-ил]хроман-6-карбоксамид
176C		507,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[2-(гидроксиметил)-2-метил-3Н-бензофуран-3-ил]хроман-6-карбоксамид
176D		507,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[2-(гидроксиметил)-2-метил-3Н-бензофуран-3-ил]хроман-6-карбоксамид
177		507,3	N-[(4S)-2,2-диметилхроман-4-ил]-4-[(4S)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]-3-гидроксихроман-6-карбоксамид
178A		507,3	3-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1R,2R)-2-гидроксииндан-1-ил]-2-(гидроксиметил)-2-метил-3Н-бензофуран-5-карбоксамид

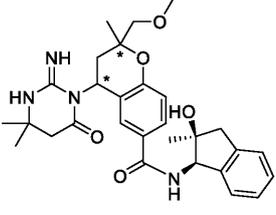
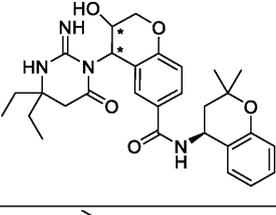
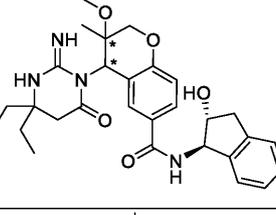
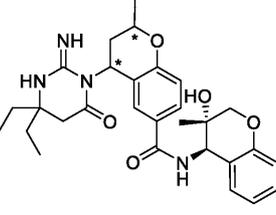
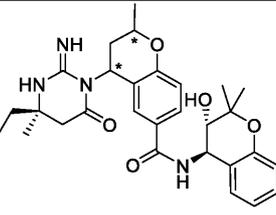
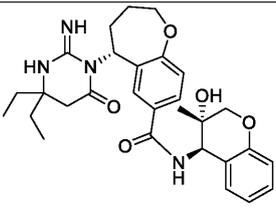
178B		507,3	3-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1R,2R)-2-гидроксииндан-1-ил]-2-(гидроксиметил)-2-метил-3H-бензофуран-5-карбоксамид
179		507,3	4-[(4R)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]-N-[(1R,2R)-2-гидрокси-2-метилиндан-1-ил]-3-метоксихроман-6-карбоксамид
180		507,3	4-[(4R)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]-N-[(1R,2R)-2-гидроксииндан-1-ил]-3-метокси-3-метилхроман-6-карбоксамид
181A		507,3	4-[(4R)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил]-2-метилхроман-6-карбоксамид
181B		507,3	4-[(4R)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил]-2-метилхроман-6-карбоксамид
182		507,3	(3S)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]-3-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-2,2-диметил-3H-бензофуран-5-карбоксамид

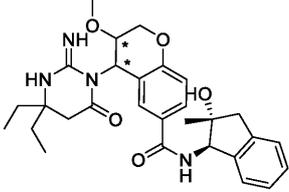
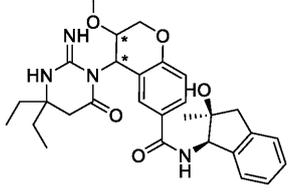
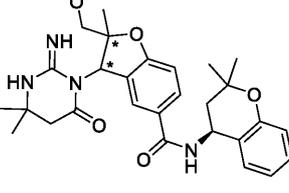
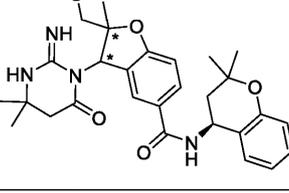
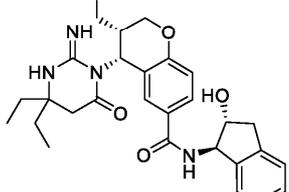
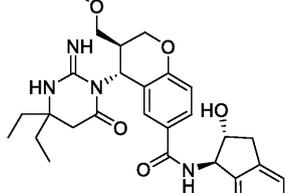
183		507,3	N-[(1R,2S)-2-гидрокси-2-метилиндан-1-ил]-3-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-2-(метоксиметил)-2-метил-3Н-бензофуран-5-карбоксамид
184		507,3	(4R)-N-[(3R,4S)-3-гидрокси-2,2,3-триметилхроман-4-ил]-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)хроман-6-карбоксамид
185		509,2	N-[(3R,4R)-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил]-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-3-метоксихроман-6-карбоксамид
186		509,2	N-[(3S,4R)-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил]-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-3-метоксихроман-6-карбоксамид
187		511,3	N-[(1R,2S)-2-гидрокси-2-метилиндан-1-ил]-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2Н-тиохромен-6-карбоксамид

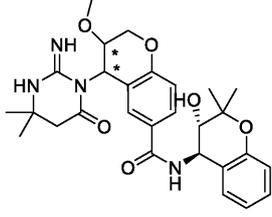
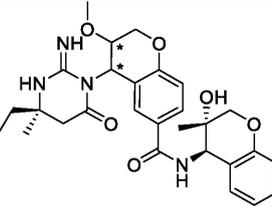
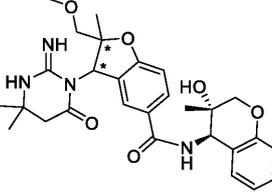
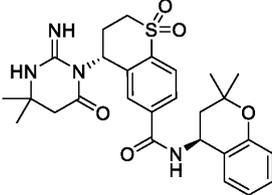
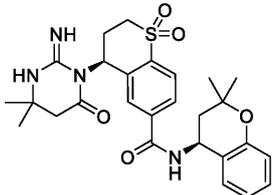
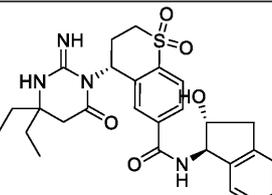
191		511,2	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(3S,4R)-6-фтор-3-гидроксихроман-4-ил]хроман-6-карбоксамид
192		511,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(3R,4S)-6-фтор-3-гидроксихроман-4-ил]хроман-6-карбоксамид
193A		511,3	(4R)-4-[(4R)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]-N-(5-фтор-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил)хроман-6-карбоксамид
193B		511,3	(4R)-4-[(4R)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]-N-(5-фтор-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил)хроман-6-карбоксамид
193C		511,3	(4R)-4-[(4R)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]-N-(5-фтор-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил)хроман-6-карбоксамид

194		511,3	(4R)-N-бензгидрил-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)хроман-6-карбоксамид
195		513,1	(4R)-N-[(3S,4R)-6-хлор-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил]-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)хроман-6-карбоксамид
196		513,2	(4R)-N-[(3S,4R)-6-хлор-3-гидроксихроман-4-ил]-4-[(4R)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]хроман-6-карбоксамид
197		513,2	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1S,2R)-3,3-дифтор-2-гидроксииндан-1-ил]хроман-6-карбоксамид
198		513,2	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1R,2S)-3,3-дифтор-2-гидроксииндан-1-ил]хроман-6-карбоксамид
199		513,3	(3R)-1,1-дифтор-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]-3-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)индан-5-карбоксамид

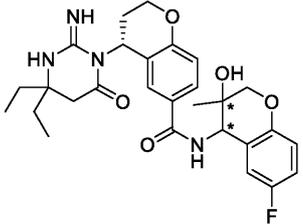
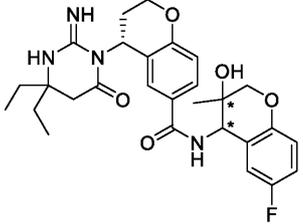
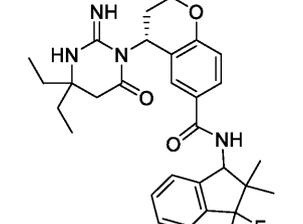
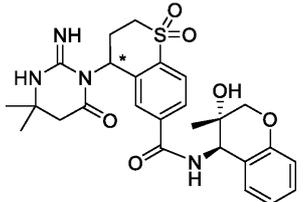
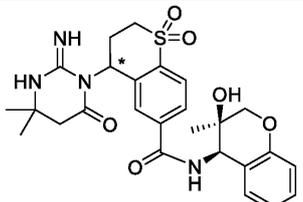
200		517,3	(4R)-N-[циклогексил(фенил)метил]-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)хроман-6-карбоксамид
201		519,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]тетралин-6-карбоксамид
202		521,2	(3S,4R)-4-[(4R)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]-N-[(1R,2R)-2-гидрокси-2-метилян-1-ил]-3-(метоксиметил)хроман-6-карбоксамид
203		521,3	(1R,3R)-3-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил]-1-метоксииндан-5-карбоксамид
204		521,3	(1R,3S)-3-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил]-1-метоксииндан-5-карбоксамид
205		521,3	(1S,3R)-3-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил]-1-метоксииндан-5-карбоксамид

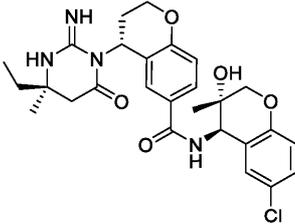
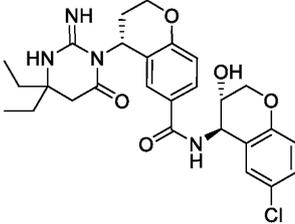
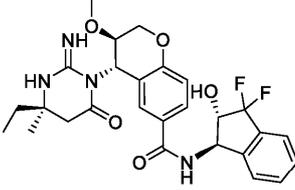
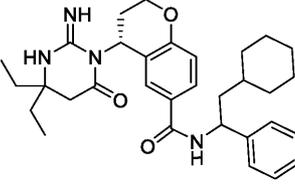
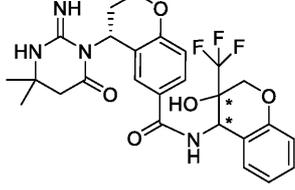
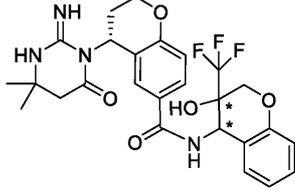
206		521,3	N-[(1R,2S)-2-гидрокси-2-метилхроман-1-ил]-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-2-(метоксиметил)-2-метилхроман-6-карбоксамид
207		521,2	4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(4S)-2,2-диметилхроман-4-ил]-3-гидроксихроман-6-карбоксамид
208		521,3	4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1R,2R)-2-гидроксииндан-1-ил]-3-метокси-3-метилхроман-6-карбоксамид
209		521,3	4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил]-2-метилхроман-6-карбоксамид
210		521,3	4-[(4R)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]-2-метилхроман-6-карбоксамид
211		521,2	(5R)-5-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-бензоксепин-7-карбоксамид

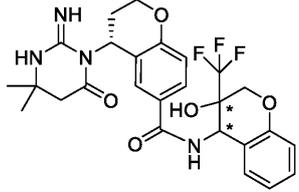
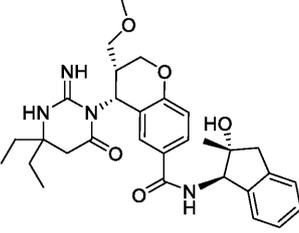
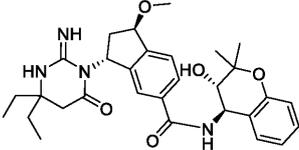
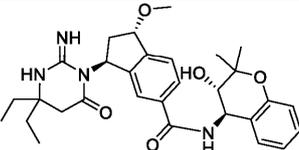
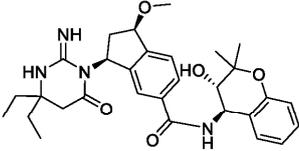
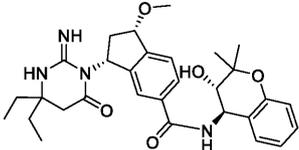
212		521,3	4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1R,2R)-2-гидрокси-2-метилиндан-1-ил]-3-метоксихроман-6-карбоксамид
213		521,3	4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1R,2S)-2-гидрокси-2-метилиндан-1-ил]-3-метоксихроман-6-карбоксамид
214A		521,3	N-[(4S)-2,2-диметилхроман-4-ил]-3-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-2-(метоксиметил)-2-метил-3H-бензофуран-5-карбоксамид
214B		521,3	N-[(4S)-2,2-диметилхроман-4-ил]-3-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-2-(метоксиметил)-2-метил-3H-бензофуран-5-карбоксамид
215		521,3	(3R,4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1R,2R)-2-гидроксииндан-1-ил]-3-(метоксиметил)хроман-6-карбоксамид
216		521,3	(3S,4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1R,2R)-2-гидроксииндан-1-ил]-3-(метоксиметил)хроман-6-карбоксамид

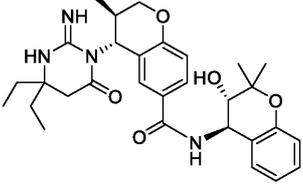
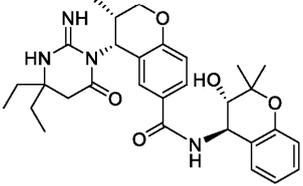
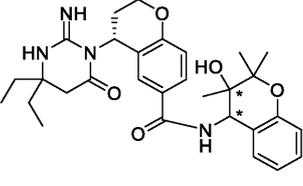
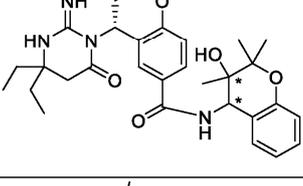
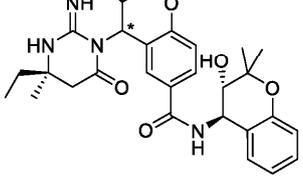
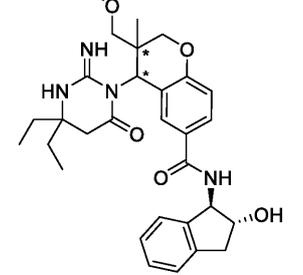
217		523,3	N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-3-метоксихроман-6-карбоксамид
218		523,2	4-[(4R)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил]-3-метоксихроман-6-карбоксамид
219		523,3	N-[(3S,4R)-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил]-3-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-2-(метоксиметил)-2-метил-3H-бензофуран-5-карбоксамид
220		525,2	(4R)-N-[(4S)-2,2-диметилхроман-4-ил]-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-тиохромен-6-карбоксамид
221		525,3	(4S)-N-[(4S)-2,2-диметилхроман-4-ил]-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-тиохромен-6-карбоксамид
222		525,2	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1R,2R)-2-гидроксииндан-1-ил]-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-тиохромен-6-карбоксамид

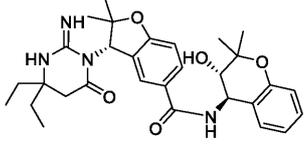
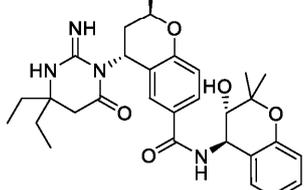
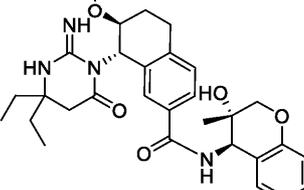
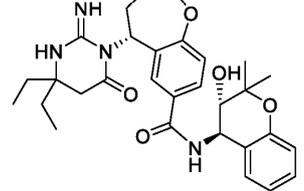
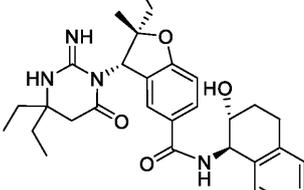
223		525,3	(4S)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1R,2R)-2-гидроксииндан-1-ил]-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-тиохромен-6-карбоксамид
224		525,3	(4R)-4-[(4R)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]-N-[(3S,4R)-6-фтор-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]хроман-6-карбоксамид
225		525,2	(4R)-4-[(4S)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]-N-[(3S,4R)-6-фтор-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]хроман-6-карбоксамид
226A		525,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-(6-фтор-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил)хроман-6-карбоксамид
226B		525,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-(6-фтор-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил)хроман-6-карбоксамид

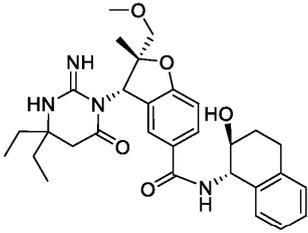
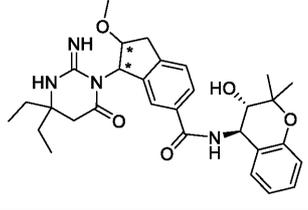
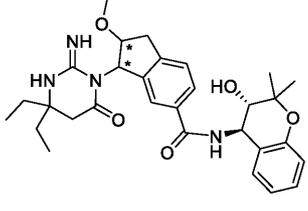
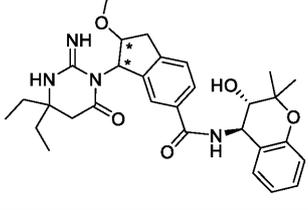
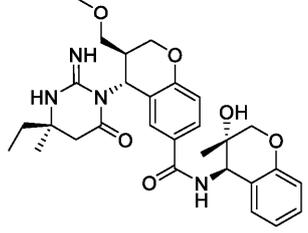
226C		525,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-(6-фтор-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил)хроман-6-карбоксамид
226D		525,1	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-(6-фтор-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил)хроман-6-карбоксамид
227		525,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-(3,3-дифтор-2,2-диметилиндан-1-ил)хроман-6-карбоксамид
228		527,2	N-[(3S,4R)-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил]-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-тиохромен-6-карбоксамид
229		527,2	N-[(3R,4R)-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил]-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-тиохромен-6-карбоксамид

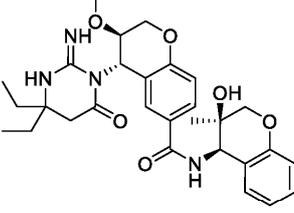
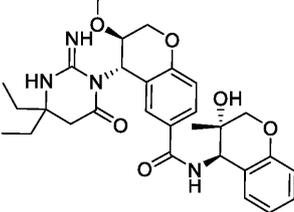
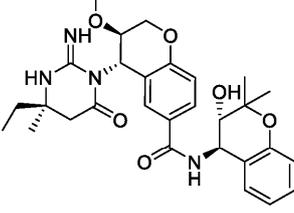
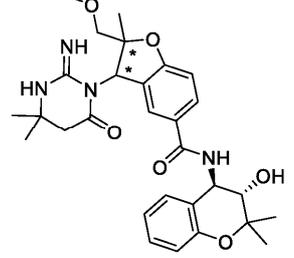
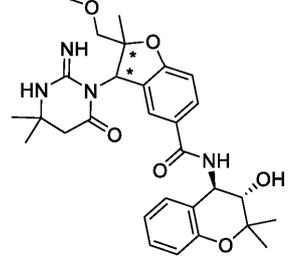
230		527,1	(4R)-N-[(3S,4R)-6-хлор-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил]-4-[(4R)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]хроман-6-карбоксамид
231		527,3	(4R)-N-[(3S,4R)-6-хлор-3-гидрокси-хроман-4-ил]-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)хроман-6-карбоксамид
232		529,3	(3R,4S)-N-[(1R,2S)-3,3-дифтор-2-гидроксииндан-1-ил]-4-[(4R)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]-3-метоксихроман-6-карбоксамид
233		531,3	(4R)-N-(2-циклогексил-1-фенил-этил)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)хроман-6-карбоксамид
234A		533,3	(4R)-N-[3-гидрокси-3-(трифторметил)хроман-4-ил]-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)хроман-6-карбоксамид
234B		533,2	(4R)-N-[3-гидрокси-3-(трифторметил)хроман-4-ил]-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)хроман-6-карбоксамид

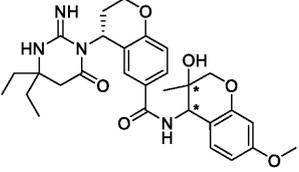
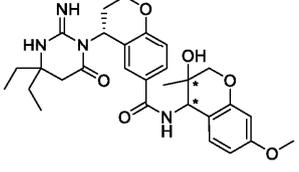
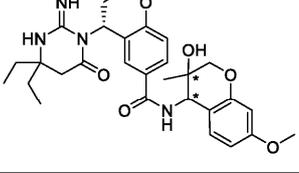
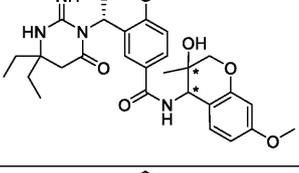
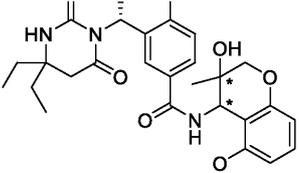
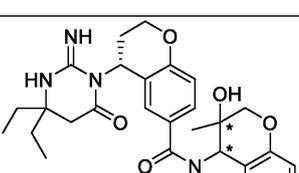
234С		533,2	(4R)-N-[3-гидрокси-3-(трифторметил)хроман-4-ил]-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)хроман-6-карбоксамид
235		535,1	(3R,4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1R,2R)-2-гидрокси-2-метилиндан-1-ил]-3-(метоксиметил)хроман-6-карбоксамид
236		535,3	(1R,3R)-3-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]-1-метоксииндан-5-карбоксамид
237		535,3	(1S,3S)-3-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]-1-метоксииндан-5-карбоксамид
238		535,4	(1R,3S)-3-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]-1-метоксииндан-5-карбоксамид
239		535,3	(1S,3R)-3-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]-1-метоксииндан-5-карбоксамид

240		535,4	(3R,4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]-3-метилхроман-6-карбоксамид
241		535,3	(3S,4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]-3-метилхроман-6-карбоксамид
242A		535,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-(3-гидрокси-2,2,3-триметилхроман-4-ил)хроман-6-карбоксамид
242B		535,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-(3-гидрокси-2,2,3-триметилхроман-4-ил)хроман-6-карбоксамид
243		535,3	4-[(4R)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]-3,3-диметилхроман-6-карбоксамид
244		535,3	4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1R,2R)-2-гидроксииндан-1-ил]-3-(метоксиметил)-3-метилхроман-6-карбоксамид

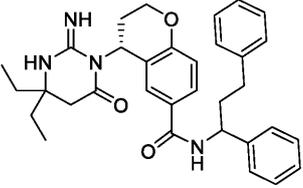
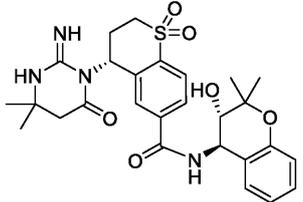
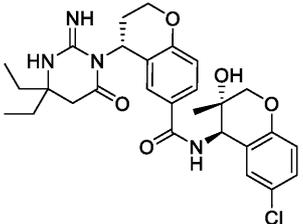
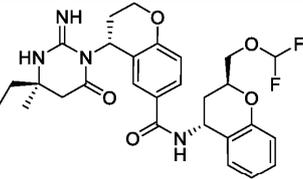
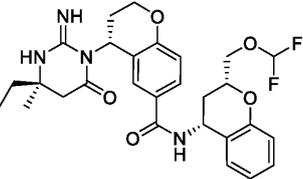
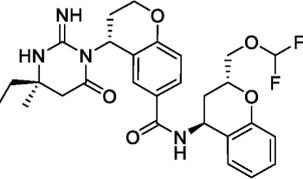
245		535,4	(3S)-3-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]-2,2-диметил-3H-бензофуран-5-карбоксамид
246		535,3	(2R,4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]-2-метилхроман-6-карбоксамид
247		535,1	(3S,4S)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил]-3-метокси-тетралин-6-карбоксамид
248		535,2	(5R)-5-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-бензоксепин-7-карбоксамид
249		535,3	(2R,3S)-3-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1R,2R)-2-гидрокситетралин-1-ил]-2-(метоксиметил)-2-метил-3H-бензофуран-5-карбоксамид

250		535,3	(2R,3S)-3-(4-(4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1S,2S)-2-гидрокситетралин-1-ил]-2-(метоксиметил)-2-метил-3H-бензофуран-5-карбоксамид
251A		535,3	3-(4-(4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]-2-метоксииндан-5-карбоксамид
251B		535,3	3-(4-(4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]-2-метоксииндан-5-карбоксамид
251C		535,4	3-(4-(4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]-2-метоксииндан-5-карбоксамид
252		537,2	(3S,4R)-4-[(4R)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил]-3-(метоксиметил)хроман-6-карбоксамид

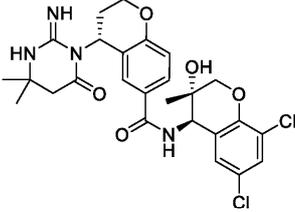
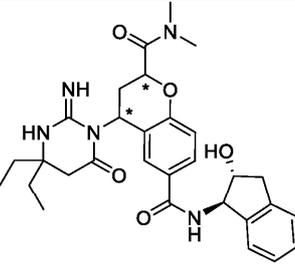
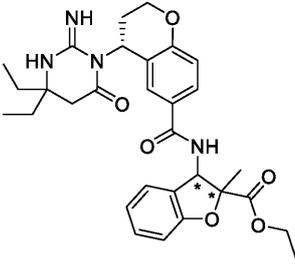
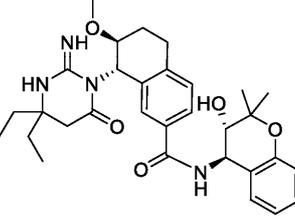
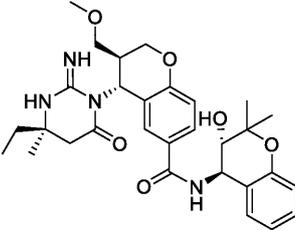
253		537,3	(3R,4S)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(3R,4R)-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил]-3-метоксихроман-6-карбоксамид
254		537,3	(3R,4S)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил]-3-метоксихроман-6-карбоксамид
255		537,2	(3R,4S)-4-[(4R)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]-3-метоксихроман-6-карбоксамид
256		537,2	N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]-3-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-2-(метоксиметил)-2-метил-3H-бензофуран-5-карбоксамид
257		537,3	N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]-3-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-2-(метоксиметил)-2-метил-3H-бензофуран-5-карбоксамид

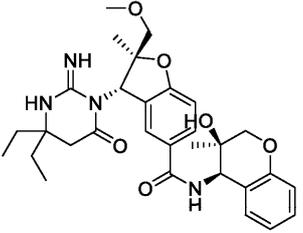
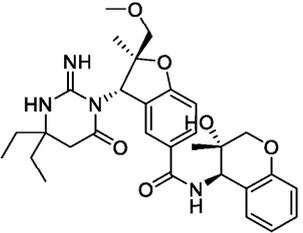
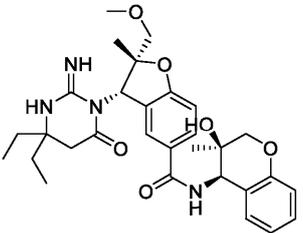
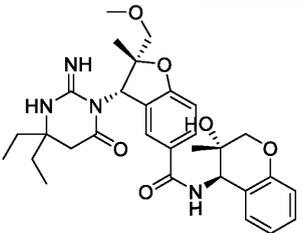
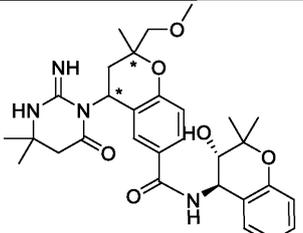
258A		537,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-(3-гидрокси-7-метокси-3-метилхроман-4-ил)хроман-6-карбоксамид
258B		537,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-(3-гидрокси-7-метокси-3-метилхроман-4-ил)хроман-6-карбоксамид
258C		537,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-(3-гидрокси-7-метокси-3-метилхроман-4-ил)хроман-6-карбоксамид
258D		537,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-(3-гидрокси-7-метокси-3-метилхроман-4-ил)хроман-6-карбоксамид
259A		537,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-(3-гидрокси-5-метокси-3-метилхроман-4-ил)хроман-6-карбоксамид
259B		537,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-(3-гидрокси-5-метокси-3-метилхроман-4-ил)хроман-6-карбоксамид

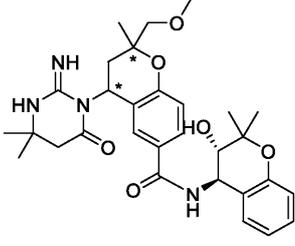
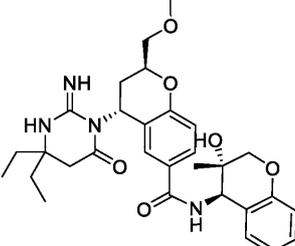
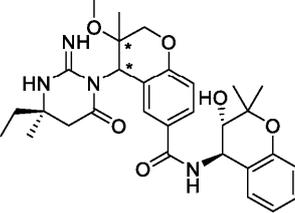
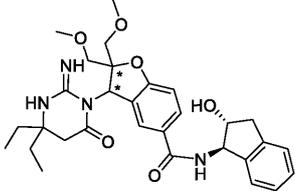
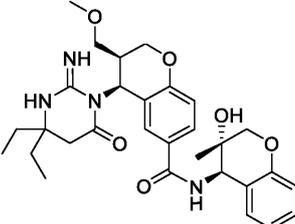
259C		537,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-(3-гидрокси-5-метокси-3-метилхроман-4-ил)хроман-6-карбоксамид
259D		537,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-(3-гидрокси-5-метокси-3-метилхроман-4-ил)хроман-6-карбоксамид
260		539,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1R,2R)-2-гидрокси-2-метилиндан-1-ил]-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-тиохромен-6-карбоксамид
261		539,3	(4S)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1R,2R)-2-гидрокси-2-метилиндан-1-ил]-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-тиохромен-6-карбоксамид
262		539,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1R,2S)-2-гидрокси-2-метилиндан-1-ил]-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-тиохромен-6-карбоксамид
263		539,3	(4S)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1R,2S)-2-гидрокси-2-метилиндан-1-ил]-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-тиохромен-6-карбоксамид

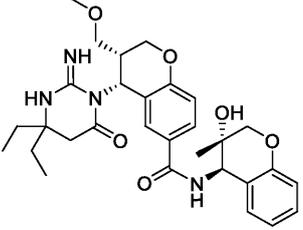
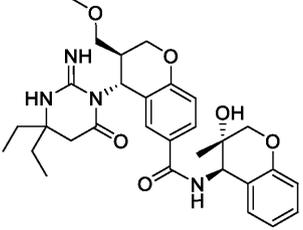
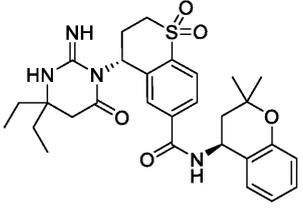
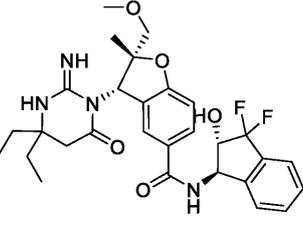
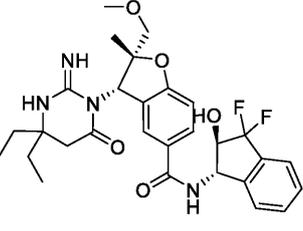
264		539,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-(1,3-дифенилпропил)хроман-6-карбоксамид
265		541,3	(4R)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-тиохромен-6-карбоксамид
266		541,2	(4R)-N-[(3S,4R)-6-хлор-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил]-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)хроман-6-карбоксамид
267		543,3	(4R)-N-[(2S,4R)-2-(дифторметоксиметил)хроман-4-ил]-4-[(4R)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]хроман-6-карбоксамид
268		543,3	(4R)-N-[(2R,4R)-2-(дифторметоксиметил)хроман-4-ил]-4-[(4R)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]хроман-6-карбоксамид
269		543,3	(4R)-N-[(2R,4S)-2-(дифторметоксиметил)хроман-4-ил]-4-[(4R)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]хроман-6-карбоксамид

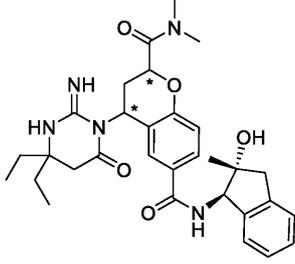
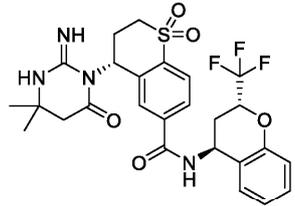
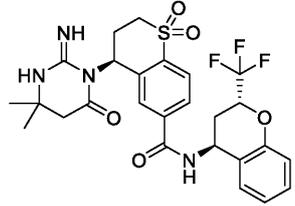
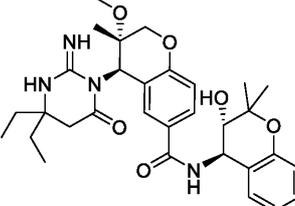
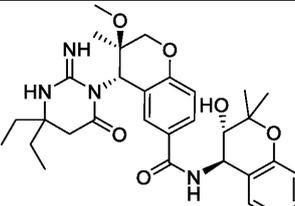
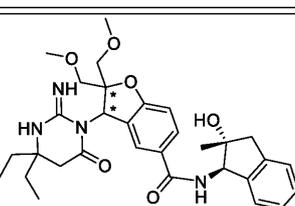
270		543,3	(4R)-N-[(2S,4S)-2-(дифторметоксиметил)хроман-4-ил]-4-[(4R)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]хроман-6-карбоксамид
271		544,3	(4R)-N-[2-амино-5-(трифторметил)индан-1-ил]-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)хроман-6-карбоксамид
272A		545,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[2-гидрокси-2-(трифторметил)индан-1-ил]хроман-6-карбоксамид
272B		545,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[2-гидрокси-2-(трифторметил)индан-1-ил]хроман-6-карбоксамид
272C		545,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[2-гидрокси-2-(трифторметил)индан-1-ил]хроман-6-карбоксамид
272D		545,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[2-гидрокси-2-(трифторметил)индан-1-ил]хроман-6-карбоксамид

273		547,1	(4R)-N-[(3S,4R)-6,8-дихлоро-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил]-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)хроман-6-карбоксамид
274		548,3	4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N6-[(1R,2R)-2-гидроксииндан-1-ил]-N2,N2-диметилхроман-2,6-дикарбоксамид
275		549,4	этил-3-[[[(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)хроман-6-карбонил]амино]-2-метил-3Н-бензофуран-2-карбоксилат
276		549,2	(3S,4S)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]-3-метокси-тетралин-6-карбоксамид
277		551,1	(3S,4R)-4-[(4R)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]-3-(метоксиметил)хроман-6-карбоксамид

278		551,3	(2S,3S)-3-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(3R,4R)-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил]-2-(метоксиметил)-2-метил-3Н-бензофуран-5-карбоксамид
279		551,3	(2S,3S)-3-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил]-2-(метоксиметил)-2-метил-3Н-бензофуран-5-карбоксамид
280		551,3	(2R,3S)-3-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(3R,4R)-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил]-2-(метоксиметил)-2-метил-3Н-бензофуран-5-карбоксамид
281		551,3	(2R,3S)-3-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил]-2-(метоксиметил)-2-метил-3Н-бензофуран-5-карбоксамид
282A		551,3	N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-2-(метоксиметил)-2-метилхроман-6-карбоксамид

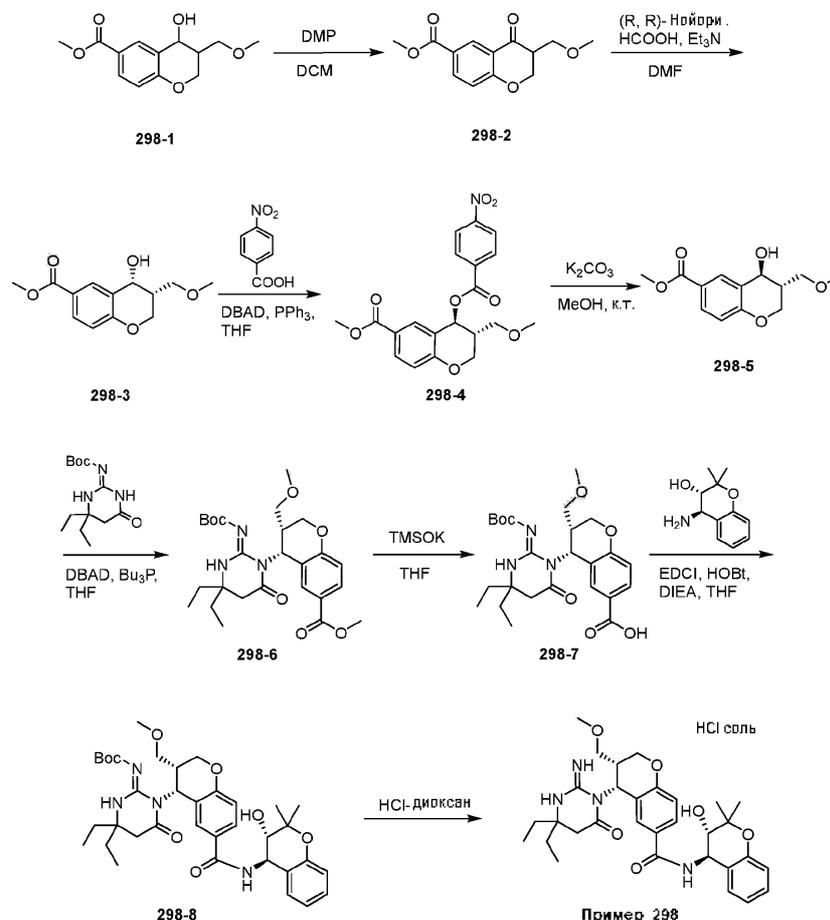
282B		551,1	N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-2-(метоксиметил)-2-метилхроман-6-карбоксамид
283		551,2	(2S,4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил]-2-(метоксиметил)хроман-6-карбоксамид
284		551,1	4-[(4R)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]-3-метокси-3-метилхроман-6-карбоксамид
285		551,3	3-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1R,2R)-2-гидроксииндан-1-ил]-2,2-бис(метоксиметил)-3Н-бензофуран-5-карбоксамид
286		551,3	(3S,4S)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил]-3-(метоксиметил)хроман-6-карбоксамид

287		551,3	(3R,4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил]-3-(метоксиметил)хроман-6-карбоксамид
288		551,4	(3S,4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил]-3-(метоксиметил)хроман-6-карбоксамид
289		553,3	(4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(4S)-2,2-диметилхроман-4-ил]-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-тиохромен-6-карбоксамид
290		557,3	(2R,3S)-3-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1R,2S)-3,3-дифтор-2-гидроксииндан-1-ил]-2-(метоксиметил)-2-метил-3H-бензофуран-5-карбоксамид
291		557,2	(2R,3S)-3-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1S,2R)-3,3-дифтор-2-гидроксииндан-1-ил]-2-(метоксиметил)-2-метил-3H-бензофуран-5-карбоксамид

292		562,4	4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N6-[(1R,2R)-2-гидрокси-2-метилиндан-1-ил]-N2,N2-диметилхроман-2,6-дикарбоксамид
293		565,2	(4R)-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-1,1-диоксо-N-[(2R,4S)-2-(трифторметил)хроман-4-ил]-3,4-дигидро-2H-тиохромен-6-карбоксамид
294		565,2	(4S)-4-(2-имино-4,4-диметил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-1,1-диоксо-N-[(2R,4S)-2-(трифторметил)хроман-4-ил]-3,4-дигидро-2H-тиохромен-6-карбоксамид
295		565,3	(3S,4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]-3-метокси-3-метилхроман-6-карбоксамид
296		565,3	(3R,4S)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]-3-метокси-3-метилхроман-6-карбоксамид
297		565,3	3-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(1R,2R)-2-гидрокси-2-метилиндан-1-ил]-2,2-бис(метоксиметил)-3H-бензофуран-5-карбоксамид

Пример 298.

(3R,4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил)-3-(метоксиметил)хроман-6-карбоксамид



Стадия А: метил-3-(метоксиметил)-4-оксохроман-6-карбоксилат 298-2.

К раствору метил-4-гидрокси-3-(метоксиметил)хроман-6-карбоксилата 298-1 (60 г, 238 ммоль) в CH_2Cl_2 (1500 мл) в атмосфере азота добавляли DMP (121 г, 285 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали, затем концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир/ EtOAc = 100:0-10:1) с получением продукта, метил-3-(метоксиметил)-4-оксохроман-6-карбоксилата 298-2.

MS (ESI) m/z 251,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,57 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,13 (д, $J=2,4$, 8,4 Гц, 1H), 7,02 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,70 (дд, $J=5,2$, 11,2 Гц, 1H), 4,47 (дд, $J=5,6$, 11,6 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,76-3,84 (м, 1H), 3,65-3,75 (м, 1H), 3,37 (с, 3H), 3,06-3,07 (м, 1H).

Стадия В: метил-(3R,4R)-4-гидрокси-3-(метоксиметил)хроман-6-карбоксилат 298-3.

Раствор муравьиной кислоты (26,7 мл, 707 ммоль) и триэтиламина (197 мл, 1415 ммоль) в DMF (200 мл) перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли метил-3-(метоксиметил)-4-оксохроман-6-карбоксилат 298-2 (59 г, 236 ммоль) в DMF (200 мл) и $\text{RuCl}(\text{пара-цимол})[(\text{R,R})\text{-Ts-DPEN}]$ ($\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{RuS}$) (4,50 г, 7,07 ммоль), и перемешивали в течение 12 ч при 25°C в атмосфере N_2 . Смесь разбавляли водой (600 мл), экстрагировали EtOAc (600 мл \times 3). Органические слои промывали водой (1200 мл) и соевым раствором (800 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка Agela® с силикагелем CS (330 г), элюент = градиент 20% этилацетат/петролейный эфир 100 мл/мин) с получением метил-(3R,4R)-4-гидрокси-3-(метоксиметил)хроман-6-карбоксилата 298-3.

MS (ESI) m/z 235,2 ($\text{M}-18+\text{H}^+$).

^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 8,05 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,89 (дд, $J=2,0$, 8,5 Гц, 1H), 6,87 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,86 (т, $J=3,5$ Гц, 1H), 4,20-4,29 (м, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,66-3,73 (м, 1H), 3,56-3,65 (м, 1H), 3,39 (с, 3H), 2,80 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 2,32-2,47 (м, 1H).

Стадия С: (3R,4S)-3-(метоксиметил)-4-((4-нитробензоил)окси)хроман-6-карбоксилат 298-4.

К раствору метил-(3R,4R)-4-гидрокси-3-(метоксиметил)хроман-6-карбоксилата 298-3 (56 г, 222 ммоль) в THF (600 мл) при 0°C в атмосфере N_2 добавляли 4-нитробензойную кислоту (37,1 г, 222 ммоль),

трифенилфосфан (116 г, 444 ммоль) и ди-трет-бутил-азодикарбоксилат (102 г, 444 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч. Растворитель выпаривали в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка с силикагелем SepaFlash® (330 г), элюент = градиент 24% EtOAc/петролейный эфир 100 мл/мин) с получением метил-(3R,4S)-3-(метоксиметил)-4-((4-нитробензоил)окси)хроман-6-карбоксилата 298-4.

Стадия D: метил-(3R,4S)-4-гидрокси-3-(метоксиметил)хроман-6-карбоксилат 298-5.

К раствору метил-(3R,4S)-3-(метоксиметил)-4-((4-нитробензоил)окси)хроман-6-карбоксилата 298-4 (86,5 г, 216 ммоль) в MeOH (500 мл) и CH₂Cl₂ (300 мл) при 25°C в атмосфере N₂ добавляли K₂CO₃ (59,6 г, 431 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой (600 мл), экстрагировали DCM (800 мл × 3), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Растворитель выпаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка с силикагелем SepaFlash® (330 г), элюент = градиент 30% EtOAc/петролейный эфир 100 мл/мин) с получением метил-(3R,4S)-4-гидрокси-3-(метоксиметил)хроман-6-карбоксилата 298-5.

MS (ESI) m/z 253,1 (M+H⁺).

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,12 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=2,5, 8,5 Гц, 1H), 6,83-6,89 (м, 1H), 4,69-4,75 (м, 1H), 4,33 (дд, J=3,0, 11,0 Гц, 1H), 4,09-4,13 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,44-3,50 (м, 1H), 3,39-3,43 (м, 1H), 3,37 (с, 3H), 2,68 (д, J=5,0 Гц, 1H), 2,31-2,33 (м, 1H).

Стадия E: метил-(3R,4R)-4-((E)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4,4-диэтил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-(метоксиметил)хроман-6-карбоксилат 298-6.

К раствору метил-(3R,4S)-4-гидрокси-3-(метоксиметил)хроман-6-карбоксилата 298-5 (35 г, 139 ммоль), трет-бутил-(E)-(4,4-диэтил-6-оксотетрагидропиримидин-2(1H)-илиден)карбамата (37,4 г, 139 ммоль) и Вu₃P (56,1 г, 277 ммоль) в THF (500 мл) при 0°C в атмосфере N₂ добавляли ди-трет-бутил-азодикарбоксилат (63,9 г, 277 ммоль). Затем, смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Смесь концентрировали в условиях вакуума и очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc = 50:1-5:1) с получением неочищенного продукта, который растворяли в петролейном эфире (800 мл), перемешивали и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением продукта, метил-(3R,4R)-4-((E)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4,4-диэтил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-(метоксиметил)хроман-6-карбоксилата 298-6.

MS (ESI) m/z 504,5 (M+H⁺).

¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,76-7,85 (м, 1H), 7,68 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,87 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,48 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,44-4,57 (м, 1H), 4,31-4,32 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,57-3,58 (м, 1H), 3,47-3,48 (м, 1H), 3,27 (с, 3H), 2,66-2,78 (м, 1H), 2,41-2,53 (м, 2H), 1,63-1,71 (м, 4H), 1,47 (с, 9H), 0,93-0,96 (м, 6H).

Стадия F: (3R,4R)-4-((E)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4,4-диэтил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-(метоксиметил)хроман-6-карбоновая кислота 298-7.

К раствору метил-(3R,4R)-4-((E)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4,4-диэтил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-(метоксиметил)хроман-6-карбоксилата 298-6 (23 г, 36,5 ммоль) в THF (400 мл) при 0°C в атмосфере N₂ добавляли триметилсиланолат калия (28,1 г, 219 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. (3R,4R)-4-((E)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4,4-диэтил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-(метоксиметил)хроман-6-карбоновую кислоту 298-7 в THF использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS (ESI) m/z: 490,3 (M+H⁺).

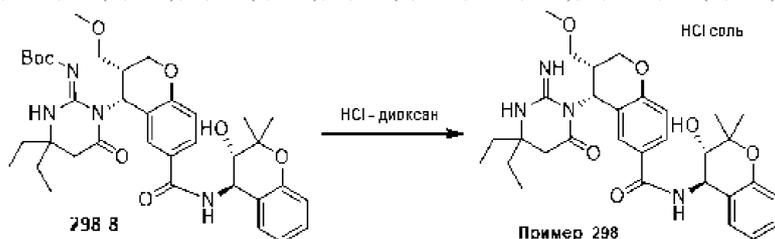
Стадия G: трет-бутил-((E)-4,4-диэтил-1-((3R,4R)-6-(((3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил)карбамоил)-3-(метоксиметил)хроман-4-ил)-6-оксотетрагидропиримидин-2(1H)-илиден)карбамат 298-8.

К раствору (3R,4R)-4-((E)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4,4-диэтил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-(метоксиметил)хроман-6-карбоновой кислоты 298-7 (17,5 г, 35,7 ммоль), EDCI (20,56 г, 107 ммоль), HOBt (7,25 г, 53,6 ммоль) и (3S,4R)-4-амино-2,2-диметилхроман-3-ола (7 г, 36,2 ммоль) в THF (600 мл) добавляли DIEA (31,2 мл, 179 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь гасили добавлением воды (400 мл) и экстрагировали EtOAc (500 мл × 3). Органические слои промывали солевым раствором (600 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка с силикагелем SepaFlash® (330 г), элюент = градиент 40% EtOAc/петролейный эфир 100 мл/мин) с получением трет-бутил-((E)-4,4-диэтил-1-((3R,4R)-6-(((3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил)карбамоил)-3-(метоксиметил)хроман-4-ил)-6-оксотетрагидропиримидин-2(1H)-илиден)карбамата 298-8.

MS (ESI) m/z 665,4 (M+H⁺).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,17 (с, 1H), 7,61 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,45-7,47 (м, 1H), 7,27-7,30 (м, 1H), 7,15-7,25 (м, 1H), 6,96 (т, J=7,34 Гц, 1H), 6,52 (ушир. д, J=6,8 Гц, 1H), 6,34 (ушир. д, J=7,2 Гц, 1H), 5,17 (ушир. т, J=8,0 Гц, 1H), 4,76 (ушир. д, J=1,6 Гц, 1H), 4,50 (т, J=10,4 Гц, 1H), 4,32 (ушир. дд, J=4,0, 10,6 Гц, 1H), 3,69-3,78 (м, 1H), 3,58 (дд, J=4,8, 9,6 Гц, 1H), 3,44-3,53 (м, 1H), 3,27 (с, 3H), 2,69-2,78 (м, 1H),

2,43-2,55 (м, 2H), 1,63-1,69 (м, 4H), 1,53 (с, 9H), 1,29 (д, J=5,2 Гц, 6H), 0,89-1,00 (м, 6H).



Стадия Н: (3R,4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил)-3-(метоксиметил)хроман-6-карбоксамид (пример 298).

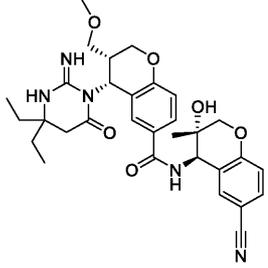
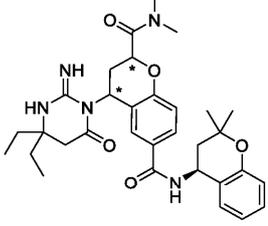
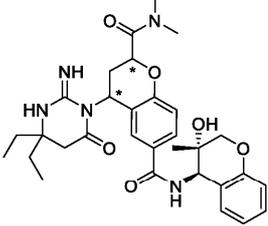
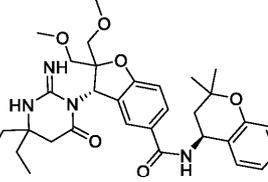
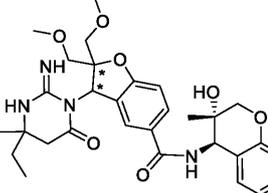
Раствор трет-бутил-((E)-4,4-диэтил-1-((3R,4R)-6-(((3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил)карбамоил)-3-(метоксиметил)хроман-4-ил)-6-оксо-тетрагидропиримидин-2(1H)-илиден)карбамата 298-8 (16,8 г, 25,3 ммоль) в 4 н. HCl в диоксане (500 мл) перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали остаток методом препаративной HPLC (аппарат L-Y; Способ: колонка YMC Exphere C18 250 × 50 мм × 10 мкм; Условия: вода (0,05% HCl)-ACN старт В 10 финиш В 50; время градиента (мин) 20; время удерживания 100% В (мин) 3; скорость потока (мл/мин) 120; введение 9) с получением продукта, (3R,4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-((3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил)-3-(метоксиметил)хроман-6-карбоксамид (пример 298).

MS (ESI) m/z 565,2 (M+H⁺).

¹H-ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,55 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=2,0, 9,0 Гц, 1H), 7,74 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,10-7,16 (м, 2H), 6,91 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,83-6,88 (м, 1H), 6,76 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 5,39 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,20-5,28 (м, 1H), 4,29-4,38 (м, 1H), 4,24-4,25 (м, 1H), 3,78 (д, J=10,0 Гц, 1H), 3,58-3,60 (м, 1H), 3,47-3,53 (м, 1H), 3,40 (с, 3H), 2,88-2,96 (м, 1H), 2,83 (д, J=16,0 Гц, 1H), 2,63 (д, J=16,0 Гц, 1H), 1,56-1,77 (м, 4H), 1,48 (с, 3H), 1,27 (с, 3H), 0,97 (т, J=8,0 Гц, 3H), 0,92 (т, J=7,5 Гц, 3H).

Таблица 4

Пример	Структура	LC/MS (M+1) ⁺	Название
299		565,3	(3S,4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]-3-(метоксиметил)хроман-6-карбоксамид
300		573,3	(2S,4R)-2-(дифторметоксиметил)-4-[(4R)-4-этил-2-имино-4-метил-6-оксогексагидропиримидин-1-ил]-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил]хроман-6-карбоксамид

301		576,2	(3R,4R)-N-[(3S,4R)-6-циано-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил]-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-3-(метоксиметил)хроман-6-карбоксамид
302		576,4	4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N6-[(4S)-2,2-диметилхроман-4-ил]-N2,N2-диметилхроман-2,6-дикарбоксамид
303		578,3	4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N6-[(3S,4R)-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил]-N2,N2-диметилхроман-2,6-дикарбоксамид
304		579,3	(3S)-3-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(4S)-2,2-диметилхроман-4-ил]-2,2-бис(метоксиметил)-3Н-бензофуран-5-карбоксамид
305		581,3	3-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-3-метилхроман-4-ил]-2,2-бис(метоксиметил)-3Н-бензофуран-5-карбоксамид

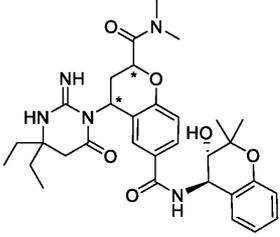
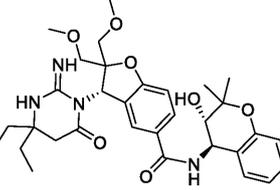
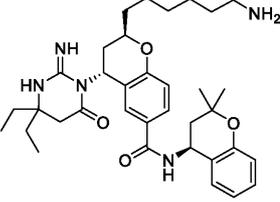
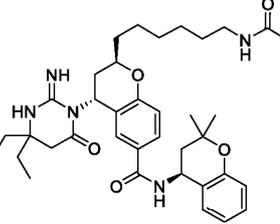
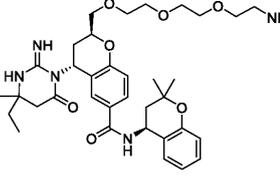
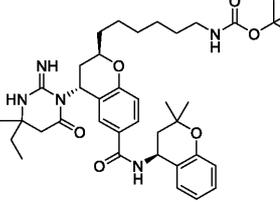
306		592,4	4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N6-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]-N2,N2-диметилхроман-2,6-дикарбоксамид
307		595,3	(3S)-3-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(3S,4R)-3-гидрокси-2,2-диметилхроман-4-ил]-2,2-бис(метоксиметил)-3H-бензофуран-5-карбоксамид
308		604,4	(2R,4R)-2-(6-аминогексил)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(4S)-2,2-диметилхроман-4-ил]хроман-6-карбоксамид
309		646,3	(2R,4R)-2-(6-ацетидамогексил)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(4S)-2,2-диметилхроман-4-ил]хроман-6-карбоксамид
310		666,5	(2S,4R)-2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этоксиметил]-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-N-[(4S)-2,2-диметилхроман-4-ил]хроман-6-карбоксамид
311		704,5	<i>трет</i> -бутил-N-[6-[(2R,4R)-4-(4,4-диэтил-2-имино-6-оксогексагидропиримидин-1-ил)-6-[[[(4S)-2,2-диметилхроман-4-ил]карбамоил]хроман-2-ил]гексил]карбамаг

Таблица 5

Пример	ЕС₅₀ (нМ)	Пример	ЕС₅₀ (нМ)
1A	0,5	153	11,5
1B	163	154	0,7
2A	0,5	155	82,5
2B	73	156	1,1
3A	2,2	157	19,9
4A	87	158	0,9
5A	5,9	159	0,5
6A	1,1	160	8,3
6B	8,8	161	0,8
7A	0,4	162	7,5
7B	19	163	8,4
8A	10	164	2,4
8B	22	165	3,4
8C	120	166	154
8D	86	167	250
9A	0,9	168	0,4
9B	170	169	0,3
10A	0,5	170	184
11A	0,9	171	0,7
11B	84	172	0,9
12A	1,1	173	2,8
13A	0,8	174	1,9
13B	54	175	31,0
14A	1	176A	29,2
15A	0,3	176B	7,8
16A	0,6	176C	2,4
16B	95	176D	114
17A	2,7	177	66,9

18A	0,8	178A	108
19A	0,3	178B	2,2
20A	0,8	179	65,4
21A	0,8	180	65,4
22A	0,7	181A	189
23A	5	181B	7,9
24A	9,3	182	6,1
25A	0,5	183	71,4
25B	59,8	184	105
26A	1,3	185	50,3
26B	180	186	70,0
27A	1,3	187	66,7
28A	1,8	188	203
29A	1	189	1,0
29B	39,7	190A	261
30A	0,8	190B	2,6
31A	22	190C	4,9
31B	1	191	2,6
32A	7,9	192	232
32B	290	193A	96,4
33A	28,3	193B	0,8
34A	1,2	193C	19,5
35A	2,4	194	0,9
36A	8,9	195	3,5
36B	2,2	196	8,6
37A	74,4	197	125
38A	2,8	198	11,3
39A	29,9	199	1,1
40A	69,5	200	2,9
41A	2,8	201	1,4
42A	1,0	202	0,8
42B	3,2	203	5,9
43A	8,1	204	247

43B	21	205	2,1
44A	1,5	206	66,0
44B	2,8	207	22,0
45A	2,6	208	3,7
46A	130	209	7,9
47A	4,7	210	195
48A	37,5	211	8,9
49A	49	212	6,5
50A	3,7	213	9,0
51A	22,5	214A	8,2
52A	14,4	214B	260
53A	0,3	215	4,2
54A	190	216	2,7
54B	160	217	4,9
55A	24,5	218	64
55B	83,1	219	208
56A	26,9	220	2,9
57A	18,3	221	190
58A	250	222	15,6
58B	3,8	223	300
59A	210	224	0,3
59B	1,6	225	0,8
60A	1,3	226A	2,6
60B	1,7	226B	69,0
61A	8,4	226C	273
62A	1,2	226D	1,0
63A	220	227	1,3
64A	12	228	282
64B	0,9	229	59,3
64C	64	230	2,7
64D	42	231	7,4
65A	68	232	21,8
65B	2,6	233	7,9

65C	26	234A	22,5
66A	76	234B	3,9
67A	170	234C	43,2
67B	0,8	235	0,7
68A	1,0	236	0,9
69A	2,6	237	240
70A	9,3	238	47,8
71A	3,5	239	0,9
72A	0,5	240	0,6
73A	0,3	241	0,4
73B	1,7	242A	0,6
74A	0,3	242B	10,5
74B	6,5	243	6,1
75A	0,4	244	7,8
75B	9,5	245	0,8
76A	8,5	246	2,0
76B	1,1	247	4,5
77A	57,1	248	0,8
77B	21,4	249	1,1
78	8,9	250	219
79	9,6	251A	0,4
80	18,0	251B	1,5
81	6,6	251C	84,4
82	15,5	252	2,1
83	20,0	253	4,3
84	0,9	254	3,4
85	10,7	255	3,3
86	87,8	256	8,9
87	105	257	189
88	3,4	258A	85,9
89	43,5	258B	2,4
90	26,8	258C	226
91	45,2	258D	6,7

92	97,2	259A	5,5
93	190	259B	24,2
94	1,9	259C	3,6
95	8,8	259D	10,6
96	6,5	260	8,2
97	19,0	261	133
98	1,5	262	7,4
99	4,2	263	74,8
100	5,3	264	3,3
101	46,7	265	31,1
102	14,0	266	2,6
103	6,1	267	24,0
104	5,0	268	25,0
105	8,8	269	2,9
106	6,6	270	1,8
107	222	271	182
108	74,3	272A	62,5
109	14,0	272B	14,3
110	60,0	272C	0,9
111	90,0	272D	2,3
112	11,4	273	7,8
113	16,4	274	98,5
114	1,8	275	25,7
115	3,6	276	0,6
116	210	277	0,4
117	2,5	278	12,2
118	0,9	279	31,4
119	2,8	28	0,4
120	0,8	281	1,1
121	0,6	282A	7,8
122	3,9	282B	40,5
123	2,8	283	2,6
124	57,5	284	8,5

125	2,1	285	35,5
126	14,3	286	240
127A	202	287	1,9
127B	222	288	1,8
128	2,8	289	0,6
129	3,5	290	0,3
130	2,1	291	240
131	2,0	292	49,7
132	1,6	293	2,8
133A	1,4	294	259
133B	17,0	295	100
134	8,8	296	0,3
135	0,9	297	241
136	1,3	298	0,5
137	239	299	0,8
138	0,9	300	3,8
139	180	301	1,8
140A	1,4	302	1,7
140B	1,7	303	50,8
141	8,4	304	5,6
142	98,5	305	75,8
143	178	306	27,4
144	194	307	3,2
145	40,8	308	40,5
146	35,5	309	3,2
147	160	310	211
148	2,7	311	2,4
149	1,1	312	53,9
150	49,0	313	260
151	5,4	314	7,3
152	7,7		

Пример 1 как ингибитор функции PMX и PMIX, тогда как C4 специфичен к PMX.

Для подтверждения того, что пример 1 блокирует функцию PMX в паразите *P. falciparum*, тестировали способность ингибировать расщепление известного для этой протеазы субстрата. SERA5 представляет собой белок массой 120 кДа, необходимый для выхода мерозонта и процессируемый субтилизин-подобной протеазой субтитлизин-1 (SUB 1) с высвобождением растворимого полипептида массой приблизительно 50 кДа (Pino, P., Caldelari, R., Mukherjee, B., Vahokoski, J., Klages, N., Maco, B., et al. (2017). A multistage antimalarial targets the plasmepsins IX and X essential for invasion and egress. *Science* 358, 522-528). Ингибитор протеазы E64, который предотвращает разрыв шизонта, но не влияет на процессинг SERA5, использовали в качестве отрицательного контроля (Salmon, B.L., Oksman, A. and Goldberg, D.E. (2001). Malaria parasite exit from the host erythrocyte: A two-step process requiring extraerythrocytic proteolysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 271-276). Однако, после инкубации с Примером 1 наблюдали накопление не подвергнутого процессингу SERA5 массой 120 кДа, подтверждая, что активация SUB1 требует предварительного процессинга. SERA5 включали в качестве контроля во все последующие эксперименты вместо PMX-опосредованной активации SUB 1.

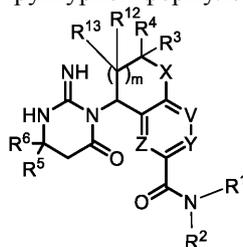
Для подтверждения того, что пример 1 является двойным ингибитором функции PMX и PMIX, тестировали способность этого соединения ингибировать расщепление известного субстрата PMIX, роптрий-ассоциированного белка 1 (RAP1), в паразитарных экстрактах (Pino et al., 2017). RAP1 представляет собой белок роптрий мерозонта, который локализуется в паразитофорной вакуоли после инвазии и подвергается процессингу как PMIX, так и SUB1 (Pino et al., 2017). Процессированные формы RAP1 (p82 и

p69) обнаруживаются в необработанных и E64-обработанных мерозоитах, демонстрируя, что в указанных условиях этот белок был подвергнут нормальному процессингу PMIX и SUB 1. RAP1 не высвобождался в паразитарный супернатант, поскольку он был депонирован в паразитофорной вакуоли в процессе инвазии (Baldi, D., Andrews, K., Waller, R., Roos, D., Howard, R., Crabb, B. and Cowman, A. (2000)). RAP1 регулирует нацеливание RAP2 на роптрий в малярийном паразите *Plasmodium falciparum* (Embo Journal 19, 2435-2443). В паразитах, обработанных только примером 1, присутствовала непротессированная p87-форма RAP1, указывающая на то, что расщепление как SUB1, так и PMIX, было заблокировано. Аналогичные результаты были получены для апикального белка Apical Sushi Protein (ASP), который, как было продемонстрировано, расщепляется PMIX (Pino et al., 2017). В необработанных и E64-обработанных паразитах ASP протессировался до полипептида массой 47 кДа (p47). Однако, этот результат расщепления ингибировался Примером 1, и наблюдался полноразмерный белок массой 87 кДа (p87), указывая на то, что процессинг этого белка PMIX блокировался Примером 1. Эти исследования подтверждают, что Пример 1 действует в качестве двойного ингибитора и блокирует в паразите *P. falciparum* протеазную активность как PMX, так и PMIX.

Разработка Примера 1 в качестве двойного ингибитора PMIX/PMX в паразите *P. falciparum* позволяет анализировать функцию этих аспарагиновых протеаз. Для этого, PMIX подвергали процессингу до получения белка в 55 кДа, и это не ингибировалось E64. Пример 1 использовали для ингибирования этого процессинга, что указывает на то, что аутокаталитическое расщепление PMIX было важно для активации этой протеазы. Разработка PMX-специфического ингибитора и двойного ингибитора PMX/PMIX подтверждает PMIX-специфический процессинг ASP и RAP1, а также демонстрирует, что PMIX подвергается аутокаталитическому процессингу и активируется.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, характеризующееся структурной формулой (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

X представляет собой связь, C(R¹⁴)₂, O, S, SO, SO₂ или NH;

Y представляет собой CR⁹ или N, где если Y представляет собой N, то Z представляет собой CR¹¹, и V представляет собой CR¹⁰;

V представляет собой CR¹⁰ или N, где если V представляет собой N, то Z представляет собой CR¹¹, и Y представляет собой CR⁹;

Z представляет собой CR¹¹ или N, где если Z представляет собой N, то V представляет собой CR¹⁰, и Y представляет собой CR⁹;

R¹ представляет собой 3-10-членный гетероциклоалкил, в котором один или более атомов представляют собой азот, кислород или серу по отдельности или в комбинации, C₃-C₁₂циклоалкил, C₆₋₁₀арил, C₁-C₆-алкиларил, или вместе с R² и атомом азота, с которым они связаны, формируют азотсодержащее кольцо, где гетероциклоалкил, C₃-C₁₂-циклоалкил, C₆₋₁₀-арил, C₁-C₆-алкиларил или азотсодержащее кольцо является незамещенным или замещенным 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OH, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкил-OC₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкил-COON, CO-OH, оксо, COOC₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкил-COOC₁-C₆-алкила, C₃-C₆-циклоалкила, C₁-C₆-алкил-C₃-C₆-циклоалкила, C₆₋₁₀арила, C₁-C₆-алкила, галоген-C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкил-OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) и C₁-C₆-алкил(R⁷)(R⁸);

R² представляет собой водород, C₁-C₆-алкил-COON, COON, C₃-C₆-циклоалкил, C₁-C₆-алкил, галоген-C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-алкил-OH, или вместе с R¹ и атомом азота, с которым они связаны, формируют азотсодержащее кольцо, где азотсодержащее кольцо является незамещенным или замещенным 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OH, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкил-OC₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкил-COON, COON, оксо, COOC₁-C₆-алкила, C₃-C₆-циклоалкила, C₁-C₆-алкила, галоген-C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкил-OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) и C₁-C₆-алкил(R⁷)(R⁸);

R³ представляет собой водород, галоген, CN, OH, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкил-OC₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил-COON, COON, C₃-C₆-циклоалкил, C₁-C₆-алкил, галоген-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил-OH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸), C₁-C₆-алкил-N(R⁷)(R⁸) или C₁-C₆-алкил(OCH₂CH₂)_nN(R⁷)(R⁸), или вместе с R⁴ формируют C₃-C₆-циклоалкил или C₃-C₆-гетероциклоалкил;

R^4 представляет собой водород, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкил- OC_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил-COOH, COOH, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_1 - C_6 -алкил, галоген- C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил-OH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$, C_1 - C_6 -алкил- $N(R^7)(R^8)$ или C_1 - C_6 -алкил $(OCH_2CH_2)_nN(R^7)(R^8)$, или вместе с R^3 формируют C_3 - C_6 -циклоалкил или C_3 - C_6 -гетероциклоалкил;

R^5 представляет собой водород, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкил- OC_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил-COOH, COOH, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_1 - C_6 -алкил, галоген- C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил-OH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ или C_1 - C_6 -алкил- $N(R^7)(R^8)$, или вместе с R^6 формируют C_3 - C_6 -циклоалкил или C_3 - C_6 -гетероциклоалкил;

R^6 представляет собой водород, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкил- OC_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил-COOH, COOH, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_1 - C_6 -алкил, галоген- C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил-OH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ или C_1 - C_6 -алкил- $N(R^7)(R^8)$, или вместе с R^5 формируют C_3 - C_6 -циклоалкил или C_3 - C_6 -гетероциклоалкил;

R^7 представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил-COOH, COOH, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_1 - C_6 -алкил, галоген- C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил-OH, COC_1 - C_6 -алкил или $COOC_1$ - C_6 -алкил;

R^8 представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил-COOH, COOH, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_1 - C_6 -алкил, галоген- C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил-OH, COC_1 - C_6 -алкил или $COOC_1$ - C_6 -алкил;

R^9 представляет собой водород, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкил- OC_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил-COOH, COOH, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_1 - C_6 -алкил, галоген- C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил-OH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ или C_1 - C_6 -алкил- $N(R^7)(R^8)$;

R^{10} представляет собой водород, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкил- OC_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил-COOH, COOH, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_1 - C_6 -алкил, галоген- C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил-OH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ или C_1 - C_6 -алкил- $N(R^7)(R^8)$;

R^{11} представляет собой водород, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкил- OC_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил-COOH, COOH, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_1 - C_6 -алкил, галоген- C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил-OH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ или C_1 - C_6 -алкил- $N(R^7)(R^8)$;

R^{12} представляет собой водород, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкил- OC_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил-COOH, COOH, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_1 - C_6 -алкил, галоген- C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил-OH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ или C_1 - C_6 -алкил- $N(R^7)(R^8)$;

R^{13} представляет собой водород, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкил- OC_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил-COOH, COOH, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_1 - C_6 -алкил, галоген- C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил-OH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ или C_1 - C_6 -алкил- $(R^7)(R^8)$;

в каждом случае R^{14} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, CN, OH, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкил- OC_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкил-COOH, COOH, C_3 - C_6 -циклоалкила, C_1 - C_6 -алкила, галоген- C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкил-OH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ и C_1 - C_6 -алкил- $N(R^7)(R^8)$;

n равен 1, 2, 3 или 4; и

m равен 0, 1 или 2.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где m равен 1, и X представляет собой O.

3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где m равен 1, и X представляет собой CH_2 .

4. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где m равен 0, и X представляет собой O.

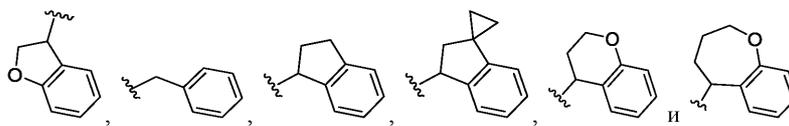
5. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где m равен 1, и X представляет собой SO_2 .

6. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где m равен 0, и X представляет собой $C(R^{14})_2$, где в каждом случае R^{14} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, OH, C_1 - C_6 -алкокси и C_1 - C_6 -алкила.

7. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где m равен 1, и X представляет собой $C(R^{14})_2$, где в каждом случае R^{14} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, OH, C_1 - C_6 -алкокси и C_1 - C_6 -алкила.

8. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где m равен 0, и X представляет собой связь.

9. Соединение по пп.1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из группы, состоящей из:



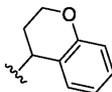
где R^1 является незамещенным или замещенным 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OH, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкил- OC_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкил-COOH, COOH, оксо, $COOC_1$ - C_6 -алкила, C_3 - C_6 -циклоалкила, C_1 - C_6 -алкил- C_3 - C_6 -циклоалкила, C_{6-10} арила, C_1 - C_6 -алкила,

галоген- C_1-C_6 -алкила, C_1-C_6 -алкил-ОН, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ и C_1-C_6 -алкил- $N(R^7)(R^8)$;

R^7 представляет собой водород, C_1-C_6 -алкил- $COOH$, $COOH$, C_3-C_6 -циклоалкил, C_1-C_6 -алкил, галоген- C_1-C_6 -алкил или C_1-C_6 -алкил-ОН; и

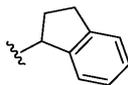
R^8 представляет собой водород, C_1-C_6 -алкил- $COOH$, $COOH$, C_3-C_6 -циклоалкил, C_1-C_6 -алкил, галоген- C_1-C_6 -алкил или C_1-C_6 -алкил-ОН.

10. Соединение по пп.1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой



где R^1 является незамещенным или замещенным 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN , OH , C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_6 -алкил- OC_1-C_6 -алкила, оксо, $COOC_1-C_6$ -алкила, C_1-C_6 -алкила, галоген- C_1-C_6 -алкила и C_1-C_6 -алкил-ОН.

11. Соединение по пп.1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой

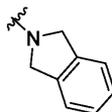


где R^1 является незамещенным или замещенным 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN , OH , C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_6 -алкил- OC_1-C_6 -алкила, оксо, $COOC_1-C_6$ -алкила, C_1-C_6 -алкила, галоген- C_1-C_6 -алкила, NH_2 и C_1-C_6 -алкил-ОН.

12. Соединение по пп.1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой водород.

13. Соединение по пп.1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 вместе с R^2 и атомом азота, с которым они связаны, формируют азотсодержащее кольцо.

14. Соединение по п.13 или его фармацевтически приемлемая соль, где азотсодержащее кольцо представляет собой



15. Соединение по пп.1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой водород, C_1-C_6 -алкил- OC_1-C_6 -алкил или C_1-C_6 -алкил, или вместе с R^4 формируют C_3-C_6 -гетероциклоалкил.

16. Соединение по пп.1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой водород или C_1-C_6 -алкил, или вместе с R^4 формируют C_3-C_6 -гетероциклоалкил.

17. Соединение по пп.1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой водород или C_1-C_6 -алкил.

18. Соединение по пп.1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^6 представляет собой водород или C_1-C_6 -алкил.

19. Соединение по пп.1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^3 и R^4 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, OH , C_1-C_6 -алкил-ОН, C_1-C_6 -алкилалкокси, C_1-C_6 -алкил- OC_1-C_6 -алкила, C_1-C_6 -алкила, $CON(C_1-C_6-алкил)_2$, C_1-C_6 -алкил(R^7)(R^8) и C_1-C_6 -алкил(OCH_2CH_2) $_n$ $N(R^7)(R^8)$;

R^7 представляет собой водород, C_1-C_6 -алкил- $COOH$, $COOH$, C_3-C_6 -циклоалкил, C_1-C_6 -алкил, галоген- C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкил-ОН, $COOC_1-C_6$ -алкил или $COOC_1-C_6$ -алкил;

R^8 представляет собой водород, C_1-C_6 -алкил- $COOH$, $COOH$, C_3-C_6 -циклоалкил, C_1-C_6 -алкил, галоген- C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкил-ОН, $COOC_1-C_6$ -алкил или $COOC_1-C_6$ -алкил; и

n равен 3.

20. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где m равен 1 или 2, R^{12} и R^{13} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, OH , C_1-C_6 -алкил-ОН, C_1-C_6 -алкилалкокси и C_1-C_6 -алкил- OC_1-C_6 -алкила, C_1-C_6 -алкила.

21. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой $C(R^{14})_2$, R^{14} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, OH , C_1-C_6 -алкил-ОН, C_1-C_6 -алкилалкокси, C_1-C_6 -алкил- OC_1-C_6 -алкила и C_1-C_6 -алкила.

22. Соединение по пп.1-21 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой CH .

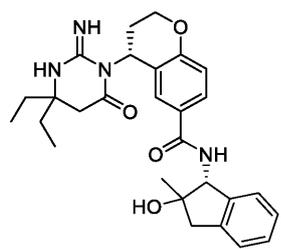
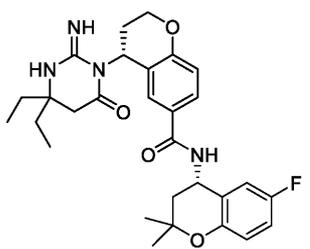
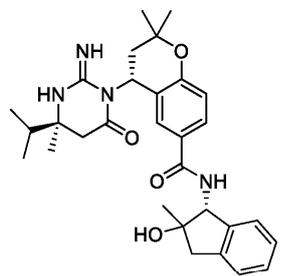
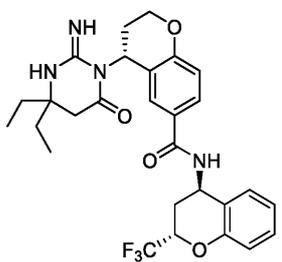
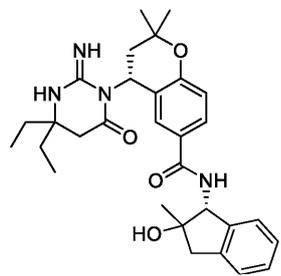
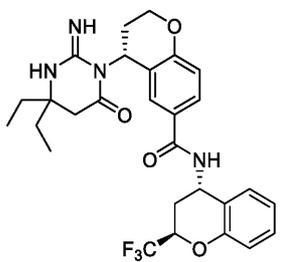
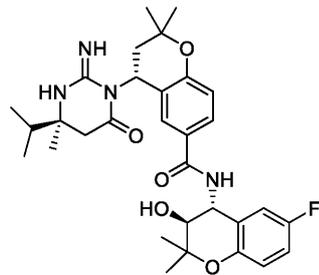
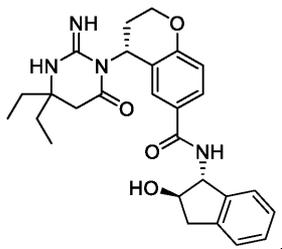
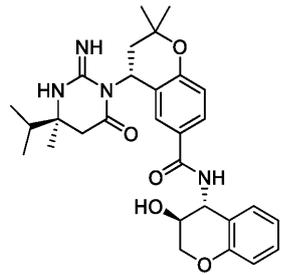
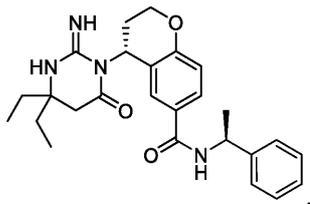
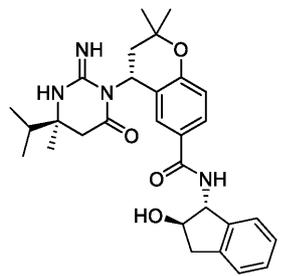
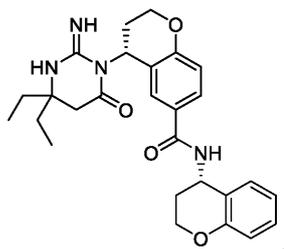
23. Соединение по пп.1-21 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой CH .

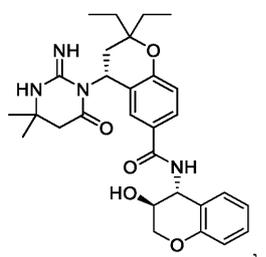
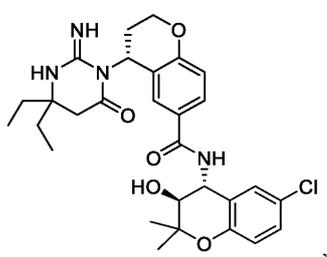
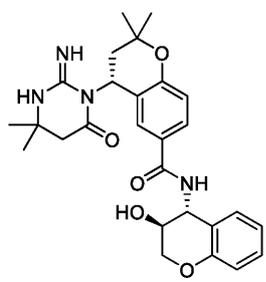
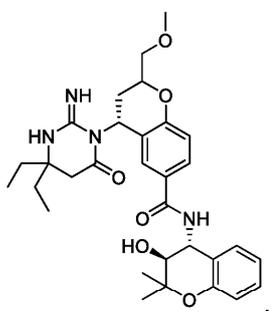
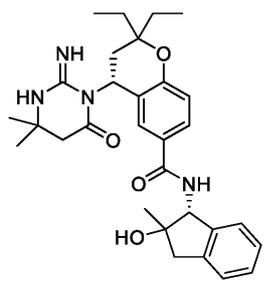
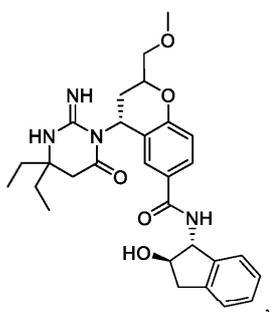
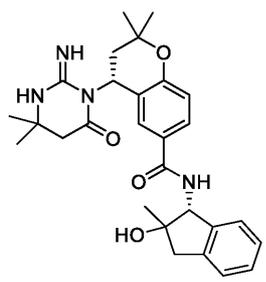
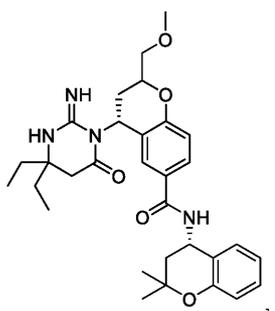
24. Соединение по пп.1-21 или его фармацевтически приемлемая соль, где V представляет собой CH .

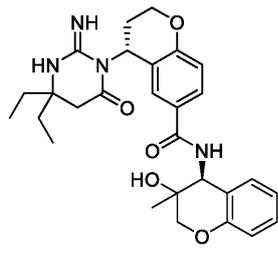
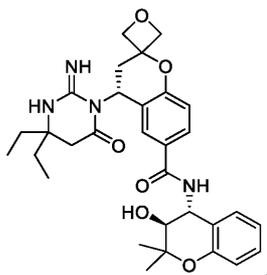
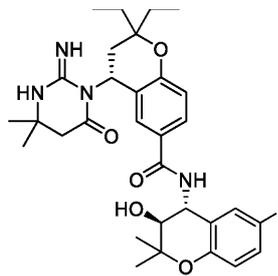
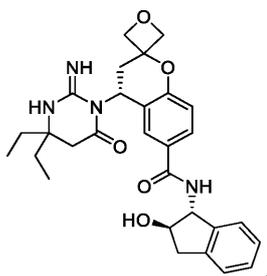
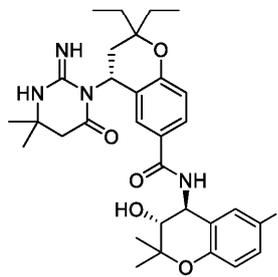
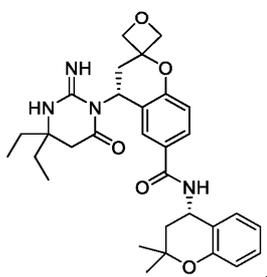
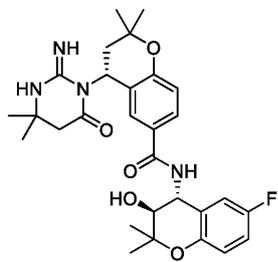
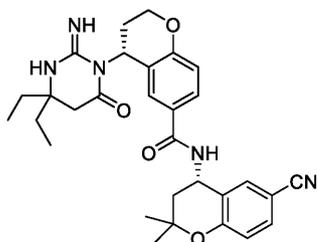
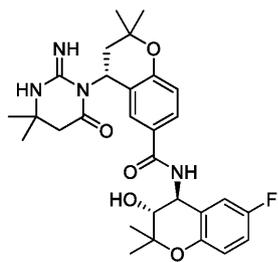
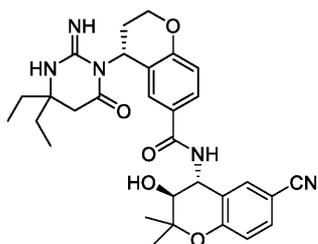
25. Соединение по пп.1-21 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой N , и Y и V оба представляют собой CH .

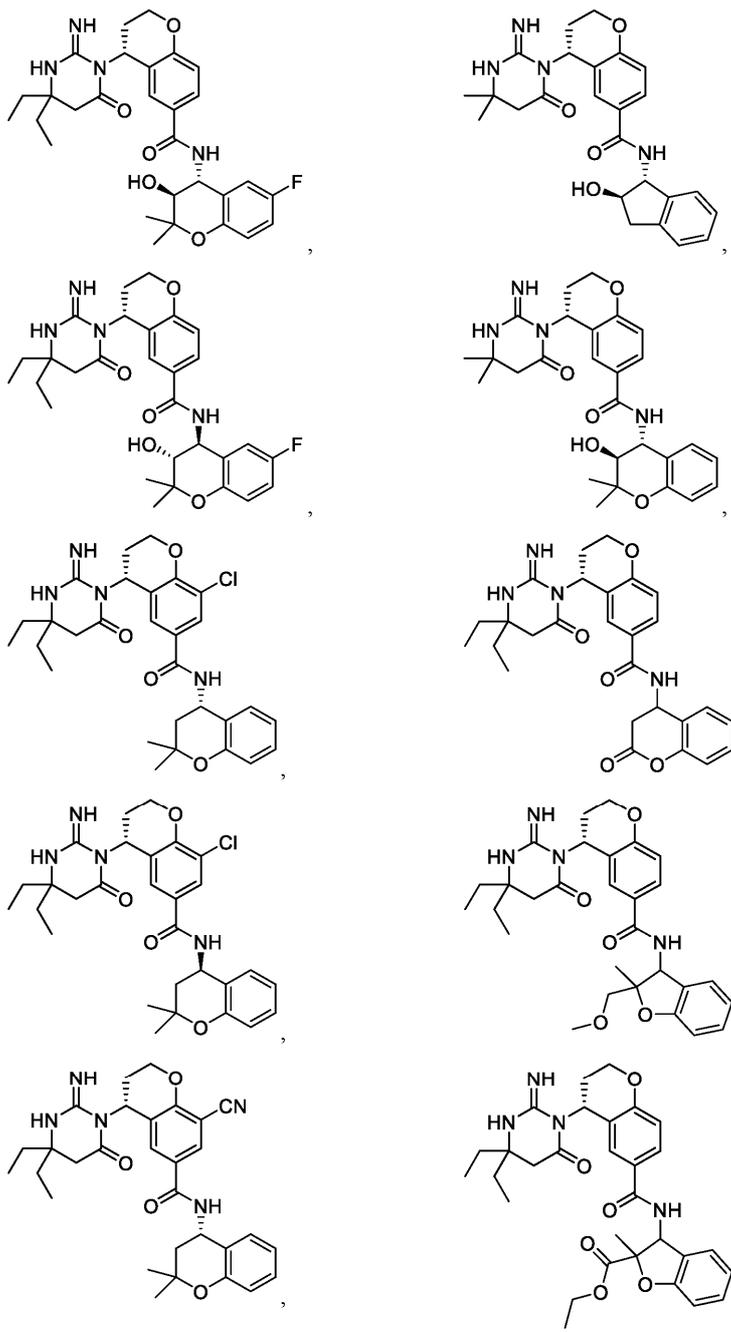
26. Соединение по пп.1-21 или его фармацевтически приемлемая соль, где V представляет собой N, и Y и Z оба представляют собой CH.

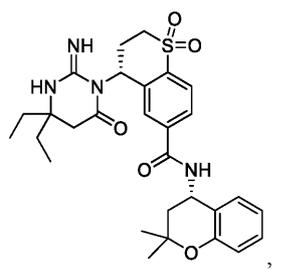
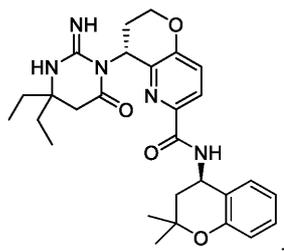
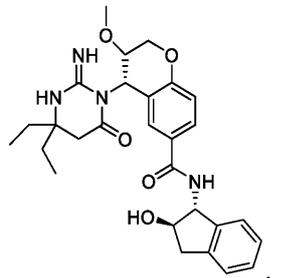
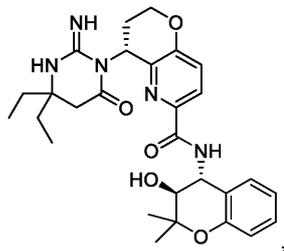
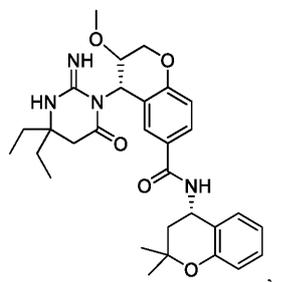
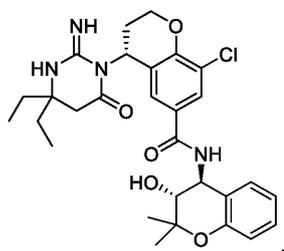
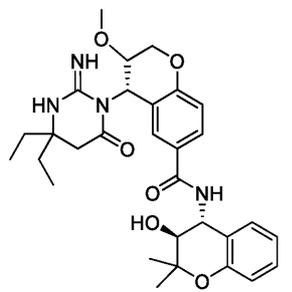
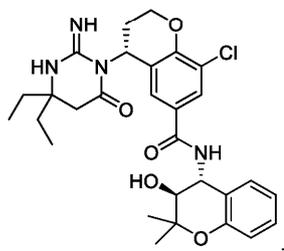
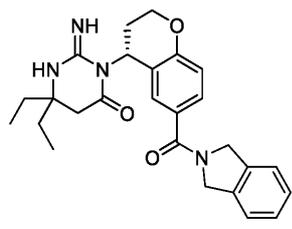
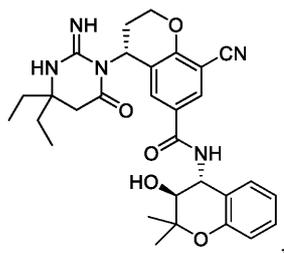
27. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

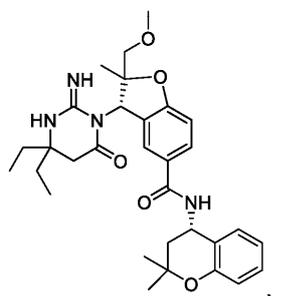
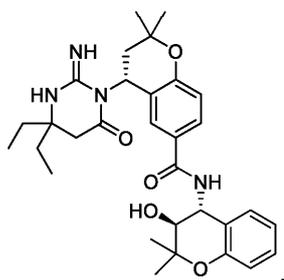
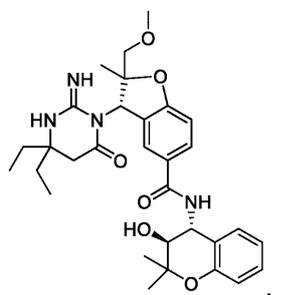
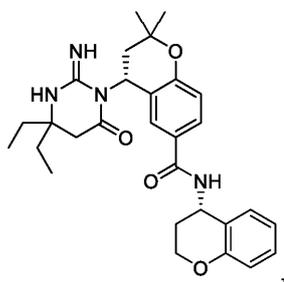
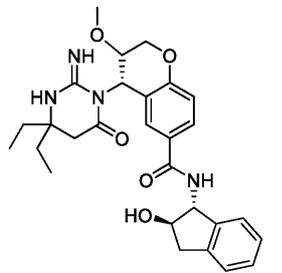
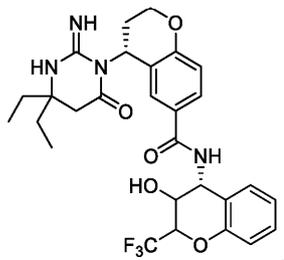
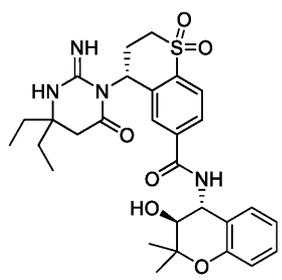
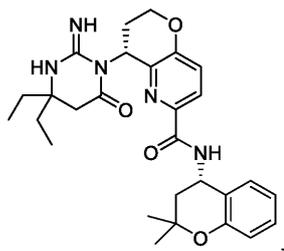


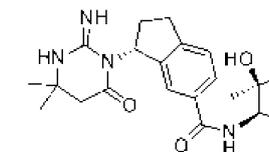
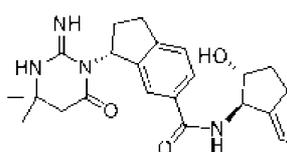
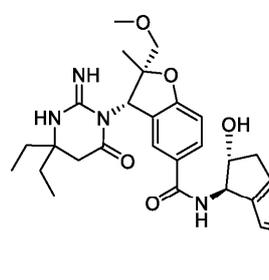
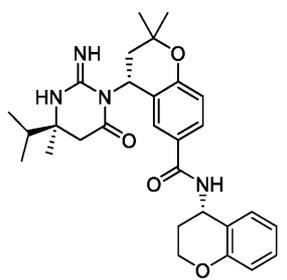
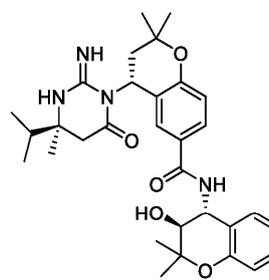
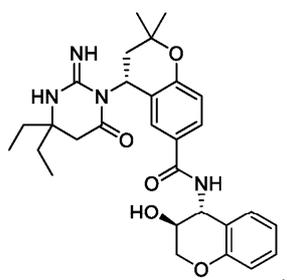
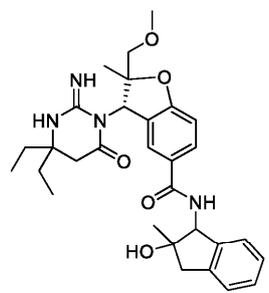
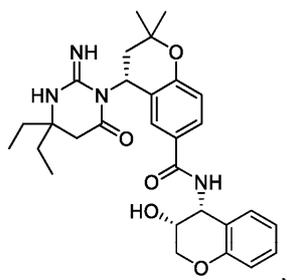
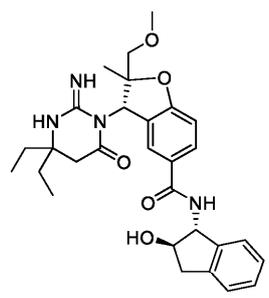
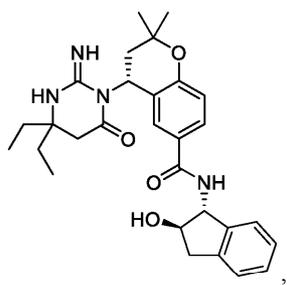


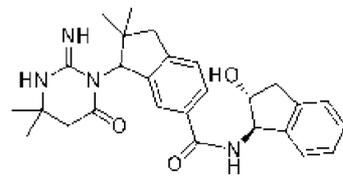
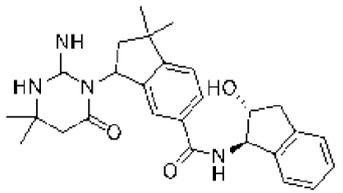
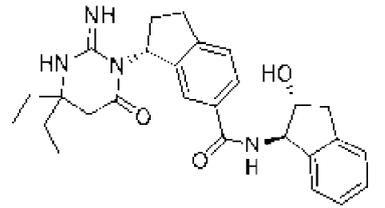
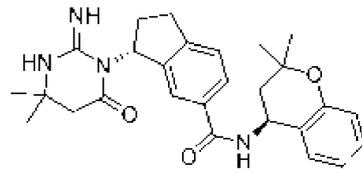
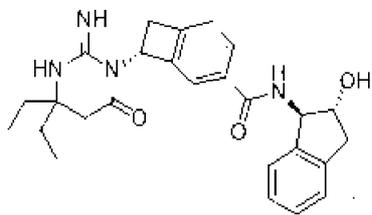
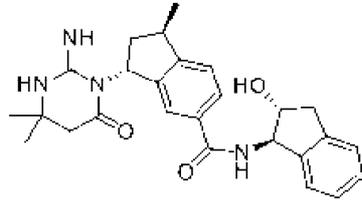
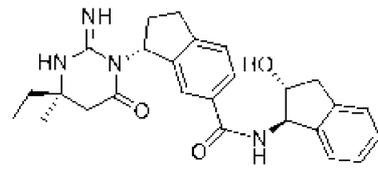
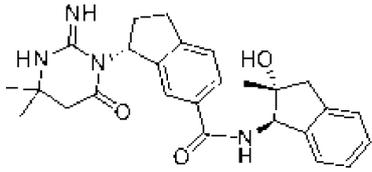


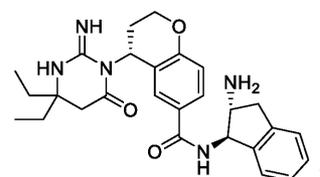
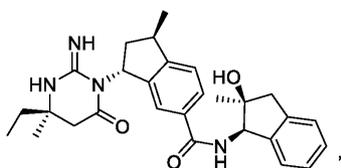
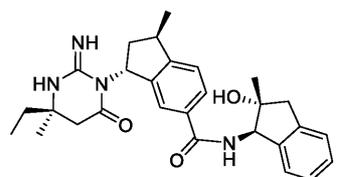
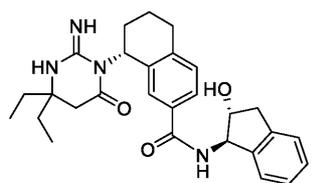
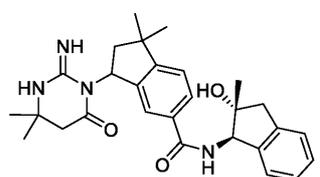
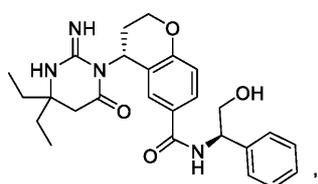
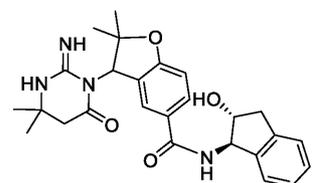
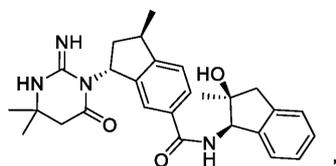
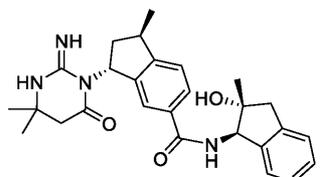
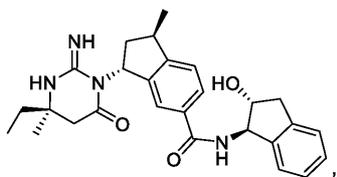


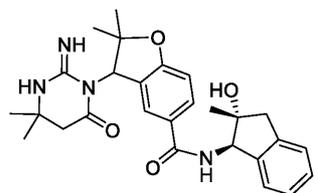
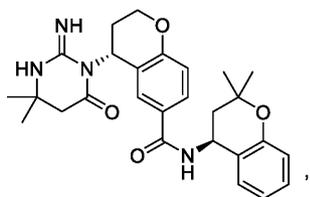
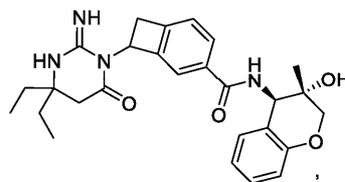
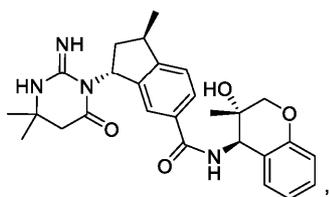
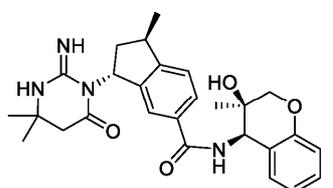
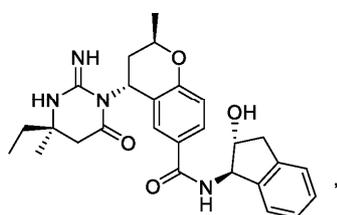
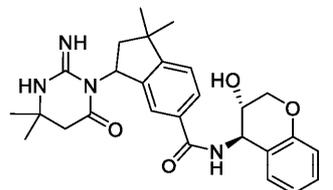
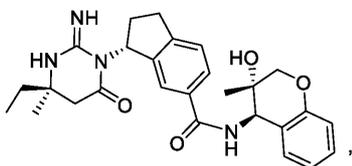
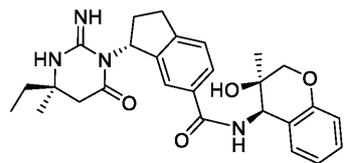
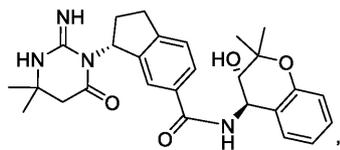


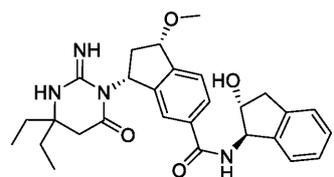
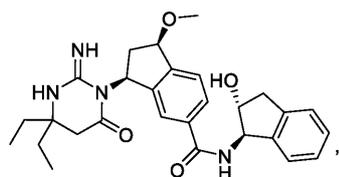
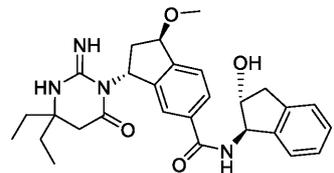
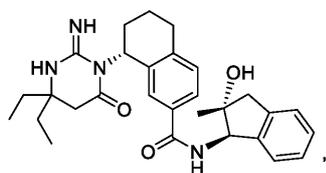
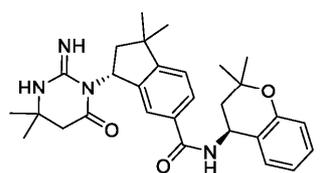
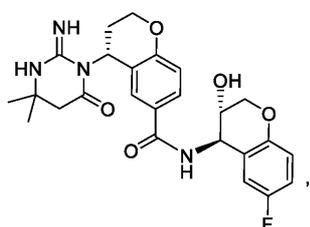
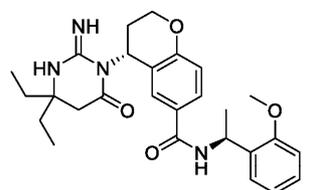
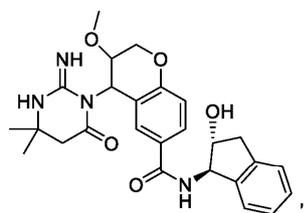
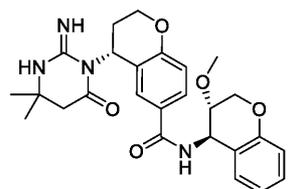
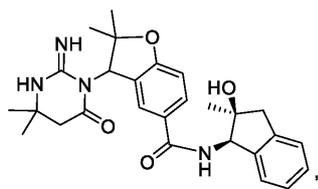


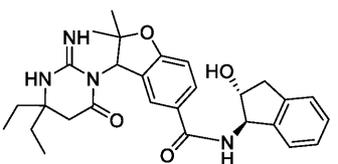
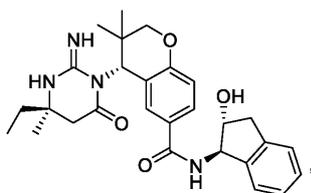
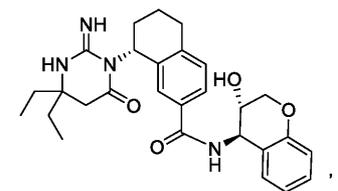
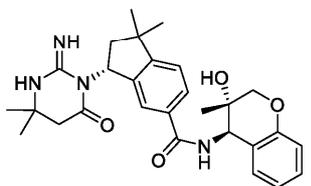
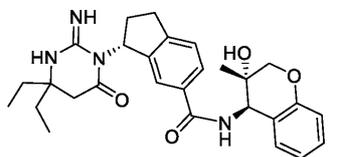
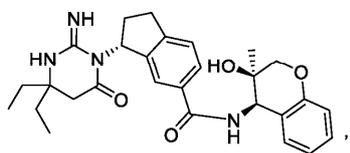
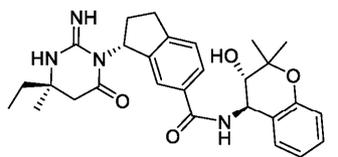
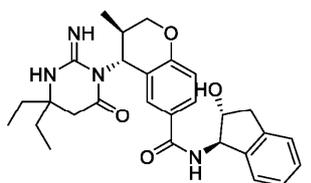
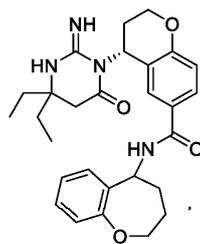
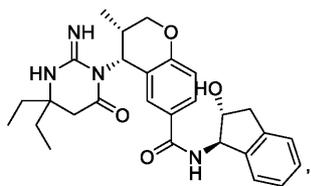


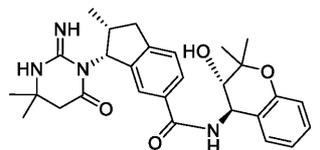
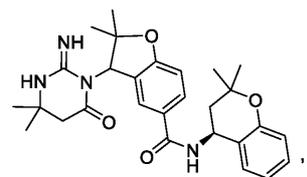
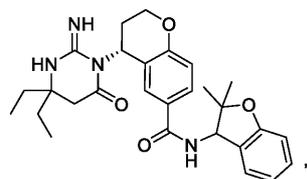
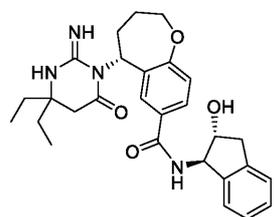
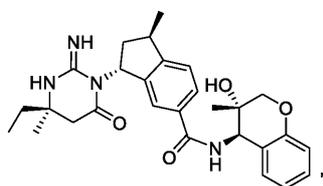
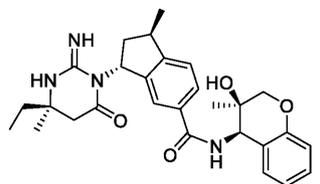
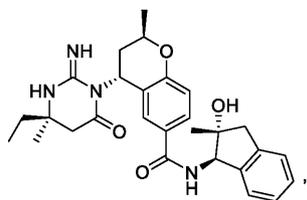
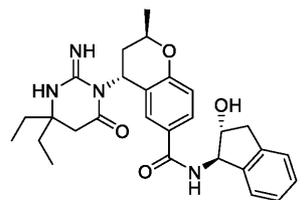
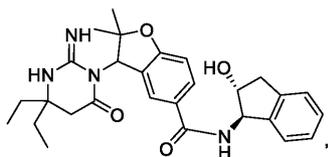


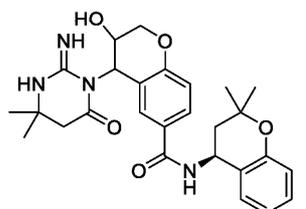
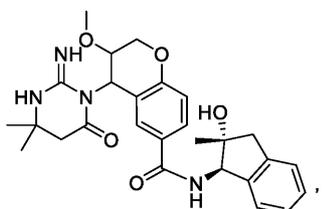
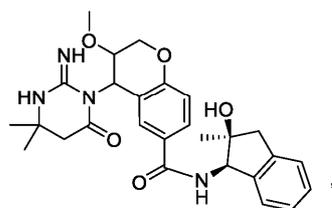
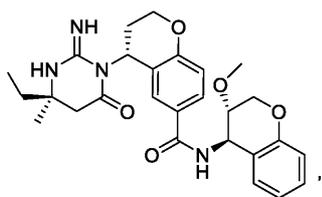
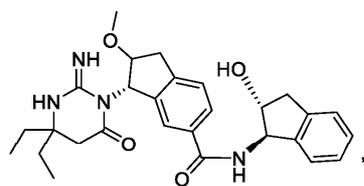
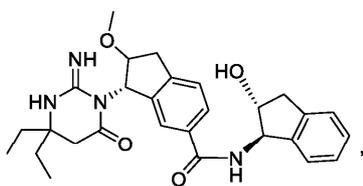
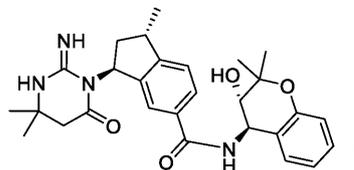
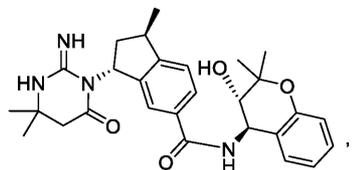
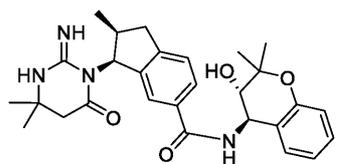
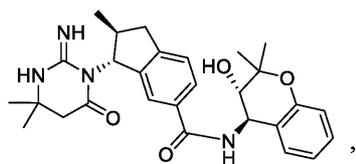


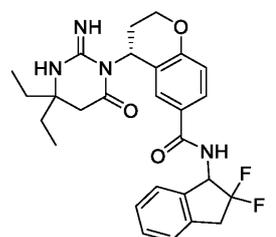
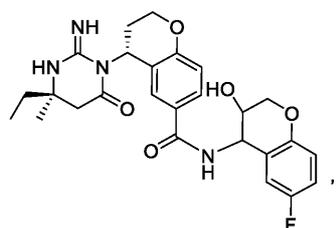
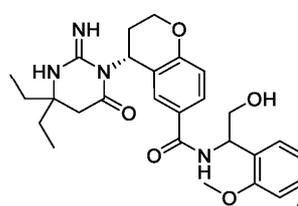
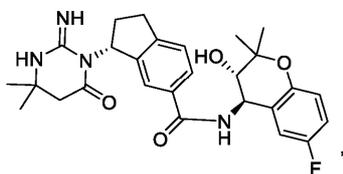
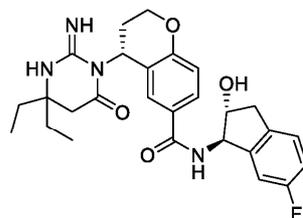
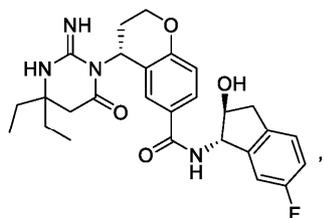
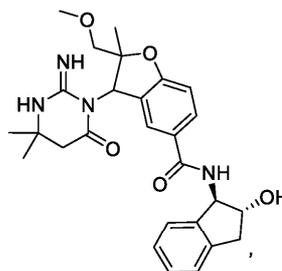
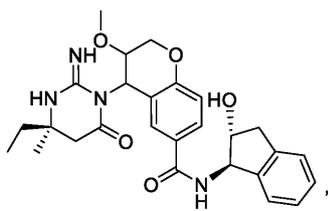


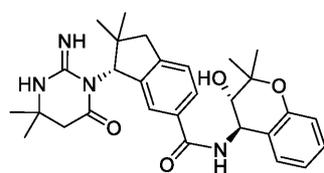
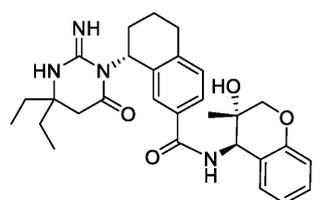
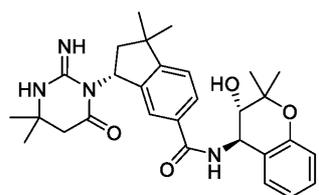
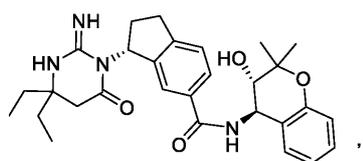
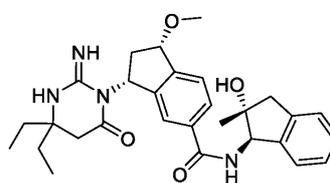
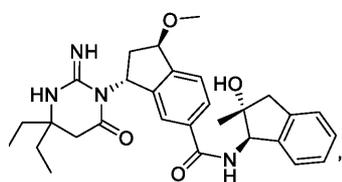
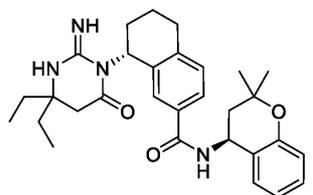
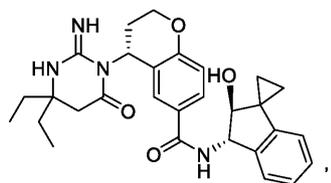
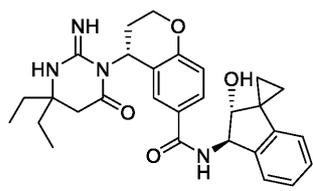
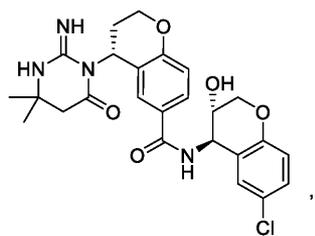


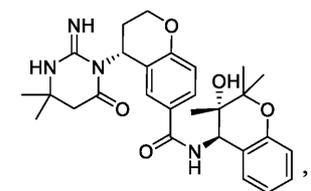
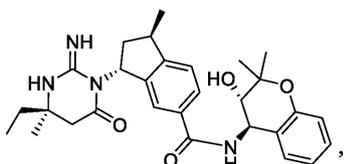
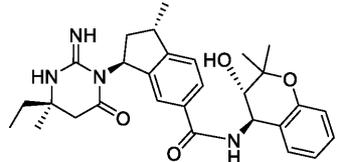
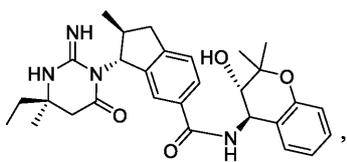
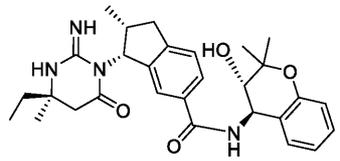
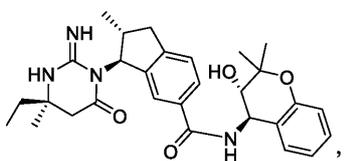
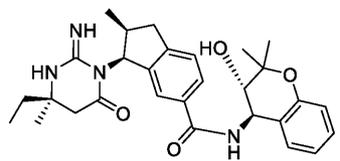
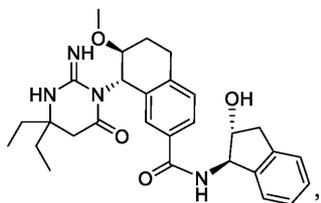
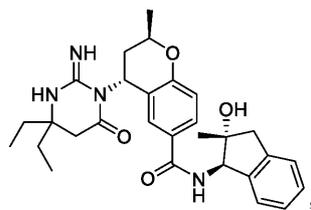
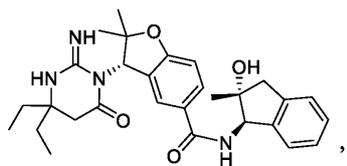


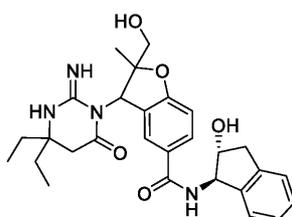
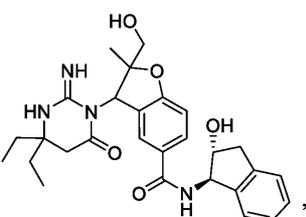
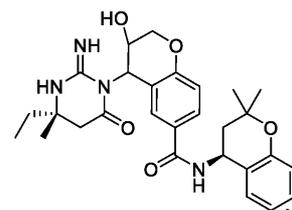
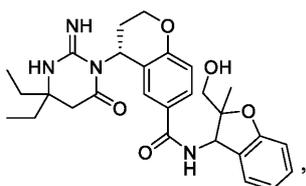
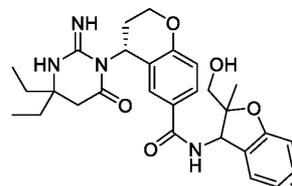
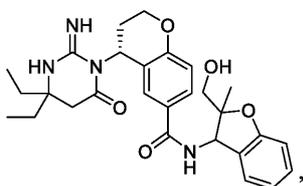
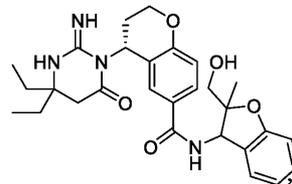
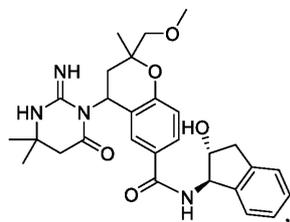
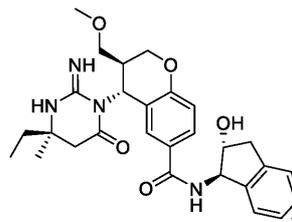
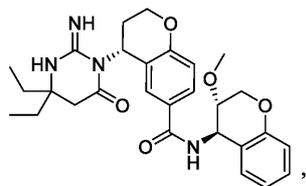


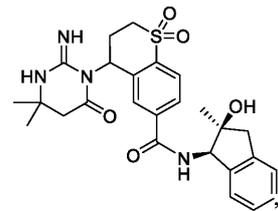
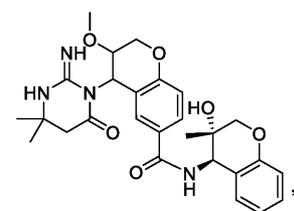
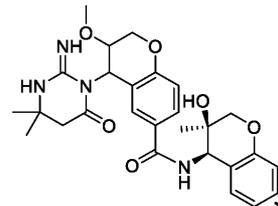
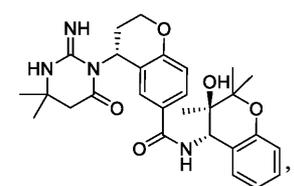
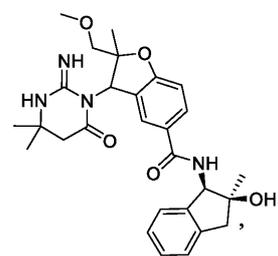
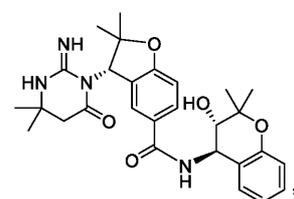
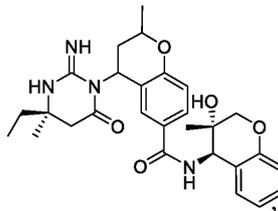
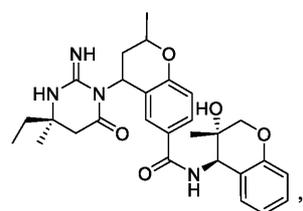
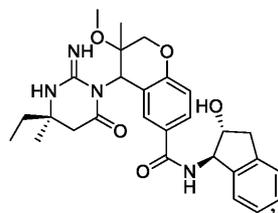
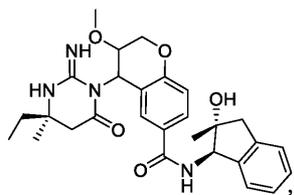


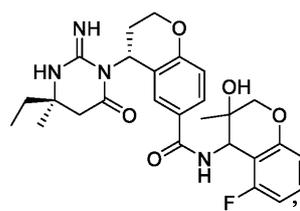
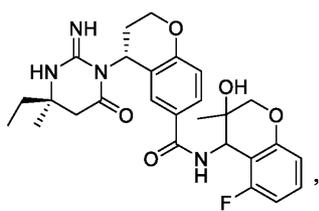
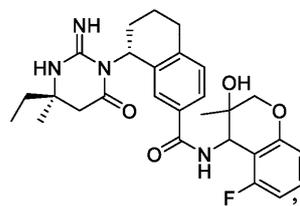
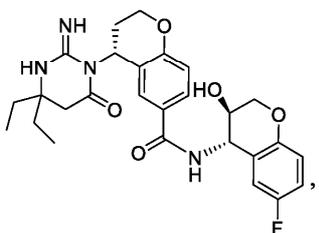
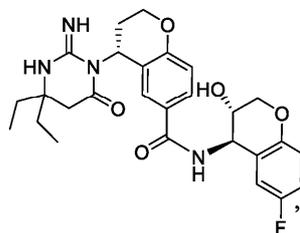
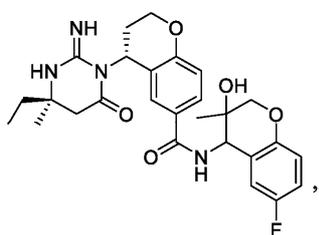
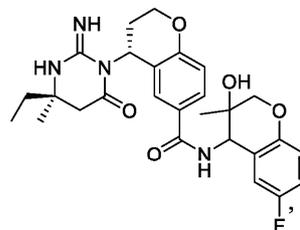
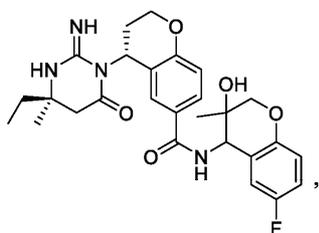
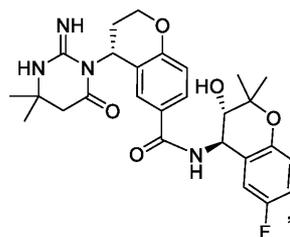
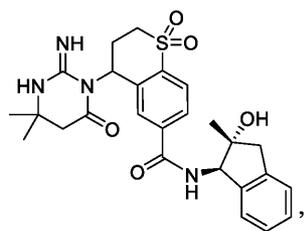


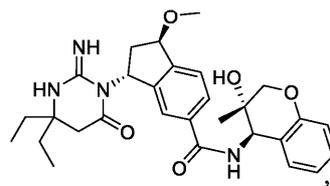
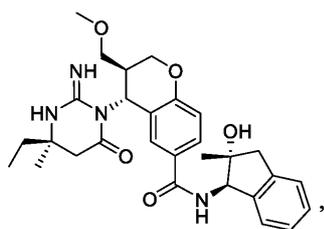
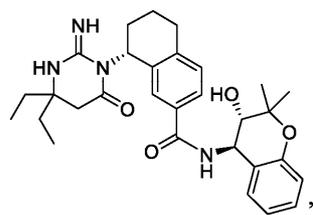
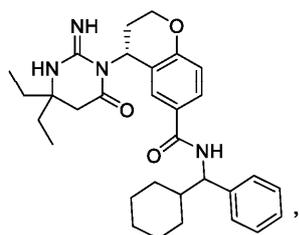
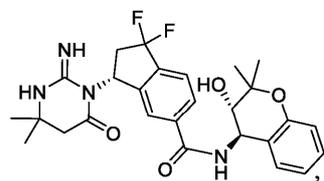
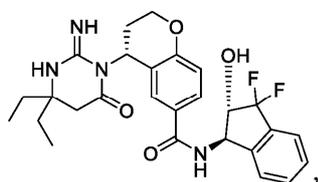
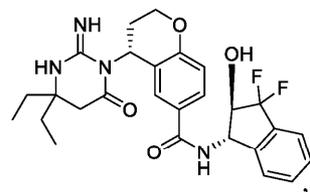
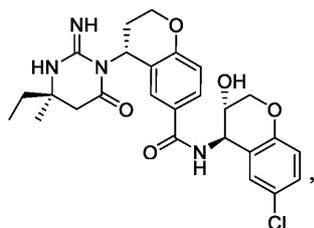
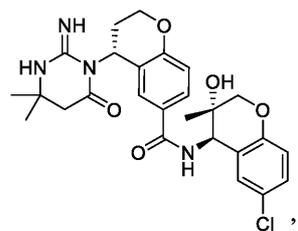
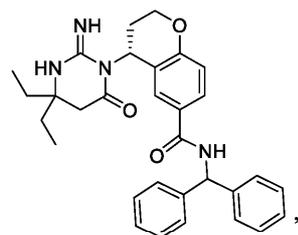


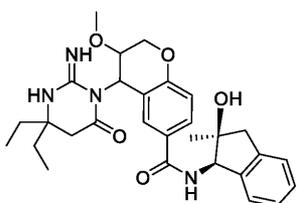
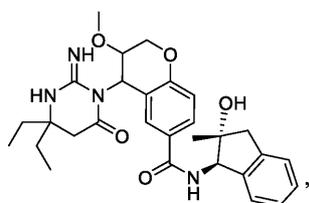
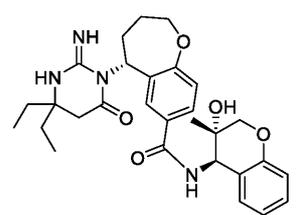
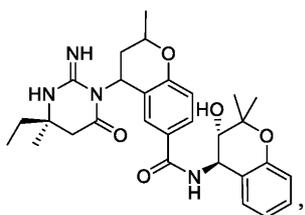
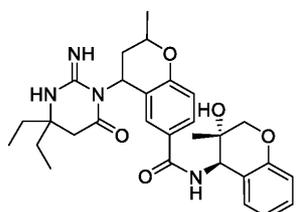
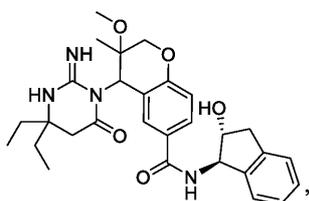
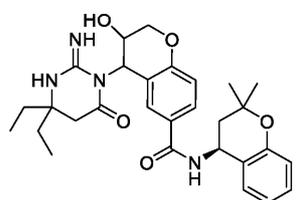
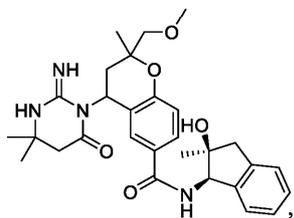
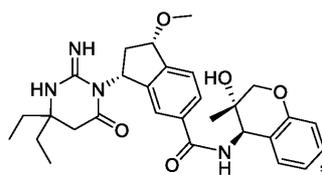
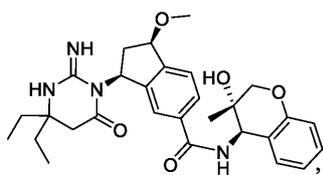


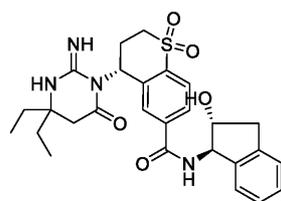
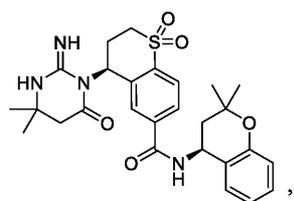
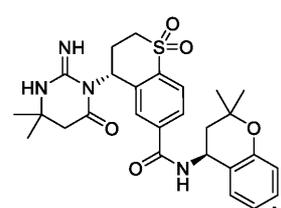
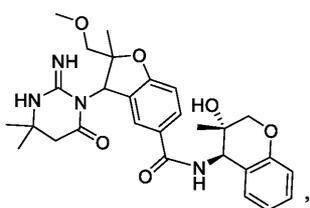
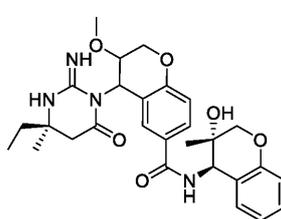
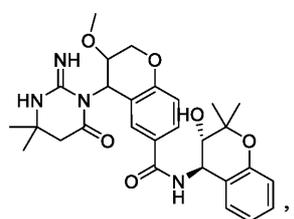
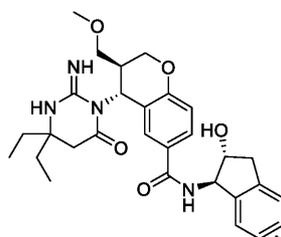
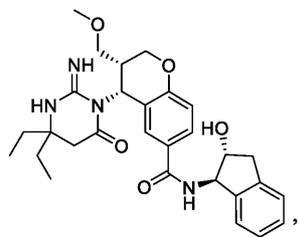
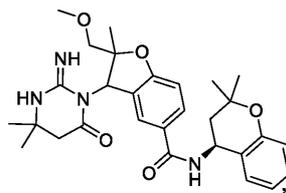
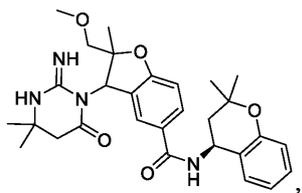


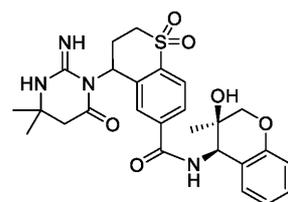
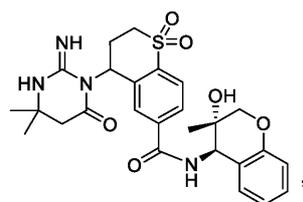
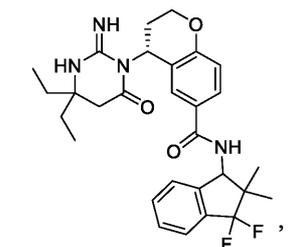
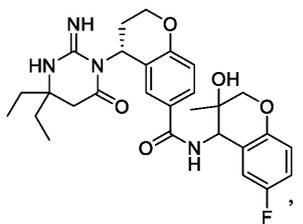
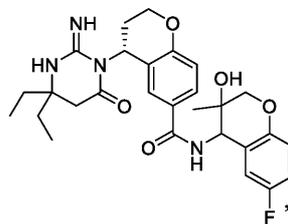
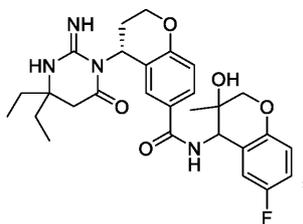
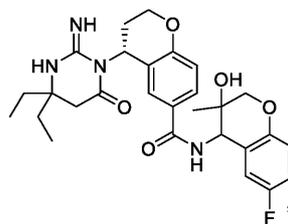
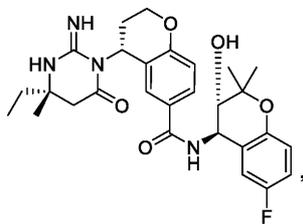
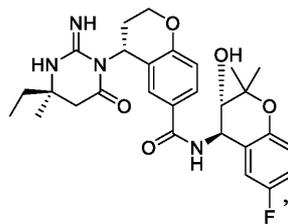
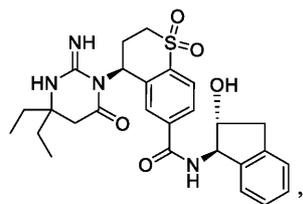


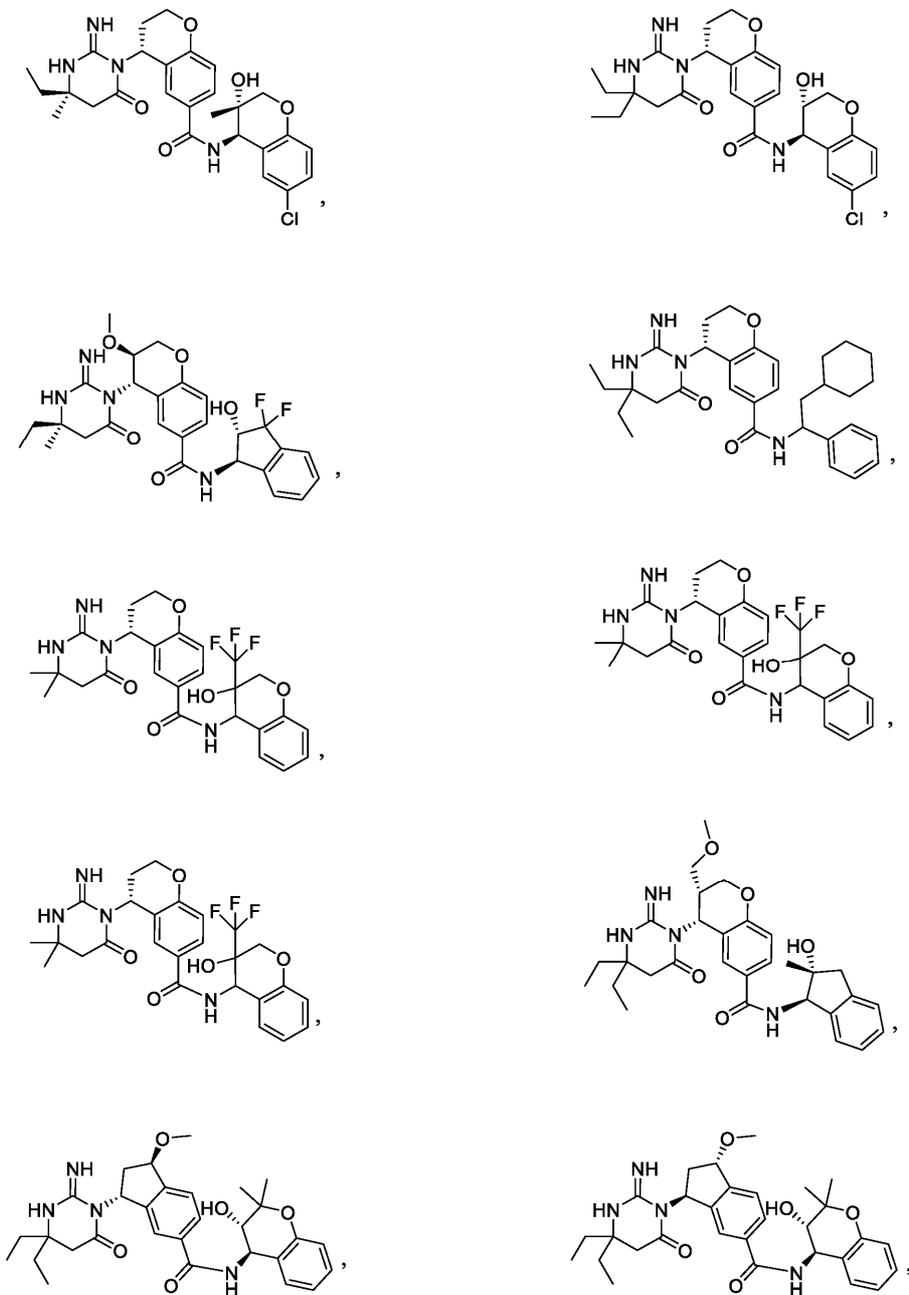


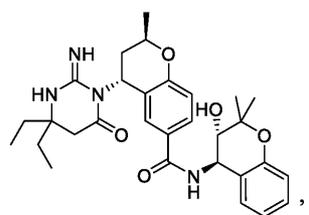
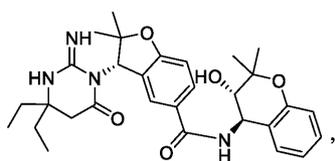
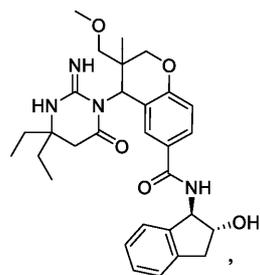
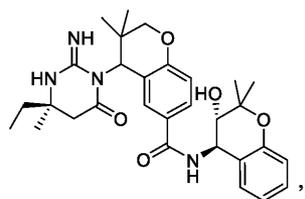
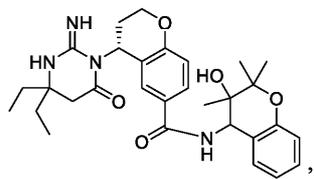
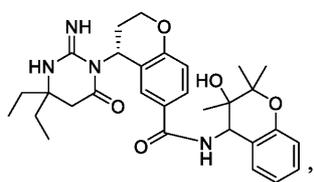
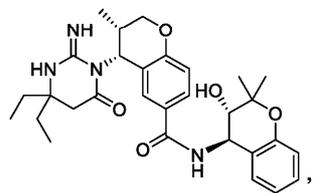
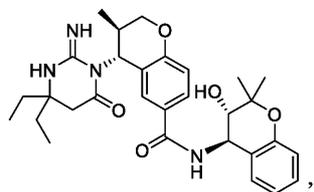
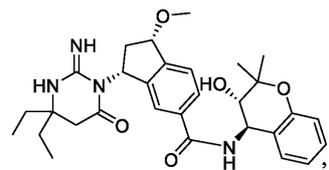
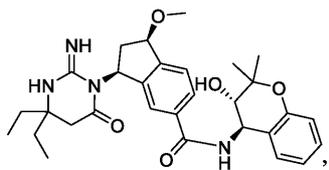


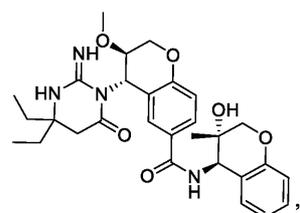
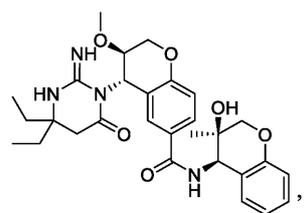
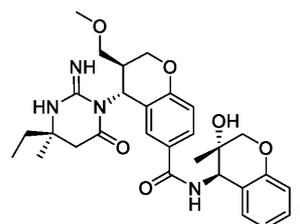
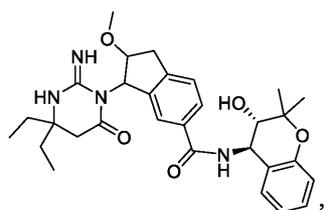
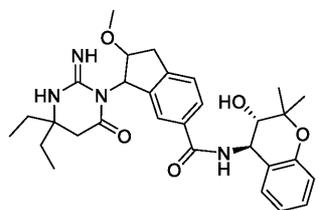
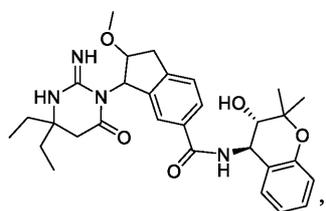
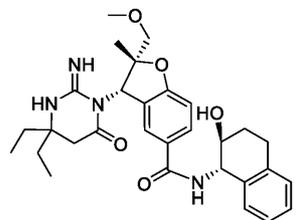
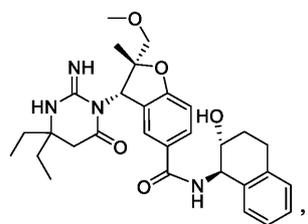
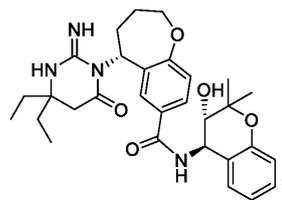
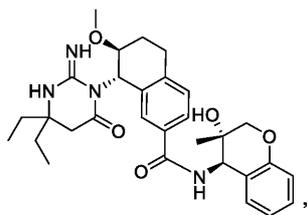


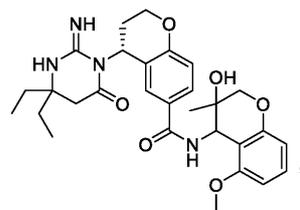
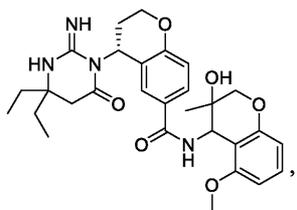
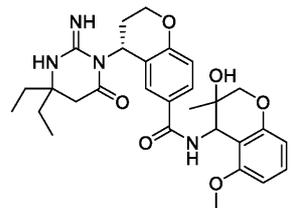
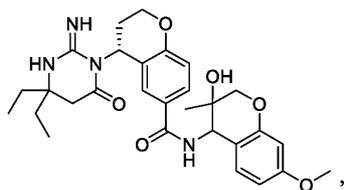
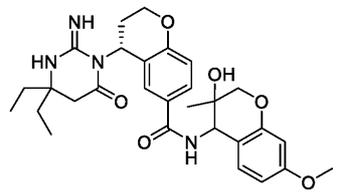
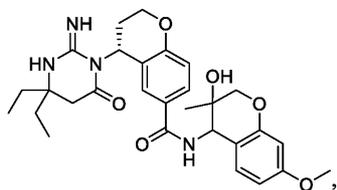
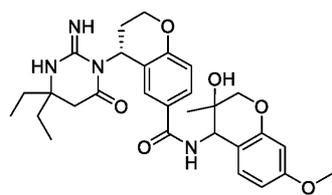
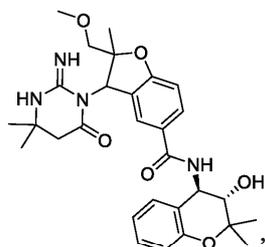
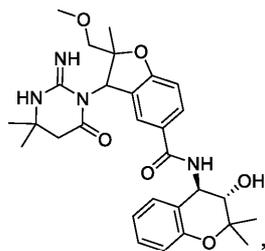
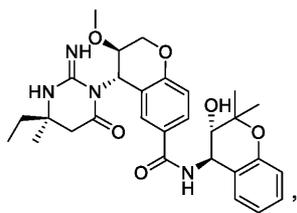


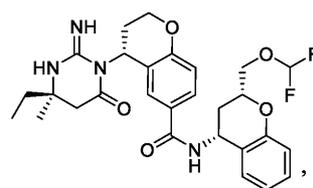
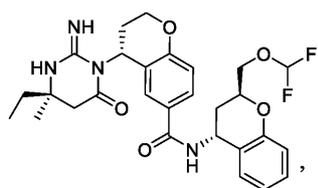
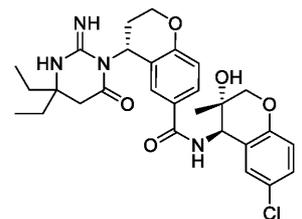
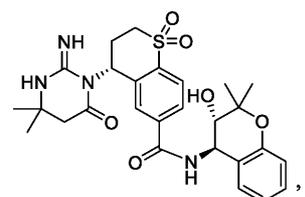
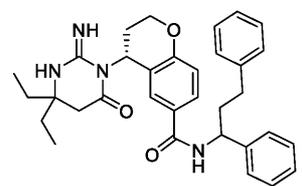
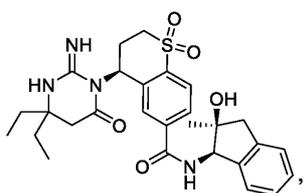
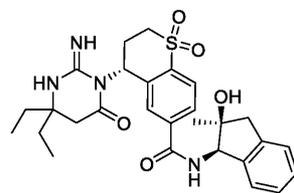
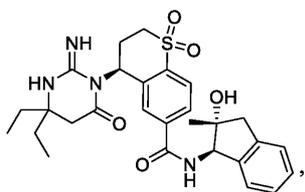
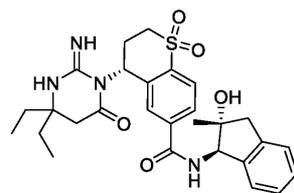
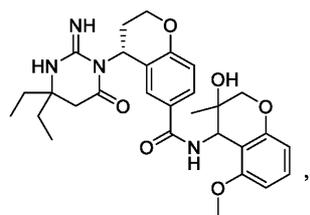


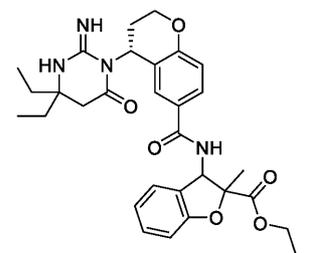
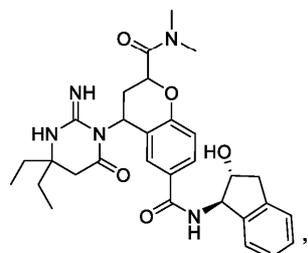
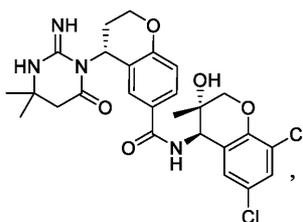
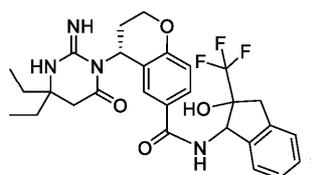
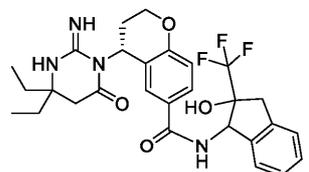
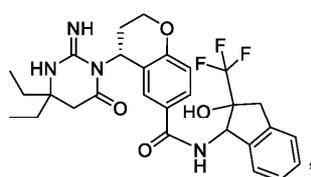
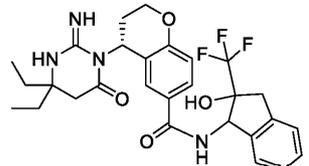
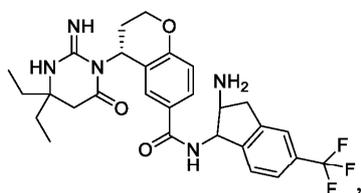
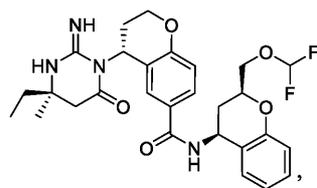
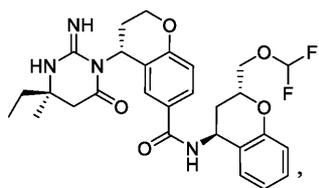


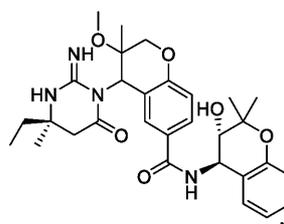
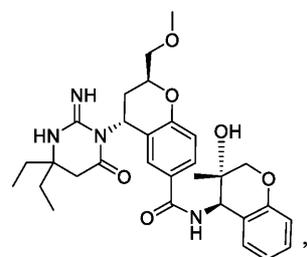
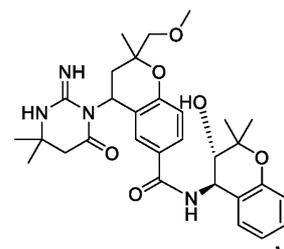
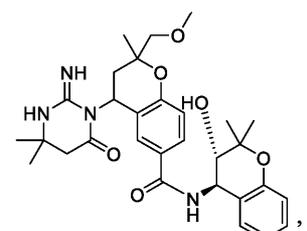
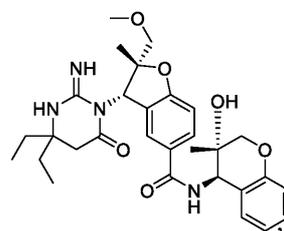
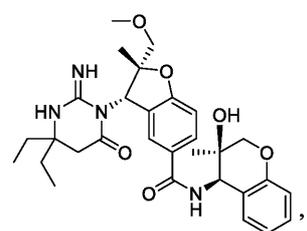
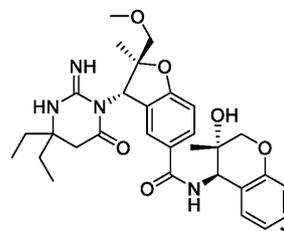
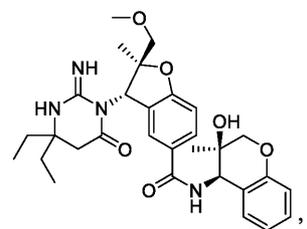
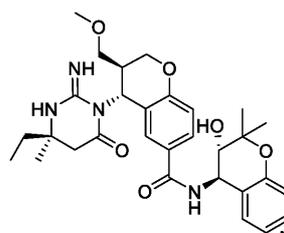
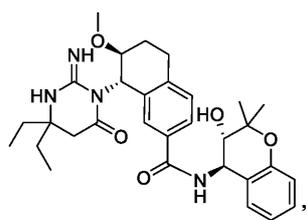


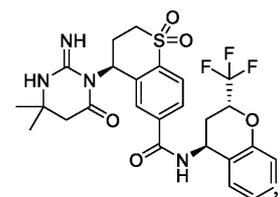
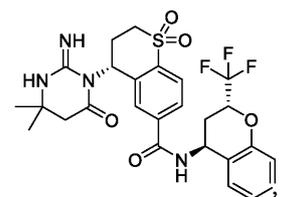
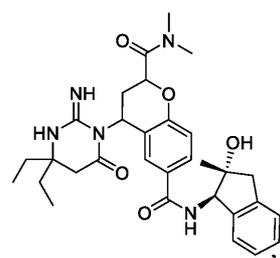
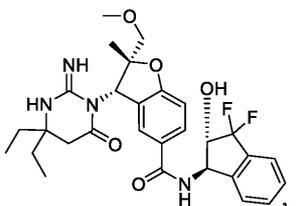
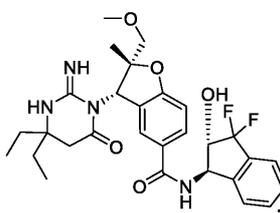
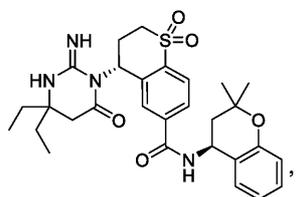
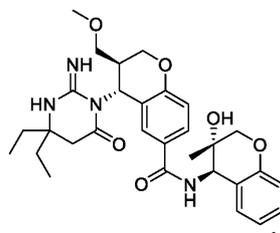
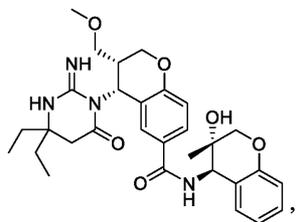
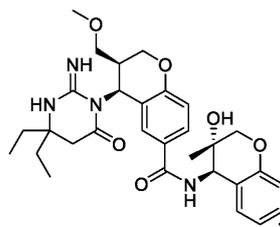
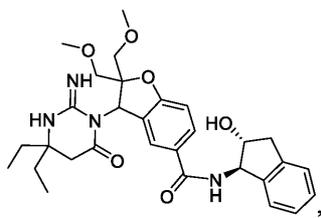


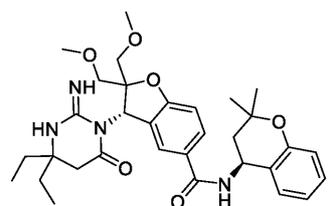
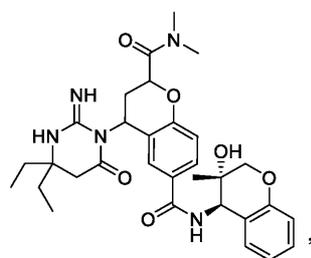
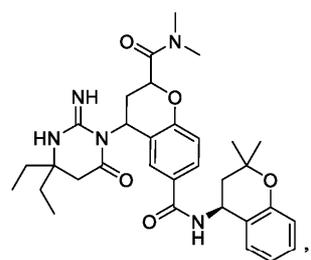
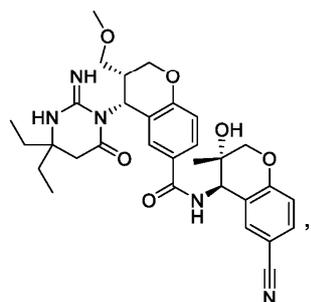
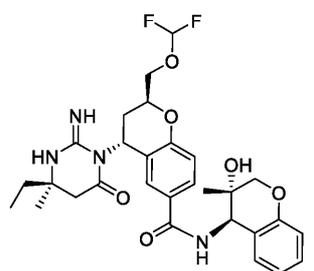
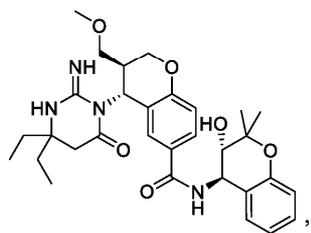
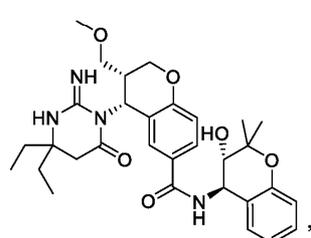
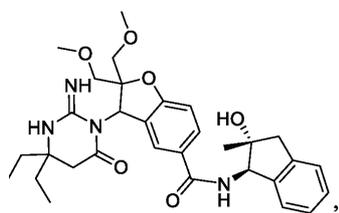
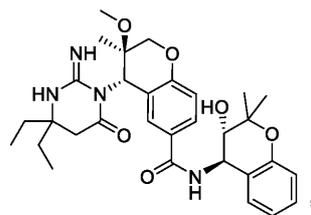
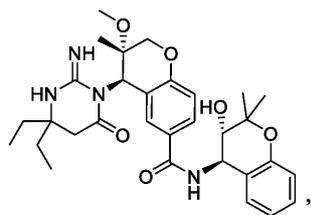


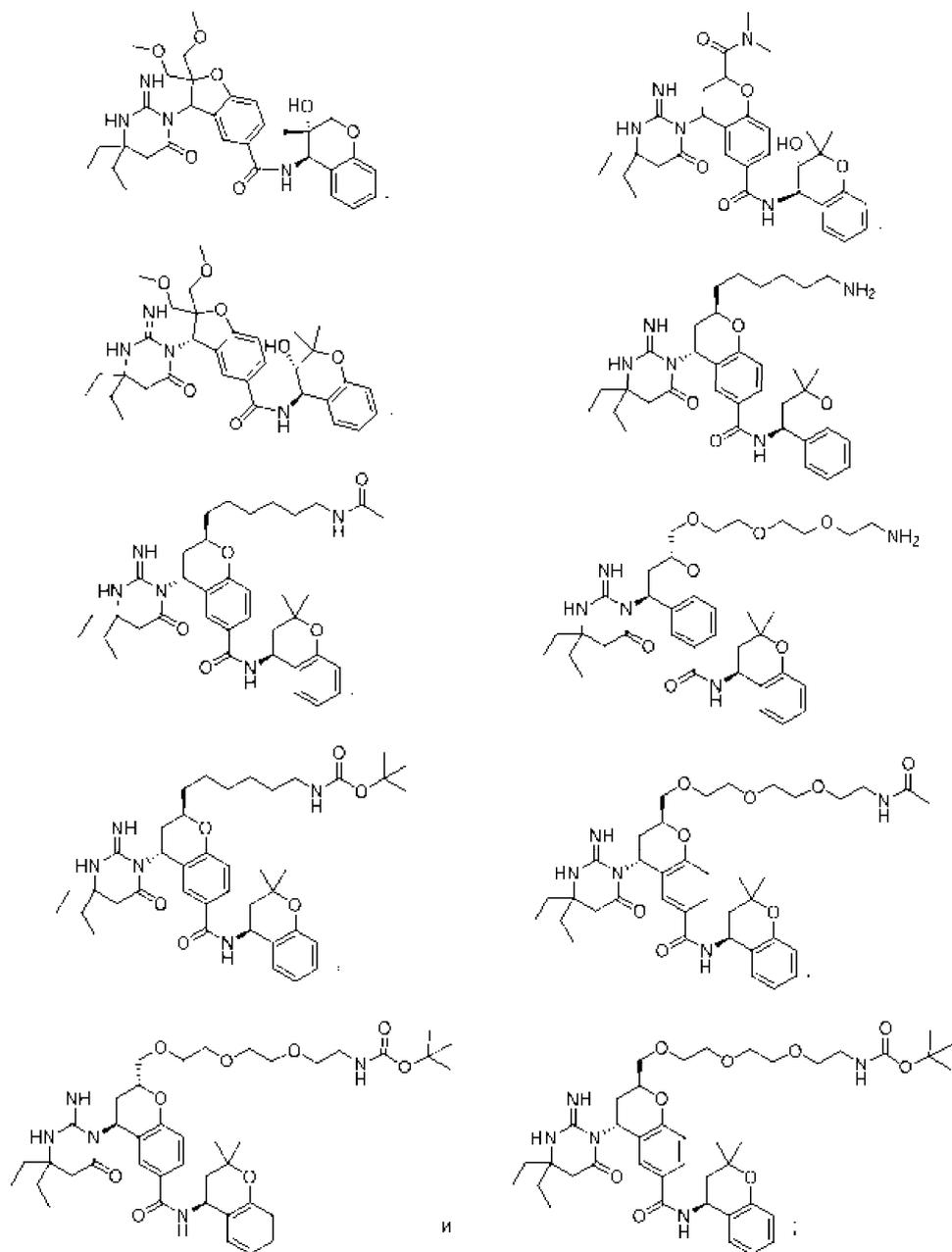






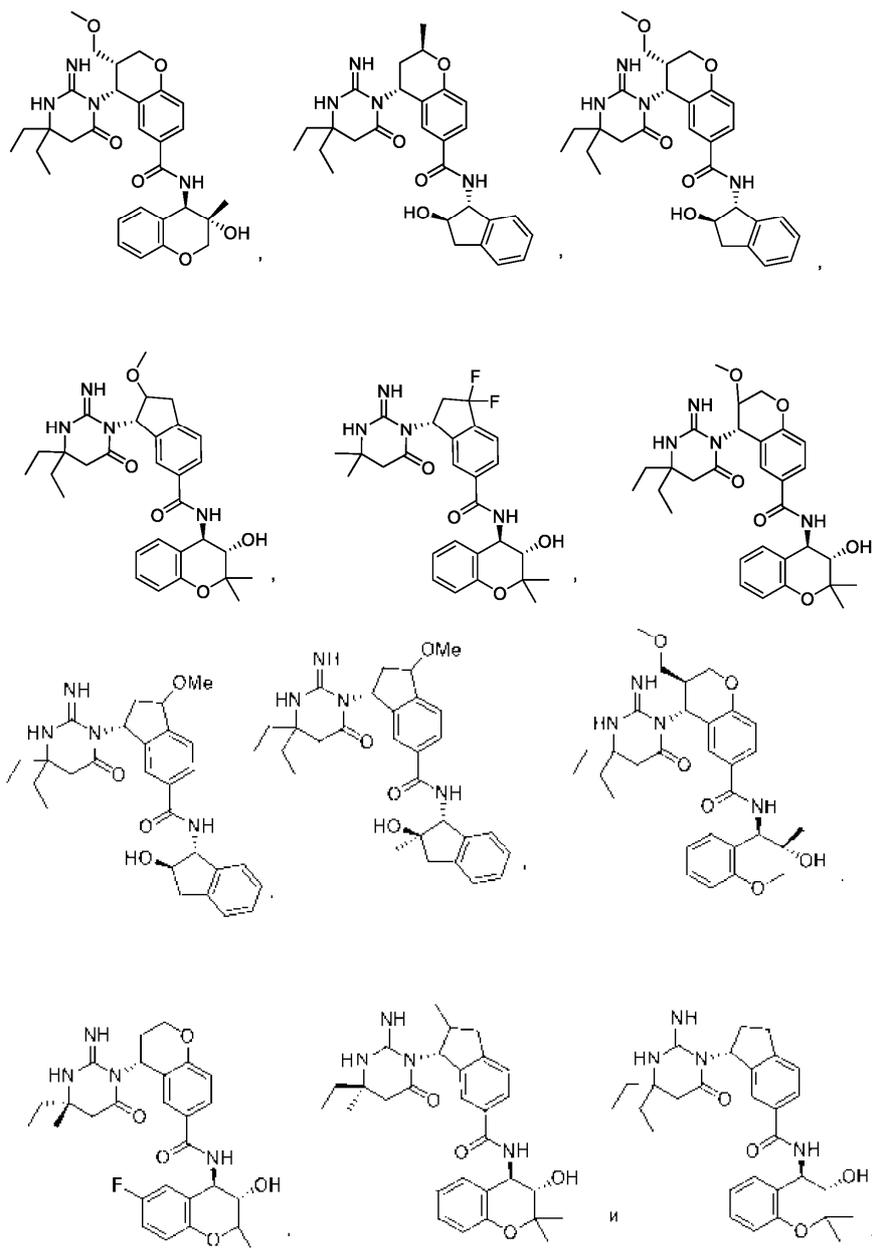




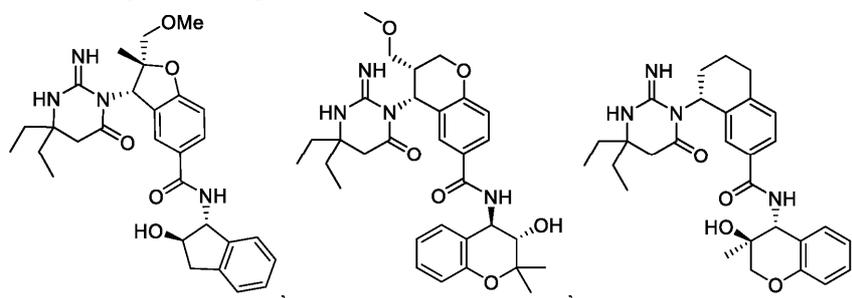


или его фармацевтически приемлемая соль.

28. Соединение, выбранное из группы, состоящей из

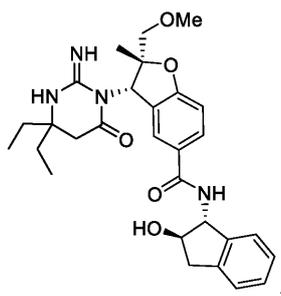


29. Соединение, выбранное из группы, состоящей из



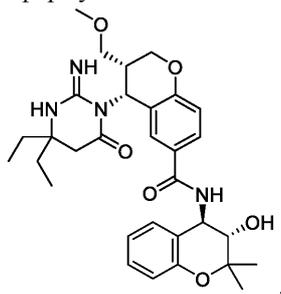
или его фармацевтически приемлемая соль.

30. Соединение, характеризующееся формулой



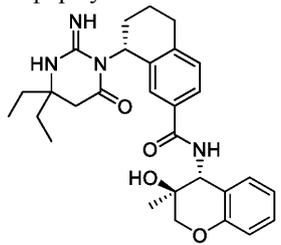
или его фармацевтически приемлемая соль.

31. Соединение, характеризующееся формулой



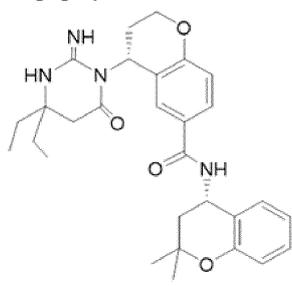
или его фармацевтически приемлемая соль.

32. Соединение, характеризующееся формулой



или его фармацевтически приемлемая соль.

33. Соединение, характеризующееся формулой



или его фармацевтически приемлемая соль.

34. Применение соединения по любому из пп.1-33 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции, вызванной Plasmodium, или лечения малярии.

35. Применение соединения по любому из пп.1-33 или его фармацевтически приемлемой соли для ингибирования плазмепсина X.

36. Применение соединения по любому из пп.1-33 или его фармацевтически приемлемой соли для ингибирования плазмепсина IX.

37. Применение соединения по любому из пп.1-33 или его фармацевтически приемлемой соли для двойного ингибирования плазмепсина IX и плазмепсина X.

38. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

39. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.1 и фармацевтически приемлемый носитель.

40. Применение соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли и одного или более дополнительных противомаларийных средств для лечения инфекции, вызванной Plasmodium, или лечения малярии.

41. Применение соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли и одного дополни-

тельного противомалярийного средства для лечения малярии посредством ингибирования плазмепсина X, IX и по меньшей мере одного другого механизма, где дополнительное противомалярийное средство действует по механизму, отличному от ингибирования плазмепсина IX или плазмепсина X.

42. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемую соль, и один или более дополнительных противомалярийных средств, выбранных из артеметера, люмефантрина, дигидроартемизинина, пипераквина, пионаридина, артезуната, амодиахина, мефлохина, сульфадоксина, пириметамина, люмефантрина, хинина, хлорохина, атоваквона и прогуанила, и фармацевтически приемлемый носитель.

43. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.29, или его фармацевтически приемлемую соль, пионаридин и/или артезунат, и фармацевтически приемлемый носитель.

44. Способ лечения инфекции, вызванной Plasmodium, или лечения малярии, включающий введение соединения по п.29, или его фармацевтически приемлемой соли, и эффективного количества одного или более дополнительных противомалярийных средств, выбранных из артеметера, люмефантрина, дигидроартемизинина, пипераквина, пионаридина, артезуната, амодиахина, мефлохина, сульфадоксина, пириметамина, люмефантрина, хинина, хлорохина, атоваквона и прогуанила, и фармацевтически приемлемого носителя.

