

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **046711**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента

2024.04.12

(21) Номер заявки

202290215

(22) Дата подачи заявки

2020.06.02

(51) Int. Cl. **C07D 261/04** (2006.01)**C07D 413/10** (2006.01)**C07D 413/12** (2006.01)**C07D 413/04** (2006.01)**C07D 417/10** (2006.01)**A61K 31/42** (2006.01)(54) **СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ  
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ АГЕНТОВ**

(31) PCT/CN2019/094601

(32) 2019.07.03

(33) CN

(43) 2022.03.25

(86) PCT/CN2020/093887

(87) WO 2021/000684 2021.01.07

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

МЕРК ШАРП И ДОУМ ЭлЭлСи (US)

(72) Изобретатель:

Кроули Брендан М., Нантермет  
Филиппе, Олсен Дэвид (US), Судзуки  
Такао (CN)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-9807708

WO-A1-9941244

WO-A1-03035073

WO-A2-2004029066

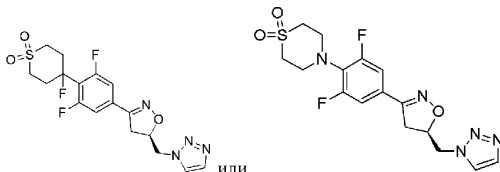
KOVGANKO, V.N. et al. "4,5-Dihydroisoxazoles in the synthesis of new metallomesogens", Russian Journal of Organic Chemistry, Vol. 42, No. 3, 31 March 2006 (2006-03-31), Pages 430-434

DADIBOYENA, SURESHBABU et al. "Solid phase synthesis of isoxazole and isoxazoline-carboxamides via [2+3]-dipolar cycloaddition using resin-bound alkynes or alkenes", Tetrahedron Letters, Vol. 53, No. 16, 16 February 2012 (2012-02-16), Pages 2096-2099

PATEL, NANDINI C. et al. "Discovery and Characterization of a Novel Dihydroisoxazole Class of  $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid (AMPA) Receptor Potentiators", J. Med. Chem., Vol. 56, No. 22, 11 November 2013 (2013-11-11), Pages 9180-9191

TRIANDAFILLIDI, IERASIA et al. "Green Organocatalytic Synthesis of Isoxazolines via a One-Pot Oxidation of Allyloximes", Org. Lett., Vol. 19, No. 1, 28 December 2017 (2017-12-28), Pages 106-109

(57) Изобретение относится к соединениям дигидроизоксазола формулы:



и их фармацевтически приемлемым солям. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, которые содержат по меньшей мере одно соединение дигидроизоксазола по изобретению. Изобретение также относится к способу лечения бактериальных инфекций *Mycobacterium tuberculosis*, включающему введение терапевтически эффективного количества дигидроизоксазола по изобретению и/или его фармацевтически приемлемой соли или композиции, содержащей такое соединение и/или соль, и к применению указанных соединений или производства лекарственного средства для лечения бактериальной инфекции у субъекта.

**B1****046711****046711 B1**

### Область техники

Настоящее изобретение относится к новым соединениям дигидроизоксазола и их фармацевтически приемлемым солям, полезным для лечения бактериальных инфекций, особенно микобактериальных инфекций, а также к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и способам получения таких соединений. Изобретение также относится к способам применения соединений дигидроизоксазола для лечения микобактериальных инфекций, таких как инфекции, вызываемые *Mycobacteria tuberculosis*.

### Уровень техники

Микобактерии являются родом бактерий, не являющихся ни истинно грамположительными, ни истинно грамотрицательными, включая патогены, вызывающие туберкулез (*M. tuberculosis*) и проказу (*M. leprae*). В частности, туберкулез (ТВ), несмотря на доступность анти-ТВ лекарственных средств, таких как изониазид и рифампицин, считается одним из самых смертоносных заболеваний в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2012 году было зарегистрировано 8,6 миллиона новых случаев туберкулеза и 1,3 миллиона случаев смерти от туберкулеза. См. Мировой отчет о туберкулезе 2013 г., опубликованный Всемирной организацией здравоохранения. Эпидемию туберкулеза усложняет рост числа штаммов с множественной лекарственной резистентностью и смертельная ассоциация с ВИЧ. У ВИЧ-положительных и инфицированных ТВ людей вероятность развития активного ТВ в 30 раз выше, чем у ВИЧ-отрицательных, и от ТВ умирает каждый третий человек с ВИЧ/СПИД во всем мире. См., например, Kaufmann et al., *Trends Microbiol.* 1:2-5 (1993) and Bloom et al., *N. Engl. J. Med.* 338:677-678 (1998).

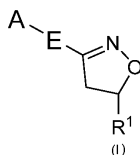
Микобактерии, отличные от *M. tuberculosis*, все чаще встречаются при оппортунистических инфекциях, от которых страдают больные СПИД. Организмы из комплекса *M. avium-intracellulare* (MAC), особенно серотипов четыре и восемь, составляют 68% микобактериальных изолятов от больных СПИД. Обнаруживается огромное количество MAC (до 1010 кислотоустойчивых бацилл на 1 г ткани), и, следовательно, прогноз для инфицированного больного СПИД плохой.

Некоторые антибиотики были одобрены или проходят клинические испытания для лечения грамположительных бактериальных инфекций, таких как устойчивый к метициллину *Staphylococcus aureus*. Примеры антибиотиков включают линезолид (*Zyvox*<sup>TM</sup>, Pfizer Inc., New York, NY) и тедизолид (*Sivextro*<sup>TM</sup>, Merck Sharp & Dohme Corp., Kenilworth, NJ). Тедизолид используют для лечения острых бактериальных инфекций кожи и кожных структур, вызванных определенными чувствительными грамположительными бактериями. Линезолид показан для лечения нескольких инфекций, вызванных чувствительными штаммами грамположительных микроорганизмов, включая нозокомиальную пневмонию, осложненные инфекции кожи и кожных структур и внебольничную пневмонию. Кроме того, в настоящее время он проходит клинические испытания для лечения *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) мультирезистентных (MDR) и с широкой (XDR). Lee et al., *N. Engl. J. Med.* 367:1508-18 (2012). Несмотря на клиническую эффективность в лечении этих заболеваний, длительное использование линезолида было связано с побочными эффектами, включая миелосупрессию (включая анемию и лейкопению) (Hickey et al., *Therapy*, 3(4):521-526 (2006), нейропатию и серотониновый синдром. Предполагается, что эти побочные эффекты связаны с ингибированием синтеза митохондриального белка. Flanagan et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(1):178-185 (2015).

Разработка новых антибиотиков, которые более безопасны, чем одобренные антибиотики, но, по меньшей мере, столь же эффективны, принесет большую пользу пациентам с Mtb.

### Сущность изобретения

Настоящее изобретение направлено на определенные новые соединения дигидроизоксазола, которые обладают антибактериальной активностью. Соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут быть полезны, например, для лечения бактериальных инфекций, например микобактериальных инфекций. Более конкретно, настоящее изобретение включает соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли:



где R<sup>1</sup>, A и E описаны более подробно ниже.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции для лечения бактериальной инфекции у субъекта, в частности инфекции *M. tuberculosis*, содержащей соединение по изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент.

Соединения формулы (I) (также называемые здесь "соединениями дигидроизоксазола") и их фармацевтически приемлемые соли могут быть полезны, например, для ингибирования роста *Mycobacterium tuberculosis* и/или для лечения или профилактики туберкулеза у пациента. Не будучи связанными какой-либо конкретной теорией, считается, что использование соединений по изобретению для лечения туберкулеза, вероятно, вызовет меньшую миелосупрессию, чем одобренные антибактериальные соединения,

такие как линезолид, поскольку они не связаны с высокой степенью ингибирования синтеза митохондриального белка.

Настоящее изобретение также направлено на 1) способы лечения туберкулеза у субъекта, нуждающегося в его лечении, включающие введение субъекту эффективного количества соединения дигидроизооксазола; и 2) использование соединения дигидроизооксазола для лечения туберкулеза.

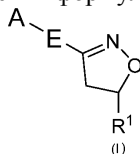
Варианты осуществления, подварианты осуществления и особенности настоящего изобретения либо дополнительно описаны, либо будут очевидны из последующего описания, примеров и прилагаемой формулы изобретения.

### Подробное описание изобретения

In vitro тестирование соединений формулы (I) выявило, что соединения обладают превосходной эффективностью при ингибировании роста *Mycobacteria tuberculosis*, но они не ассоциированы с высокой степенью ингибирования синтеза митохондриального белка. Таким образом ожидается, что соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли будут полезны для лечения *mycobacterial tuberculosis* (Mtb), при этом не вызывая побочных эффектов, такие как миелодепрессию, которые ассоциированы с линезолидом, который одобрен для лечения грамположительных инфекций. Поэтому такие соединения будут обладать значительными преимуществами по сравнению с линезолидом и аналогами в качестве терапевтических агентов для Mtb.

Соединение формулы (I).

В настоящем документе описаны соединения формулы (I)



или его фармацевтически приемлемые соли, где  $R^1$  является  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{COR}^3$ ,  $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{COOR}^3$ ,  $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{CON}(\text{R}^2)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{CONR}^2\text{N}(\text{R}^2)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^3$ ,  $-\text{CON}(\text{R}^2)_2$ ,  $-\text{C}=\text{NOR}^3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OR}^4$ ,  $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{R}^4$ ,  $-\text{CH}_2\text{R}^6$  или  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$ ;

каждый случай  $R^2$  независимо выбирают из группы, состоящей из H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкила,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ -алкенила и  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -циклоалкила, где указанный  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил, указанный  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ -алкенил и указанный  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -циклоалкил могут быть необязательно замещены вплоть до четырех заместителей, которые независимо выбирают из группы, состоящей из галогена,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCH}_3$  и  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ;

$R^3$  является H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкилом,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ -алкенилом, 4- или 5-членным гетероциклоалкилом или  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -циклоалкилом, где указанный  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил, указанный  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ -алкенил, указанный 4- или 5-членный гетероциклоалкил и указанный  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -циклоалкил могут быть необязательно замещены вплоть до четырех заместителей, которые независимо выбирают из группы, состоящей из галогена,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкила, гало- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкила, CN,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCH}_3$  и  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ;

$R^4$  является H или 5- или 6-членным гетероциклом, который необязательно замещен  $R^5$ ;

$R^5$  является H, галогеном,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкилом,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -алкенилом или  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -циклоалкилом, где указанный  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил, указанный  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -алкенил и указанный  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -циклоалкил могут быть необязательно замещены вплоть до четырех заместителей, которые независимо выбирают из группы, состоящей из галогена,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCH}_3$  и  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ;

$R^6$  является H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкилом, или 5-членным гетероциклом, где указанный 5-членный гетероцикл необязательно замещен вплоть до двух  $R^7$ ;

каждый случай  $R^7$  является H, галогеном, оксо,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкилом,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ -алкенилом или  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -циклоалкилом, где указанный  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил и указанный  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -циклоалкил может быть необязательно замещен от одного до четырех заместителями, которые независимо выбраны из группы, состоящей из галогена,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCH}_3$  и  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ;

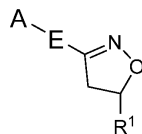
E является 6-членным арилом или 5- или 6-членным гетероарилом, содержащим от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из S, O и N, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены от одного до четырех заместителями, которые независимо выбраны из группы, состоящей из галогена,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OCHF}_2$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкила}$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкила и  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -циклоалкила;

A является гетероциклом, необязательно замещенным вплоть до четырех  $R^8$ , или арилом, необязательно замещенным вплоть до четырех  $R^8$ ;

каждый случай  $R^8$  независимо выбирают из группы, состоящей из галогена,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкила,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -циклоалкила,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкилгетероциклоалкила, гетероциклоалкила,  $-\text{O}$ -гетероциклоалкил, бензила,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OCHF}_2$ ,  $-\text{OR}^3$ ,  $=\text{O}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{SR}^3$ ,  $-\text{SF}_5$ ,  $-\text{SCF}_3$ ,  $-\text{SOR}^3$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^3$ ,  $-\text{S}(=\text{O})(=\text{N})\text{R}^2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^2)_2$ ,  $-\text{NR}^2\text{COR}^3$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$ ,  $-\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^3$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{COR}^9$ ,  $-\text{COOR}^3$ ,  $-\text{CON}(\text{R}^2)_2$ ,  $(=\text{N})\text{R}^2$  и  $-\text{C}(\text{R}^9)_2\text{N}(\text{R}^2)_2$ , где указанный  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -циклоалкил,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкилгетероциклоалкил, гетероциклоалкил,  $-\text{O}$ -гетероциклоалкил и бензил необязательно замещенным вплоть до четырех метилом, F,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $=\text{O}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHCH}_3$  или  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ; и

каждый случай  $R^9$  независимо выбирают из группы, состоящей из H,  $C_1$ - $C_6$ -алкила и  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила.

Более конкретно, настоящее изобретение включает соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемую соль:



где  $R^1$  является  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{COR}^3$ ,  $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{COOR}^3$ ,  $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{CON}(\text{R}^2)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{CONR}^2\text{N}(\text{R}^2)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^3$ ,  $-\text{CON}(\text{R}^2)_2$ ,  $-\text{C}=\text{NOR}^3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OR}^4$ ,  $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{R}^4$  или  $-\text{CH}_2\text{R}^6$ ;

каждый случай  $R^2$  независимо выбирают из группы, состоящей из H,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_2$ - $C_6$ -алкенила и  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила, где указанный  $C_1$ - $C_6$ -алкил, указанный  $C_2$ - $C_6$ -алкенил и указанный  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил могут быть необязательно замещены вплоть до четырех заместителей, которые независимо выбирают из группы, состоящей из галогена,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHCH}_3$  и  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ;

$R^3$  является H,  $C_1$ - $C_6$ -алкилом,  $C_2$ - $C_6$ -алкенилом, 4-членным гетероциклоалкилом и  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкилом, где указанный  $C_1$ - $C_6$ -алкил, указанный  $C_2$ - $C_6$ -алкенил, 4-членный гетероциклоалкил и указанный  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил могут быть необязательно замещены вплоть до четырех заместителей, которые независимо выбирают из группы, состоящей из галогена,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCH}_3$  и  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ;

$R^4$  является H или 5- или 6-членным гетероциклом, который необязательно замещен  $R^5$ ;

$R^5$  выбирают из группы, состоящей из H, галогена,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_3$ - $C_6$ -алкенила и  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила, где указанный  $C_1$ - $C_6$ -алкил, указанный  $C_3$ - $C_6$ -алкенил и указанный  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил могут быть необязательно замещены вплоть до четырех заместителей, которые независимо выбирают из группы, состоящей из галогена,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHCH}_3$  и  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ;

$R^6$  является H,  $C_1$ - $C_6$ -алкилом, или 5-членным гетероциклом, где указанный 5-членный гетероцикл необязательно замещен вплоть до двух  $R^7$ ;

$R^7$  является H, галогеном, оксо,  $C_1$ - $C_6$ -алкилом,  $C_2$ - $C_6$ -алкенилом или  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкилом, где указанный  $C_1$ - $C_6$ -алкил и указанный  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил могут быть необязательно замещены от одного до четырех заместителями, которые независимо выбраны из группы, состоящей из галогена,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHCH}_3$  и  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ;

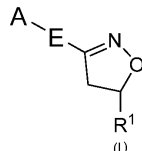
E является 6-членным арилом или 5- или 6-членным гетероарилом, содержащим от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из S, O и N, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены от одного до четырех заместителями, которые независимо выбраны из группы, состоящей из галогена,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OCHF}_2$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила})$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкила и  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила;

A является гетероциклом, необязательно замещенным вплоть до четырех  $R^8$ , или арилом, замещенным вплоть до четырех  $R^8$ ;

каждый случай  $R^8$  независимо выбирают из группы, состоящей из галогена,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила,  $C_1$ - $C_6$ -алкилгетероциклоалкила, гетероциклоалкила, бензила,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OCHF}_2$ ,  $-\text{OR}^3$ ,  $=\text{O}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{SR}^3$ ,  $-\text{SF}_5$ ,  $-\text{SCF}_3$ ,  $-\text{SOR}^3$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^3$ ,  $-\text{S}(=\text{O})(=\text{N})\text{R}^2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^2)_2$ ,  $-\text{NR}^2\text{COR}^3$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$ ,  $-\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^3$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{COR}^9$ ,  $-\text{COOR}^3$ ,  $-\text{CON}(\text{R}^2)_2$  и  $-\text{C}(\text{R}^9)_2\text{N}(\text{R}^2)_2$ , где указанный  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  $C_1$ - $C_6$ -алкилгетероциклоалкил, гетероциклоалкил и бензил необязательно замещены вплоть до четырех метилом, F,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $=\text{O}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHCH}_3$  и  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ; и

каждый случай  $R^9$  независимо выбирают из группы, состоящей из H,  $C_1$ - $C_6$ -алкила и  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила.

В одном аспекте настоящее изобретение включает соединения формулы (I)



и их фармацевтически приемлемые соли,

где A, E и  $R^1$  такие, как определено выше для соединений формулы (I);

где соединения могут подходить для применения в лечении бактериальных инфекций, в частности микобактериальных инфекций.

В первом варианте осуществления изобретения (Вариант осуществления E1) представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где A является арилом, необязательно замещенным вплоть до четырех  $R^8$  и где все другие переменные такие, как определены изначально (т.е. определены в формуле (I) выше).

В субварианте осуществления варианта осуществления E1 A является 6-членным арилом. В других субвариантах осуществления A является 8-, 10-, 12- или 14-членным арилом.

Вторым вариантом осуществления (Вариант осуществления E2) является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где А является гетероциклом, где от 1 до 4 атомов кольца независимо являются O, N, SO<sub>2</sub>, S или S(N)(O) и оставшиеся атомы кольца являются атомами углерода, и все другие переменные такие, как определено выше. В субварианте осуществления варианта осуществления E2 А является гетероарилом, где от 1 до 4 атомов кольца независимо являются O, N, SO<sub>2</sub>, S или S(N)(O) и оставшиеся атомы кольца являются атомами углерода, и все другие переменные такие, как определено выше.

В субварианте осуществления варианта осуществления E2 А является 5-членным гетероарилом, содержащим один гетероатом. В другом субварианте осуществления А является 5-членным гетероарилом, содержащим два гетероатома. В другом субварианте осуществления А является 5-членным гетероарилом, содержащим три гетероатома. В еще одном субварианте осуществления А является 5-членным гетероарилом, содержащим четыре гетероатома. В другом субварианте осуществления А является 6-членным гетероарилом, содержащим один гетероатом. В другом субварианте осуществления А является 6-членным гетероарилом, содержащим два гетероатома. В другом субварианте осуществления А является 6-членным гетероарилом, содержащим три гетероатома. В еще одном субварианте осуществления А является 6-членным гетероарилом, содержащим четыре гетероатома. В других субвариантах осуществления А является 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13- или 14-членным гетероарилом, содержащим от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N, SO<sub>2</sub>, S или S(N)(O).

Третьим вариантом осуществления (Вариант осуществления E3) является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где А является моноциклическим или частично ненасыщенным кольцом, необязательно замещенным вплоть до четырех R<sup>8</sup>, где от 1 до 4 атомов кольца независимо являются O, N, SO<sub>2</sub>, S или S(N)(O), и оставшиеся атомы кольца являются атомами углерода, и все другие переменные такие, как определено выше. В субварианте осуществления варианта осуществления E3 А является моноциклическим гетероциклоалкилом, необязательно замещенным вплоть до четырех R<sup>8</sup>, где от 1 до 4 атомов кольца независимо являются O, N, SO<sub>2</sub>, S или S(N)(O), и оставшиеся атомы кольца являются атомами углерода, и все другие переменные такие, как определено выше.

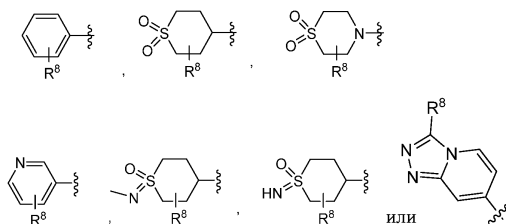
В субварианте осуществления варианта осуществления E3 А является 5-членным моноциклическим насыщенным или частично ненасыщенным кольцом, содержащим один гетероатом. В другом субварианте осуществления А является 5-членным моноциклическим насыщенным или частично ненасыщенным кольцом, содержащим два гетероатома. В другом субварианте осуществления А является 5-членным моноциклическим насыщенным или частично ненасыщенным кольцом, содержащим три гетероатома. В еще одном субварианте осуществления А является 5-членным моноциклическим насыщенным или частично ненасыщенным кольцом, содержащим четыре гетероатома. В другом субварианте осуществления А является 6-членным моноциклическим насыщенным или частично ненасыщенным кольцом, содержащим один гетероатом. В другом субварианте осуществления А является 6-членным моноциклическим насыщенным или частично ненасыщенным кольцом, содержащим два гетероатома. В другом субварианте осуществления А является 6-членным моноциклическим насыщенным или частично ненасыщенным кольцом, содержащим три гетероатома. В еще одном субварианте осуществления А является 6-членным моноциклическим насыщенным или частично ненасыщенным кольцом, содержащим четыре гетероатома.

Четвертым вариантом осуществления (Вариант осуществления E4) является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где А является бициклической насыщенной или частично ненасыщенной системой, необязательно замещенной вплоть до четырех R<sup>8</sup>, где от 1 до 4 атомов кольца независимо являются O, N, SO<sub>2</sub>, S или S(N)(O), и оставшиеся атомы кольца являются атомами углерода, и все другие переменные такие, как определено выше.

В субварианте осуществления варианта осуществления E4 А является бициклической насыщенной или частично ненасыщенной системой, содержащей один гетероатом. В другом субварианте осуществления А является бициклической насыщенной или частично ненасыщенной системой, содержащей два гетероатома. В другом субварианте осуществления А является бициклической насыщенной или частично ненасыщенной системой, содержащей три гетероатома. В еще одном субварианте осуществления А является бициклической насыщенной или частично ненасыщенной системой, содержащей четыре гетероатома.

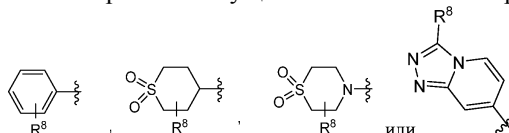
В вариантах осуществления E1-E4 и субвариантах осуществления из варианта осуществления E1-E4 А необязательно замещен вплоть до четырех R<sup>8</sup>. В субвариантах осуществления вариантов осуществления E1-E4 и предшествующих субвариантах осуществления А замещен четырьмя R<sup>8</sup>, такими, как определены изначально. В другом субварианте осуществления А замещен тремя R<sup>8</sup>. В другом субварианте осуществления А замещен двумя R<sup>8</sup>. В еще одном субварианте осуществления А замещен одним R<sup>8</sup>. В альтернативных вариантах осуществления вариантов осуществления E1-E4 А не замещен. В другом субварианте осуществления, где А замещен R<sup>8</sup>, R<sup>8</sup> включает водород.

Пятым вариантом осуществления (Вариант осуществления E5) является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где А выбирают из группы, состоящей из:



где  $R^8$  представляет вплоть до четырех необязательных заместителей, которые могут быть одинаковыми или разными; и где  $R^8$  и все другие переменные такие, как определено выше.

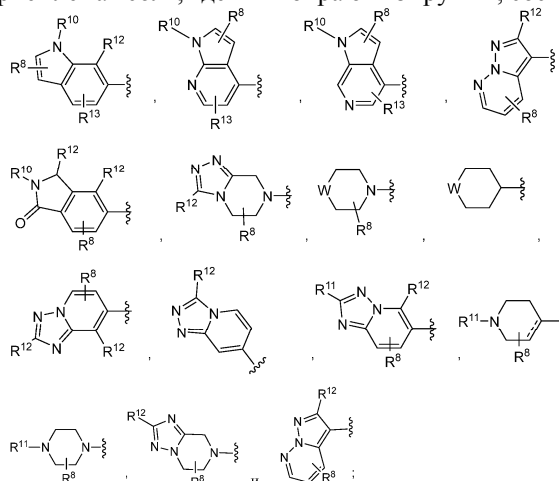
В субвариантах осуществления вариантов осуществления E5 A выбирают из группы, состоящей из:



где  $R^8$  представляет вплоть до четырех необязательных заместителей, которые могут быть одинаковыми или разными; и где  $R^8$  и все другие переменные такие, как определено выше.

В субвариантах осуществления вариантов осуществления E5 A замещен четырьмя  $R^8$ . В другом субварианте осуществления A замещен тремя  $R^8$ . В другом субварианте осуществления A замещен двумя  $R^8$ . В еще одном субварианте осуществления A замещен одним  $R^8$ . В альтернативном субварианте осуществления варианта осуществления E5 A не замещен.

Шестым вариантом осуществления (Вариант осуществления E6) является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где A выбирают из группы, состоящей из:



каждый случай  $R^8$  независимо выбирают из группы, состоящей из H, галогена,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила,  $C_1$ - $C_6$ -алкилгетероциклоалкила, гетероциклоалкила, бензила,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OR^3$ ,  $=O$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-SR^3$ ,  $-SF_5$ ,  $-SCF_3$ ,  $-SOR^3$ ,  $-SO_2R^3$ ,  $-S(=O)(=N)R^2$ ,  $-N(R^2)_2$ ,  $-NR^2COR^3$ ,  $-SO_2N(R^2)_2$ ,  $-NR^2SO_2R^3$ ,  $-COOH$ ,  $-COR^9$ ,  $-COOR^3$ ,  $-CON(R^2)_2$ ,  $(=N)R^2$  и  $-C(R^9)_2N(R^2)_2$ , где указанный  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  $C_1$ - $C_6$ -алкилгетероциклоалкил, гетероциклоалкил и бензил необязательно замещены вплоть до четырех метилом, F,  $-OCH_3$ ,  $-OH$ ,  $=O$ ,  $NH_2$ ,  $NHCH_3$  и  $N(CH_3)_2$ ;

$R^{10}$  выбирают из группы, состоящей из H,  $C_1$ - $C_6$ -алкила и  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила, где указанный  $C_1$ - $C_6$ -алкил и указанный  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил необязательно замещены от одного до четырех заместителями, которые независимо выбраны из группы, состоящей из F,  $-OCH_3$ ,  $-OH$ ,  $NH_2$ ,  $NHCH_3$  и  $N(CH_3)_2$ ;

$R^{11}$  выбирают из группы, состоящей из H,  $C_1$ - $C_6$ -алкила и  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила,  $-COR^9$ ,  $-COOR^9$ ,  $-CON(R^9)_2$  и  $-SO_2R^9$ ;

каждый случай  $R^{12}$  независимо выбирают из группы, состоящей из H, галогена,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила, бензила,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OR^3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-SR^3$ ,  $-SF_5$ ,  $-SCF_3$ ,  $-SOR^3$ ,  $-SO_2R^3$ ,  $-S(=O)(=N)R^2$ ,  $-N(R^2)_2$ ,  $-NR^2COR^3$ ,  $-SO_2N(R^2)_2$ ,  $-NR^2SO_2R^3$ ,  $-COOH$ ,  $-COR^9$ ,  $-COOR^3$ ,  $-CON(R^2)_2$ , 4-членный гетероцикл и  $-C(R^9)_2N(R^2)_2$ , где указанный  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил, 4-членный гетероцикл и бензил необязательно замещены вплоть до четырех метилом, F,  $-OCH_3$ ,  $-OH$ ,  $NH_2$ ,  $NHCH_3$  и  $N(CH_3)_2$ ;

$R^{13}$  выбирают из группы, состоящей из H, галогена,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила, бензила,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OR^3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-SR^3$ ,  $-SF_5$ ,  $-SCF_3$ ,  $-SOR^3$ ,  $-SO_2R^3$ ,  $-S(=O)(=N)R^2$ ,  $-N(R^2)_2$ ,  $-NR^2COR^3$ ,  $-SO_2N(R^2)_2$ ,  $-NR^2SO_2R^3$ ,  $-COOH$ ,  $-COR^9$ ,  $-COOR^3$ ,  $-CON(R^2)_2$  и  $-C(R^9)_2N(R^2)_2$ , где указанный  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил и бензил необязательно замещены вплоть до четырех метилом, F,  $-OCH_3$ ,  $-OH$ ,  $NH_2$ ,  $NHCH_3$  и  $N(CH_3)_2$ ; и

W выбирают из группы, состоящей из O, S, SO,  $SO_2$  и  $S(=O)(=NH)$ ; и

где --- представляет двойную или одинарную связь,

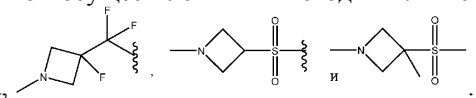
где все другие переменные такие, как определено выше.

В вариантах осуществления E1-E6 и субвариантах осуществления вариантов осуществления E1-E6 каждый случай  $R^8$  независимо выбирают из группы, состоящей из галогена,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила,  $C_1$ - $C_6$ -алкилгетероциклоалкила, гетероциклоалкила, бензила,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OR^3$ ,  $=O$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-SR^3$ ,  $-SF_5$ ,  $-SCF_3$ ,  $-SOR^3$ ,  $-SO_2R^3$ ,  $-S(=CH_2)C_1$ - $C_6$ -алкила,  $-S(=O)(=N)R^2$ ,  $-N(R^2)_2$ ,  $-NR^2COR^3$ ,  $-SO_2N(R^2)_2$ ,  $-NR^2SO_2R^3$ ,  $-COOH$ ,  $-COR^9$ ,  $-COOR^3$ ,  $-CON(R^2)_2$ ,  $(=N)R^2$  и  $-C(R^9)_2N(R^2)_2$ , где указанный  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  $C_3$ - $C_6$ -гетероциклоалкил и бензил необязательно замещены вплоть до четырех метилом, F,  $-OCH_3$ ,  $-OH$ ,  $=O$ ,  $NH_2$ ,  $NHCH_3$  и  $N(CH_3)_2$ .

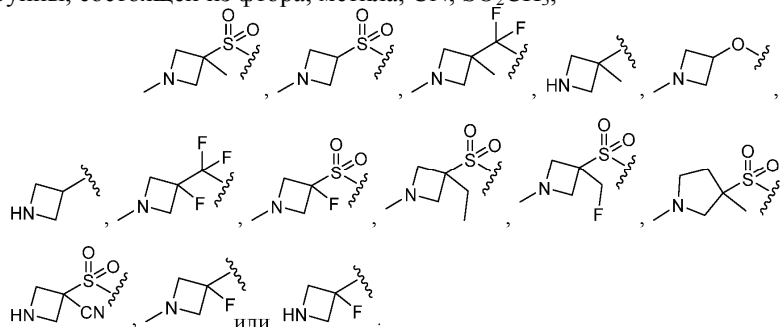
В вариантах осуществления E1-E6 и субвариантах осуществления вариантов осуществления E1-E6 каждый случай  $R^8$  представляет вплоть до четырех необязательных заместителей атомов углерода кольца, где каждый случай  $R^8$  независимо выбирают из группы, состоящей из галогена,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила,  $C_1$ - $C_6$ -алкилгетероциклоалкила, гетероциклоалкила,  $-O$ -гетероциклоалкила, бензила,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OR^3$ ,  $=O$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-SR^3$ ,  $-SF_5$ ,  $-SCF_3$ ,  $-SOR^3$ ,  $-SO_2R^3$ ,  $-S(=O)(=N)R^2$ ,  $-N(R^2)_2$ ,  $-NR^2COR^3$ ,  $-SO_2N(R^2)_2$ ,  $-NR^2SO_2R^3$ ,  $-COOH$ ,  $-COR^9$ ,  $-COOR^3$ ,  $-CON(R^2)_2$  и  $-C(R^9)_2N(R^2)_2$ , где указанный  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  $C_1$ - $C_6$ -алкилгетероциклоалкил, гетероциклоалкил,  $-O$ -гетероциклоалкил и бензил необязательно замещены вплоть до четырех метилом, F,  $-OCH_3$ ,  $-OH$ ,  $=O$ ,  $NH_2$ ,  $NHCH_3$  и  $N(CH_3)_2$ .

В конкретном субварианте осуществления вариантов осуществления E1-E6 один или несколько из  $R^8$  выбирают из группы, состоящей из  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH_2NH_2$ ,  $-CONH_2$ ,  $C(CH_3)_2OH$ ,  $-COOC(CH_3)_2CH_3$ ,  $-SCH_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $-Cl$ ,  $-F$ ,  $-CHF_2$ ,  $=O$ ,  $-циклопропила$ ,  $NO_2$ ,  $-NHSO_2CH_3$ ,  $-SO_2N(CH_3)_2$ ,  $-S(=O)(=NH)CH_3$ ,  $-SO_2CH_3$ ,  $-SOCH_3$  и  $-SO_2NH_2$ .

В другом конкретном субварианте осуществления вариантов осуществления E1-E6 один или не-

сколько из  $R^8$  выбирают из группы, состоящей из фтора, метила, 

В конкретном субварианте осуществления вариантов осуществления E1-E6 один или несколько из  $R^8$  выбирают из группы, состоящей из фтора, метила,  $CN$ ,  $SO_2CH_3$ ,

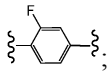


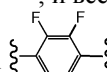
Седьмым вариантом осуществления (Вариант осуществления E7) является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где А такой, как определен выше или в любом из вариантов осуществления E1-E6 Е является 6-членным арилом, где указанный арил необязательно замещен вплоть до четырех заместителями, которые независимо выбраны из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2NH_2$ ,  $-CH_2NHCOCH_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OH$ ,  $-O-(C_1-C_6)$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ -алкила и  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила, и все другие переменные такие, как определено выше.

Восьмым вариантом осуществления (Вариант осуществления E8) является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где А такой, как определен выше или в любом из вариантов осуществления E1-E6, Е является 5-членным гетероарилом, содержащим от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из S, O и N, где указанный гетероарил необязательно замещен вплоть до четырех заместителями, которые независимо выбраны из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2NH_2$ ,  $-CH_2NHCOCH_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OH$ ,  $-O-(C_1-C_6)$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ -алкила и  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила, и все другие переменные такие, как определено выше.

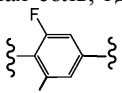
Девятым вариантом осуществления (Вариант осуществления E9) является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где А такой, как определен выше или в любом из вариантов осуществления E1-E6, Е является 6-членным гетероарилом, содержащим от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из S, O и N, где указанный 6-членный гетероарил необязательно замещен вплоть до четырех заместителями, которые независимо выбраны из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2NH_2$ ,  $-CH_2NHCOCH_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OH$ ,  $-O-(C_1-C_6)$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ -алкила и  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила, и все другие переменные такие, как определено выше.

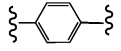
Десятым вариантом осуществления (Вариант осуществления E10) является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где А такой, как определен выше или в любом из вариантов осуществления E1-E6, Е является фенилом, замещенным одним или двумя атомами фтора.

В субварианте осуществления Е является ; и все другие переменные такие, как определено выше.

В субварианте осуществления Е является  и все другие переменные такие, как определено выше.

Одиннадцатым вариантом осуществления (Вариант осуществления E11) является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где А такой, как определен выше или в любом из

вариантов осуществления E1-E6; Е является  и все другие переменные такие, как определено выше.

Двенадцатым вариантом осуществления (Вариант осуществления E12) является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где А такой, как определен выше или в любом из вариантов осуществления E1-E6, Е является  и все другие переменные такие, как определены изначально.

Тринадцатым вариантом осуществления (Вариант осуществления E13) является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где А такой, как определен выше или в любом из вариантов осуществления E1-E6, Е такой, как определен в любом из вариантов осуществления E7-E12 и R<sup>1</sup> выбирают из группы, состоящей из -CH<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>COR<sup>3</sup>, -CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>COOR<sup>3</sup>, -CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>CON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>CONR<sup>2</sup>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -CON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -C=NOR<sup>3</sup>, -CH<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>, -CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>4</sup>, -CH<sub>2</sub>R<sup>6</sup> и -CH<sub>2</sub>OC(O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>. В субварианте осуществления, R<sup>1</sup> выбирают из группы, состоящей из -CH<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>COR<sup>3</sup>, -CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>COOR<sup>3</sup>, -CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>CON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>CONR<sup>2</sup>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -CON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -C=NOR<sup>3</sup>, -CH<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>, -CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>4</sup> и -CH<sub>2</sub>R<sup>6</sup>.

Четырнадцатым вариантом осуществления (Вариант осуществления E14) является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где А такой, как определен выше или в любом из вариантов осуществления E1-E6, Е такой, как определен в любом варианте осуществления E7-E12, и R<sup>1</sup> является -CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>COR<sup>3</sup>, -CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>COOR<sup>3</sup>, -CH<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>, -CH<sub>2</sub>OC(O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> или -CH<sub>2</sub>R<sup>6</sup>. В субварианте осуществления R<sup>1</sup> является -CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>COR<sup>3</sup>, -CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>COOR<sup>3</sup>, -CH<sub>2</sub>OR<sup>4</sup> или -CH<sub>2</sub>R<sup>6</sup>.

В субварианте осуществления варианта осуществления E14, одним из R<sup>6</sup> является триазол.

В другом субварианте осуществления варианта осуществления E14 одним из R<sup>2</sup> является Н и одним из R<sup>3</sup> является метил.

В еще одном субварианте осуществления варианта осуществления E14 одним из R<sup>4</sup> является Н.

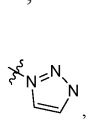
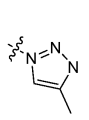
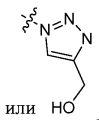
В другом субварианте осуществления, где

R<sup>1</sup> является -CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>COR<sup>3</sup>, -CH<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>, -CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>COOR<sup>3</sup>, -CH<sub>2</sub>OC(O)N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> или -CH<sub>2</sub>R<sup>6</sup>; и

R<sup>2</sup> является Н;

R<sup>3</sup> является метилом, этилом, бицикло[1.1.1]пентаном или циклопропиллом, где циклопропил замещен метилом;

R<sup>4</sup> является Н;

R<sup>6</sup> является ,  или .

Пятнадцатым вариантом осуществления (Вариант осуществления E15) является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где А такой, как определен выше или в любом из вариантов осуществления E1-E6, Е такой, как определен в любом из вариантов осуществления E7-E12 и R<sup>1</sup> является -CH<sub>2</sub>R<sup>6</sup>.

Шестнадцатым вариантом осуществления (Вариант осуществления E16) является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где А такой, как определен выше или в любом из вариантов осуществления E1-E6, Е такой, как определен в любом из вариантов осуществления E7-E12 и R<sup>1</sup> является -CH<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>.

Семнадцатым вариантом осуществления (Вариант осуществления E17) является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где А такой, как определен выше или в любом из вариантов осуществления E1-E6, Е такой, как определен в любом из вариантов осуществления E7-E12 и R<sup>1</sup> является -CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>COR<sup>3</sup>.

В субварианте осуществления варианта осуществления E17 R<sup>1</sup> является -CH<sub>2</sub>NHCOR<sup>3</sup>.

В другом субварианте осуществления R<sup>1</sup> является -CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>CO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилом).

В другом субварианте осуществления R<sup>1</sup> является -CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>COCH<sub>3</sub>.

В другом субварианте осуществления R<sup>1</sup> является -CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>.

В другом субварианте осуществления R<sup>1</sup> является -CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>CO(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкилом).



В другом субварианте осуществления  $R^1$  является  $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{CO}$ -циклопропил.

В другом субварианте осуществления  $R^1$  является  $-\text{CH}_2\text{NHCO}$ -циклопропил.

В другом субварианте осуществления  $R^1$  является  $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{CO}$ (бицикло[1.1.1]пентаном).

В другом субварианте осуществления  $R^1$  является  $-\text{CH}_2\text{NHCO}$ (бицикло[1.1.1]пентаном).

Восемнадцатым вариантом осуществления (Вариант осуществления E18) является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где А такой, как определен выше или в любом из вариантов осуществления E1-E6, Е такой, как определен в любом варианте осуществления E7-E12, и  $R^1$  является  $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{COOR}^3$ .

В субварианте осуществления варианта осуществления E18  $R^1$  является  $-\text{CH}_2\text{NHCOOR}^3$ .

В субварианте осуществления варианта осуществления E18  $R^1$  является  $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{COOCH}_3$ .

В другом субварианте осуществления варианта осуществления E18  $R^1$  является  $-\text{CH}_2\text{NHCOOCH}_3$ .

В другом субварианте осуществления варианта осуществления E18  $R^1$  является  $-\text{CH}_2\text{NHCOOCH}_2\text{CH}_3$ .

В другом субварианте осуществления варианта осуществления E18  $R^1$  является  $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкилом})$ .

В субварианте осуществления варианта осуществления E18  $R^1$  является  $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{COO}(\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкилом})$ .

В субварианте осуществления варианта осуществления E18  $R^1$  является  $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{COO}$ (циклопропил).

В субварианте осуществления варианта осуществления E18  $R^1$  является  $-\text{CH}_2\text{NHCOO}$ (циклопропил).

В субварианте осуществления варианта осуществления E18  $R^1$  является  $-\text{CH}_2\text{NHCOO}$ (циклопропил).

В субварианте осуществления варианта осуществления E18  $R^1$  является  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$ .

В субварианте осуществления варианта осуществления E18  $R^1$  является  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$ .

Девятнадцатым вариантом осуществления (Вариант осуществления E19) является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где А такой, как определен выше или в любом из вариантов осуществления E1-E6, Е такой, как определен в любом варианте осуществления E7-E12, и  $R^1$  является  $-\text{CH}_2\text{R}^6$ .

Двадцатым вариантом осуществления (Вариант осуществления E20) является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где А такой, как определен выше или в любом из вариантов осуществления E1-E6, Е такой, как определен в любом варианте осуществления E7-E12, и  $R^1$  является  $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{COOR}^3$ .

В субварианте осуществления варианта осуществления E20 одним из  $R^2$  является Н и одним из  $R^3$  является  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$ , где указанный  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$  необязательно замещен вплоть до четырех заместителей, которые независимо выбраны из группы, состоящей из галогена,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCH}_3$  и  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ .

В другом субварианте осуществления варианта осуществления E20 одним из  $R^2$  является Н и одним из  $R^2$  является  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкилом}$ .

В еще одном субварианте осуществления варианта осуществления E20 одним из  $R^2$  является Н и одним из  $R^2$  является  $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкил}$ , где указанный  $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкил}$  необязательно замещен вплоть до четырех заместителей, которые независимо выбраны из группы, состоящей из галогена,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCH}_3$  и  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ .

Двадцать первым вариантом осуществления (Вариант осуществления E21) является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где А такой, как определен выше или в любом из вариантов осуществления E1-E6, Е такой, как определен в любом варианте осуществления E7-E12, и  $R^1$  является  $-\text{C}=\text{NOR}^3$ .

В субвариантах осуществления вариантов осуществления E16, E17, E18 и E21  $R^3$  является Н.

В субвариантах осуществления вариантов осуществления E16, E17, E18 и E21  $R^3$  является  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкилом}$ , где указанный  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$  может быть необязательно замещен вплоть до четырех заместителей, которые независимо выбирают из группы, состоящей из галогена,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCH}_3$  и  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ .

В субвариантах осуществления вариантов осуществления E16, E17, E18 и E21,  $R^3$  является  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкенилом}$ , где указанный  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкенил}$  может быть необязательно замещен вплоть до четырех заместителей, которые независимо выбирают из группы, состоящей из галогена,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCH}_3$  и  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ .

В субвариантах осуществления вариантов осуществления E16, E17, E18 и E21,  $R^3$  является  $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкилом}$ , где указанный  $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкил}$  может быть необязательно замещен вплоть до четырех заместителей, которые независимо выбирают из группы, состоящей из галогена,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCH}_3$  и  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ .

Двадцать вторым вариантом осуществления (Вариант осуществления E22) является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где А такой, как определен выше или в любом

из вариантов осуществления E1-E6, E такой, как определен в любом варианте осуществления E7-E12, и R<sup>1</sup> является -CH<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>.

Двадцать третьим вариантом осуществления (Вариант осуществления E23) является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где A такой, как определен выше или в любом из вариантов осуществления E1-E6, E такой, как определен в любом варианте осуществления E7-E12, и R<sup>1</sup> является -CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>4</sup>.

В субвариантах осуществления вариантов осуществления E22 и E23 R<sup>4</sup> является 5-членным гетероциклом, необязательно замещенным R<sup>5</sup>.

В субвариантах осуществления вариантов осуществления E22 и E23 R<sup>4</sup> является 6-членным гетероциклом, необязательно замещенным R<sup>5</sup>.

В субвариантах осуществления вариантов осуществления E22 и E23 R<sup>4</sup> является H.

В субвариантах осуществления вариантов осуществления E16, E19 и E23 R<sup>2</sup> является H.

В других субвариантах осуществления вариантов осуществления E16, E19 и E23 R<sup>2</sup> является C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилом, где указанный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил необязательно замещен вплоть до четырех заместителей, которые независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, -OCH<sub>3</sub>, -OH, NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub> и N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

В других субвариантах осуществления вариантов осуществления E16, E19 и E23 R<sup>2</sup> является C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенилом, где указанный C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил необязательно замещен вплоть до четырех заместителей, которые независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, -OCH<sub>3</sub>, -OH, NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub> и N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

В альтернативных субвариантах осуществления вариантов осуществления E16, E19 и E23 R<sup>2</sup> является C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкилом, где указанный C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил необязательно замещен вплоть до четырех заместителей, которые независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, -OCH<sub>3</sub>, -OH, NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub> и N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

Двадцать четвертым вариантом осуществления (Вариант осуществления E24) является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где A такой, как определен выше или в любом из вариантов осуществления E1-E6, E такой, как определен в любом варианте осуществления E7-E12, и R<sup>1</sup> является -CH<sub>2</sub>R<sup>6</sup>.

В субварианте осуществления варианта осуществления E24 R<sup>6</sup> является H.

В субварианте осуществления варианта осуществления E24 R<sup>6</sup> является C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилом.

В субварианте осуществления варианта осуществления E24 R<sup>6</sup> является 5-членным гетероциклом, где указанный 5-членный гетероцикл не замещен или замещен одним или двумя R<sup>7</sup>.

Двадцать пятым вариантом осуществления (Вариант осуществления E25) является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где A такой, как определен выше или в любом из вариантов осуществления E1-E6, E такой, как определен в любом из вариантов осуществления E7-E12, и R<sup>1</sup> является -CH<sub>2</sub>OH.

Двадцать шестым вариантом осуществления (Вариант осуществления E26) является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где A такой, как определен выше или в любом из вариантов осуществления E1-E6, E такой, как определен в любом варианте осуществления E7-E12, и R<sup>1</sup> является -CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>3</sub>.

Двадцать седьмым вариантом осуществления (Вариант осуществления E27) является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где A такой, как определен выше или в любом из вариантов осуществления E1-E6, E такой, как определен в любом варианте осуществления E7-E12, и R<sup>1</sup> является -CH<sub>2</sub>NHC(O)-циклопропил.

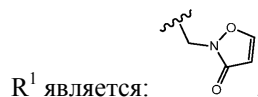
Двадцать восьмым вариантом осуществления (Вариант осуществления E28) является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где A такой, как определен выше или в любом из вариантов осуществления E1-E6, E такой, как определен в любом варианте осуществления E7-E12, и R<sup>1</sup> является -CH<sub>2</sub>NHCOOCH<sub>3</sub>.

Двадцать девятым вариантом осуществления (Вариант осуществления E29) является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где A такой, как определен выше или в любом из вариантов осуществления E1-E6, E такой, как определен в любом варианте осуществления E7-E12, и R<sup>1</sup> является -CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

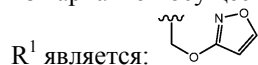
Тридцатым вариантом осуществления (Вариант осуществления E30) является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где A такой, как определен выше или в любом из вариантов осуществления E1-E6, E такой, как определен в любом варианте осуществления E7-E12 и R<sup>1</sup> является CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

Тридцать первым вариантом осуществления (Вариант осуществления E31) является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где A такой, как определен выше или в любом из вариантов осуществления E1-E6, E такой, как определен в любом варианте осуществления E7-E12, и R<sup>1</sup> является CH<sub>2</sub>NHC(O)NHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

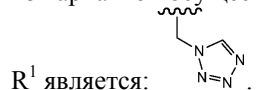
Тридцать вторым вариантом осуществления (Вариант осуществления E32) является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где A такой, как определен выше или в любом из вариантов осуществления E1-E6, E такой, как определен в любом варианте осуществления E7-E12, и



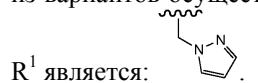
Тридцать третьим вариантом осуществления (Вариант осуществления E33) является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где А такой, как определен выше или в любом из вариантов осуществления E1-E6, Е такой, как определен в любом варианте осуществления E7-E13, и



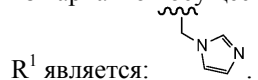
Тридцать четвертым вариантом осуществления (Вариант осуществления E34) является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где А такой, как определен выше или в любом из вариантов осуществления E1-E6, Е такой, как определен в любом варианте осуществления E7-E13, и



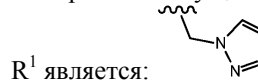
Тридцать пятым вариантом осуществления (Вариант осуществления E35) является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где А такой, как определен выше или в любом из вариантов осуществления E1-E6, Е такой, как определен в любом варианте осуществления E7-E13, и



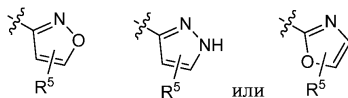
Тридцать шестым вариантом осуществления (Вариант осуществления E36) является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где А такой, как определен выше или в любом из вариантов осуществления E1-E6, Е такой, как определен в любом варианте осуществления E7-E13, и



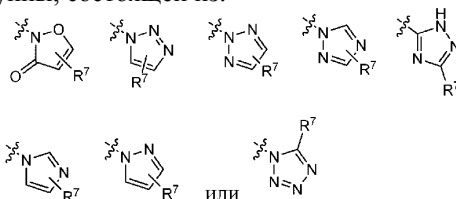
Тридцать седьмым вариантом осуществления (Вариант осуществления E37) является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где А такой, как определен выше или в любом из вариантов осуществления E1-E6, Е такой, как определен в любом варианте осуществления E7-E13, и



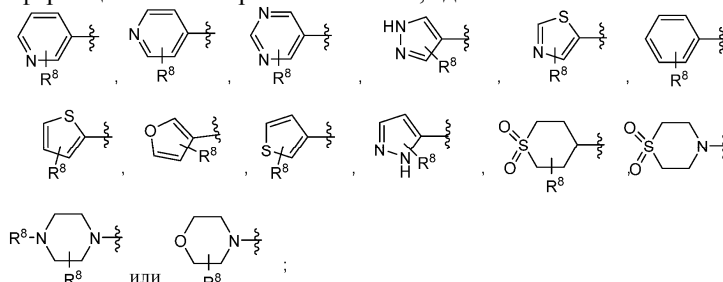
Тридцать восьмым вариантом осуществления (Вариант осуществления E38) является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где А такой, как определен в любом из вариантов осуществления E1-E6, Е такой, как определен в любом из вариантов осуществления E7-E12, R<sup>1</sup> является -CH<sub>2</sub>OR<sup>4</sup> или -CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>4</sup>; R<sup>2</sup> является H и



Тридцать девятым вариантом осуществления (Вариант осуществления E39) является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где А такой, как определен в любом из вариантов осуществления E1-E6, Е такой, как определен в любом из вариантов осуществления E7-E12, R<sup>1</sup> является CH<sub>2</sub>R<sup>6</sup> и R<sup>6</sup> выбирают из группы, состоящей из:



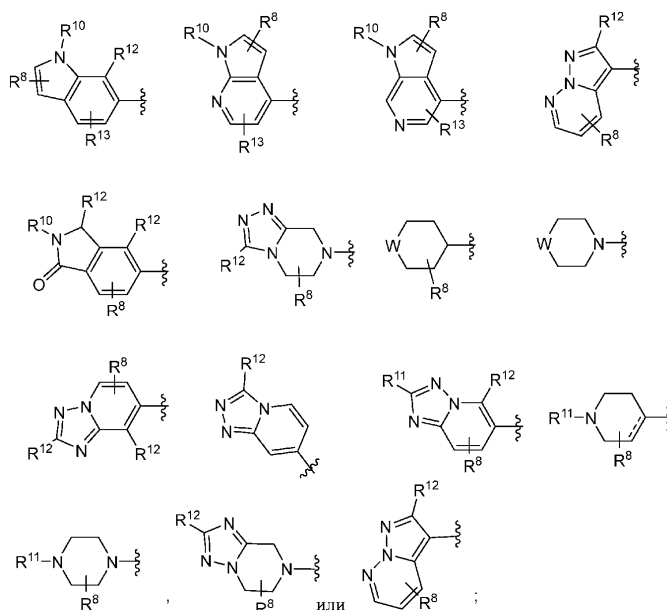
Сороковым вариантом осуществления (Вариант осуществления E40) является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где А является:



где R<sup>8</sup> представляет вплоть до четырех необязательных атомов углерода кольца, которые могут быть одинаковыми или разными, Е такой, как определен в любом из вариантов осуществления E7-E12, и

$R^1$  такой, как определен в любом из вариантов осуществления E13-E37.

Сорок первым вариантом осуществления (Вариант осуществления E41) является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где E такой, как определен в любом из вариантов осуществления E7-E12,  $R^1$  такой, как определен в любом из вариантов осуществления E13-E37, A является:



где каждый случай  $R^8$  независимо выбирают из группы, состоящей из H, галогена,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила,  $C_1$ - $C_6$ -алкилгетероциклоалкила, гетероциклоалкила, бензила,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OR^3$ ,  $=O$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-SR^3$ ,  $-SF_5$ ,  $-SCF_3$ ,  $-SOR^3$ ,  $-SO_2R^3$ ,  $-S(=O)(=N)R^2$ ,  $-N(R^2)_2$ ,  $-NR^2COR^3$ ,  $-SO_2N(R^2)_2$ ,  $-NR^2SO_2R^3$ ,  $-COOH$ ,  $-COR^9$ ,  $-COOR^3$ ,  $-CON(R^2)_2$ ,  $(=N)R^2$  и  $-C(R^9)_2N(R^2)_2$ , где указанный  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  $C_1$ - $C_6$ -алкилгетероциклоалкил, гетероциклоалкил и бензил необязательно замещены вплоть до четырех метилом, F,  $-OCH_3$ ,  $-OH$ ,  $=O$ ,  $NH_2$ ,  $NHCH_3$  и  $N(CH_3)_2$ ;

$R^{10}$  выбирают из группы, состоящей из H,  $C_1$ - $C_6$ -алкила и  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила, где указанный  $C_1$ - $C_6$ -алкил и указанный  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил необязательно замещены от одного до четырех заместителями, которые независимо выбраны из группы, состоящей из F,  $-OCH_3$ ,  $-OH$ ,  $NH_2$ ,  $NHCH_3$  и  $N(CH_3)_2$ ;

$R^{11}$  выбирают из группы, состоящей из H,  $C_1$ - $C_6$ -алкила и  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила,  $-COR^9$ ,  $-COOR^9$ ,  $-CON(R^9)_2$  и  $-SO_2R^9$ ;

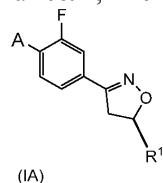
каждый случай  $R^{12}$  независимо выбирают из группы, состоящей из H, галогена,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила, бензила,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OR^3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-SR^3$ ,  $-SF_5$ ,  $-SCF_3$ ,  $-SOR^3$ ,  $-SO_2R^3$ ,  $-S(=O)(=N)R^2$ ,  $-N(R^2)_2$ ,  $-NR^2COR^3$ ,  $-SO_2N(R^2)_2$ ,  $-NR^2SO_2R^3$ ,  $-COOH$ ,  $-COR^9$ ,  $-COOR^3$ ,  $-CON(R^2)_2$ , 4-членного гетероцикла и  $-C(R^9)_2N(R^2)_2$ , где указанный  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил, 4-членный гетероцикл и бензил необязательно замещены вплоть до четырех метилом, F,  $-OCH_3$ ,  $-OH$ ,  $NH_2$ ,  $NHCH_3$  и  $N(CH_3)_2$ ;

$R^{13}$  выбирают из группы, состоящей из H, галогена,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкила, бензила,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OR^3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-SR^3$ ,  $-SF_5$ ,  $-SCF_3$ ,  $-SOR^3$ ,  $-SO_2R^3$ ,  $-S(=O)(=N)R^2$ ,  $-N(R^2)_2$ ,  $-NR^2COR^3$ ,  $-SO_2N(R^2)_2$ ,  $-NR^2SO_2R^3$ ,  $-COOH$ ,  $-COR^9$ ,  $-COOR^3$ ,  $-CON(R^2)_2$  и  $-C(R^9)_2N(R^2)_2$ , где указанный  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил и бензил необязательно замещены вплоть до четырех метилом, F,  $-OCH_3$ ,  $-OH$ ,  $NH_2$ ,  $NHCH_3$  и  $N(CH_3)_2$ ; и

W выбирают из группы, состоящей из O, S, SO,  $SO_2$  и  $S(=O)(=NH)$ ; и

где --- представляет двойную или одинарную связь и где все другие переменные такие, как определено выше.

Сорок вторым вариантом осуществления (Вариант осуществления E42) является соединение формулы (IA) или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу:

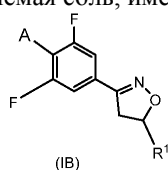


где  $R^1$  является  $-CH_2NHCOOCH_3$ ,  $-CH_2NHC(O)CH_3$ ,  $-CH_2NHC(O)-C_3-C_6$ -циклоалкилом,  $CH_2OH$  или  $CH_2R^6$ ;

A такой, как определен в любом из вариантов осуществления E1-E6; и

$R^6$  такой, как определен выше.

Сорок третьим вариантом осуществления (Вариант осуществления E43) является соединение формулы ((IB)) или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу



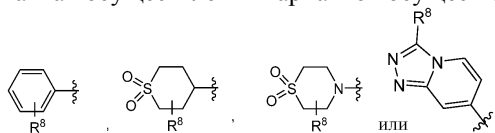
где  $R^1$  является  $-\text{CH}_2\text{NHCOOCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHC(O)CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHC(O)-C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкилом}$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$  или  $\text{CH}_2\text{R}^6$ ;

A такой, как определен в любом из вариантов осуществления E1-E6; и

$R^6$  такой, как определен выше.

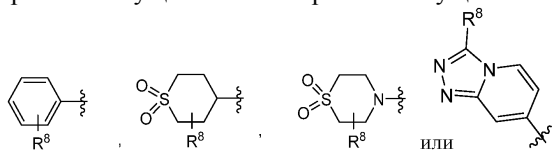
В субвариантах осуществления вариантов осуществления E42 и E43  $R^1$  является  $-\text{CH}_2\text{NHCOOCH}_3$ .

В дополнительных субвариантах осуществления вариантов осуществления E42 и E4 A является:



где  $R^8$  представляет вплоть до четырех заместителей углерода кольца, которые могут быть одинаковыми или разными.

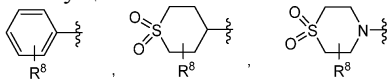
В дополнительных субвариантах осуществления вариантов осуществления E42 и E43 A является:



где  $R^8$  каждый случай  $R^8$  независимо выбирают из группы, состоящей из H, галогена,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкилгетероциклоалкила}$ , гетероциклоалкила,  $-\text{SO}_2\text{R}^3$ , где указанный  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкилгетероциклоалкил}$  и бензил необязательно замещены вплоть до четырех метилом и F; и

$R^3$  является 4-членным гетероциклоалкилом, где указанный 4-членный гетероциклоалкил может быть необязательно замещен вплоть до четырех заместителей, которые независимо выбирают из группы, состоящей из  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$ .

В дополнительных субвариантах осуществления A является:



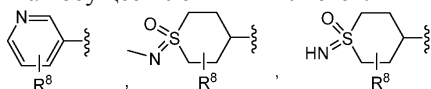
где  $R^8$  представляет вплоть до четырех необязательных заместителей углерода кольца, где каждый случай  $R^8$  независимо выбирают из группы, состоящей из H, галогена,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$ ,  $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкила}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкилгетероциклоалкила}$ , гетероциклоалкила,  $-\text{O-гетероциклоалкила}$ , бензила,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OCHF}_2$ ,  $-\text{OR}^3$ ,  $=\text{O}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{SR}^3$ ,  $-\text{SF}_5$ ,  $-\text{SCF}_3$ ,  $-\text{SOR}^3$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^3$ ,  $-\text{S(=O)(=N)R}^2$ ,  $-\text{N(R}^2)_2$ ,  $-\text{NR}^2\text{COR}^3$ ,  $-\text{SO}_2\text{N(R}^2)_2$ ,  $-\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^3$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{COR}^9$ ,  $-\text{COOR}^3$ ,  $-\text{CON(R}^2)_2$ ,  $(=\text{N)R}^2$  и  $-\text{C(R}^9)_2\text{N(R}^2)_2$ , где указанный  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$ ,  $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкил}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкилгетероциклоалкил}$ , гетероциклоалкил,  $-\text{O-гетероциклоалкил}$  и бензил необязательно замещены вплоть до четырех метилом, F,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $=\text{O}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHCH}_3$  и  $\text{N(CH}_3)_2$ ;

каждый случай  $R^2$  независимо выбирают из группы, состоящей из H,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкенила}$  и  $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкила}$ , где указанный  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$ , указанный  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкенил}$  и указанный  $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкил}$  могут быть необязательно замещены вплоть до четырех заместителей, которые независимо выбирают из группы, состоящей из галогена,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCH}_3$  и  $-\text{N(CH}_3)_2$ ;

$R^3$  является H,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкилом}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкенилом}$ , 4- или 5-членным гетероциклоалкилом и  $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкилом}$ , где указанный  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$ , указанный  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкенил}$ , 4- или 5-членный гетероциклоалкил и указанный  $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкил}$  могут быть необязательно замещены вплоть до четырех заместителей, которые независимо выбирают из группы, состоящей из галогена,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$ , гало- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$ , CN,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCH}_3$  и  $-\text{N(CH}_3)_2$ ; и

каждый случай  $R^9$  независимо выбирают из группы, состоящей из H,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$  и  $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкила}$ .

В дополнительных субвариантах осуществления A является:



где  $R^8$  представляет вплоть до четырех необязательных заместителей углерода кольца, где каждый случай  $R^8$  независимо выбирают из группы, состоящей из галогена,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкила}$ ,  $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкила}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкилгетероциклоалкила}$ , гетероциклоалкила,  $-\text{O-гетероциклоалкила}$ , бензила,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OCHF}_2$ ,  $-\text{OR}^3$ ,  $=\text{O}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{SR}^3$ ,  $-\text{SF}_5$ ,  $-\text{SCF}_3$ ,  $-\text{SOR}^3$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^3$ ,  $-\text{S(=O)(=N)R}^2$ ,  $-\text{N(R}^2)_2$ ,  $-\text{NR}^2\text{COR}^3$ ,  $-\text{SO}_2\text{N(R}^2)_2$ ,

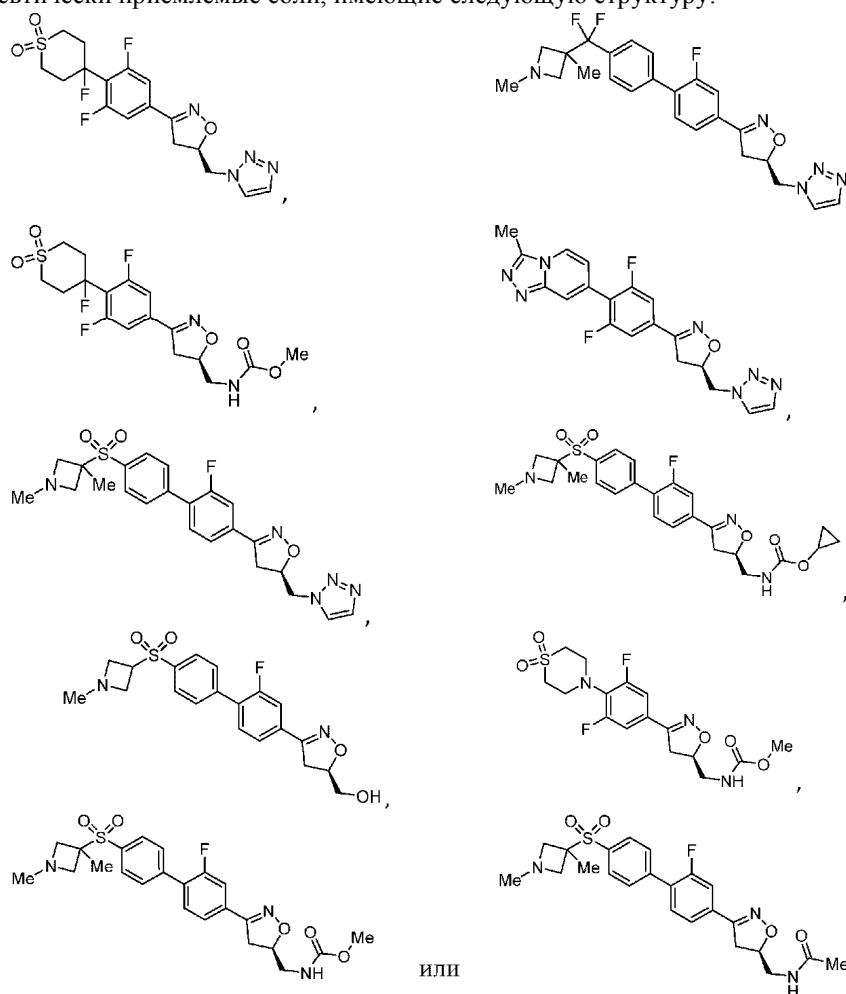
$-\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^3$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{COR}^9$ ,  $-\text{COOR}^3$ ,  $-\text{CON}(\text{R}^2)_2$ ,  $(=\text{N})\text{R}^2$  и  $-\text{C}(\text{R}^9)_2\text{N}(\text{R}^2)_2$ , где указанный  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил,  $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкил,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилгетероциклоалкил, гетероциклоалкил,  $-\text{O}$ -гетероциклоалкил и бензил необязательно замещены вплоть до четырех метилом, F,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $=\text{O}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHCH}_3$  и  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ;

каждый случай  $\text{R}^2$  независимо выбирают из группы, состоящей из H,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкенила и  $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкила, где указанный  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил, указанный  $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкенил и указанный  $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкил могут быть необязательно замещены вплоть до четырех заместителей, которые независимо выбирают из группы, состоящей из галогена,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCH}_3$  и  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ;

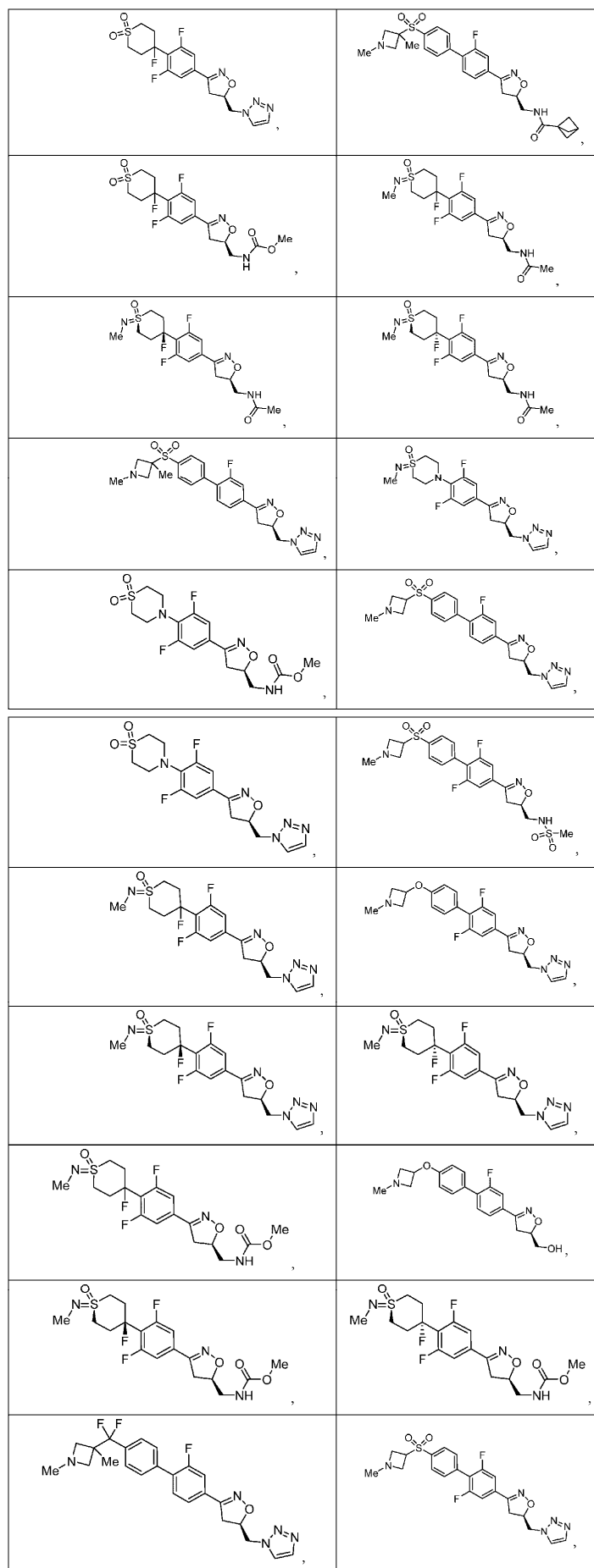
$\text{R}^3$  является H,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилом,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкенилом, 4- или 5-членным гетероциклоалкилом и  $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкилом, где указанный  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил, указанный  $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкенил, 4- или 5-членный гетероциклоалкил и указанный  $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкил могут быть необязательно замещены вплоть до четырех заместителей, которые независимо выбирают из группы, состоящей из галогена,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила, гало- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила, CN,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCH}_3$  и  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ; и

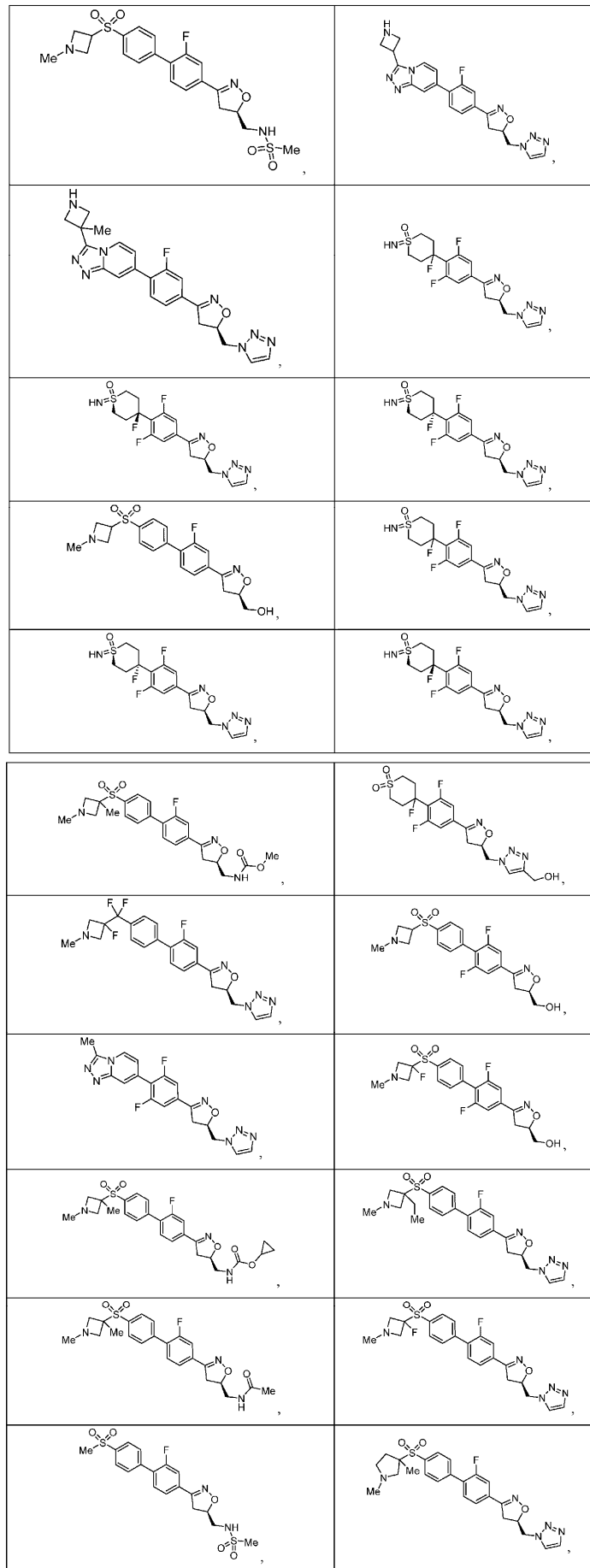
каждый случай  $\text{R}^9$  независимо выбирают из группы, состоящей из H,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила и  $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкила.

Конкретные варианты осуществления, описанные в настоящем документе, включают соединения или их фармацевтически приемлемые соли, имеющие следующую структуру:

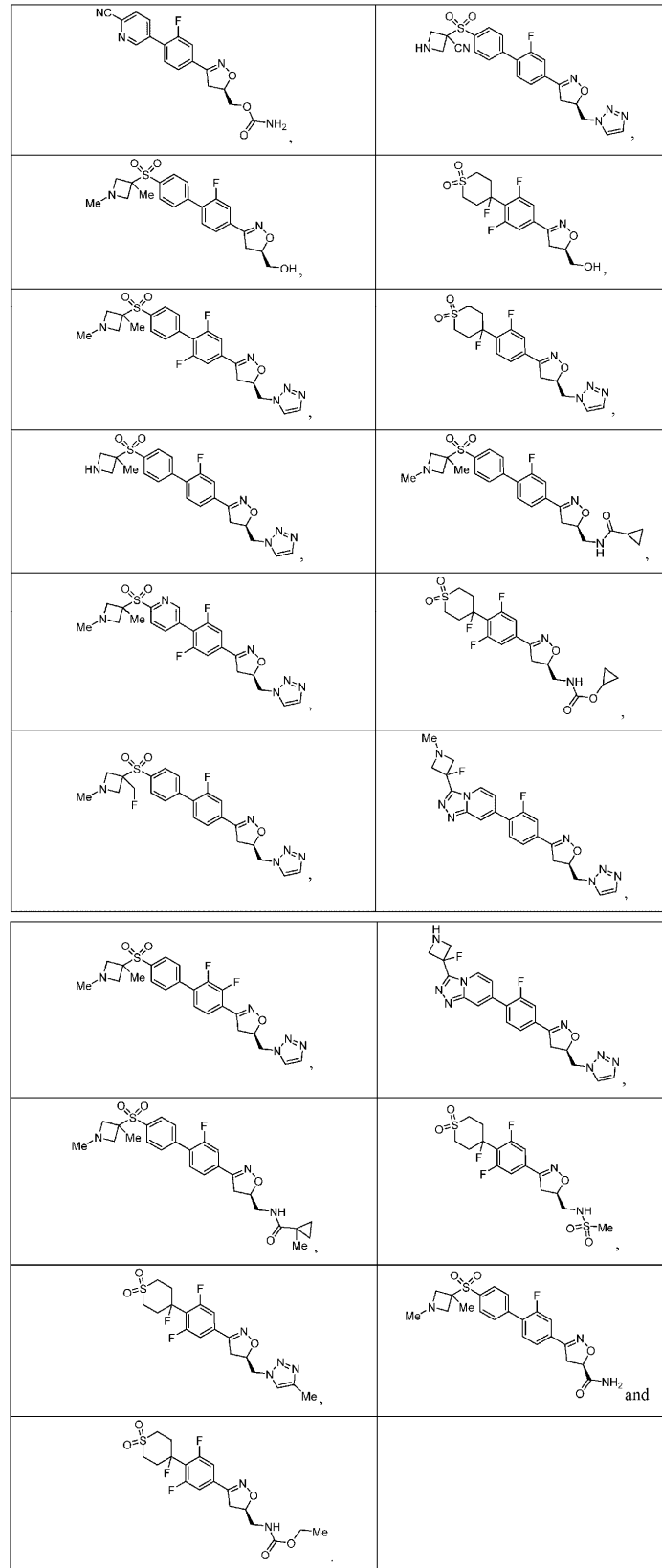


Конкретные варианты осуществления, описанные в настоящем документе, включают соединения или их фармацевтически приемлемые соли, имеющие следующую структуру:

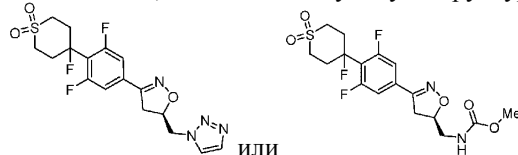








Конкретные варианты осуществления, описанные в настоящем документе, включают соединения или их фармацевтически приемлемые соли, имеющие следующую структуру:



Ссылка на различные варианты осуществления в отношении соединений формулы (I), в частности, включает различные варианты осуществления формулы (I), такие как формула (IA) и формула (IB), субварианты осуществления формулы (IA) и формулы (IB), другие варианты осуществления, представленные в данном документе, и отдельные соединения, описанные в данном документе.

Другие варианты осуществления настоящего изобретения включают следующие:

(a) Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения формулы (I), (IA) или (IB), как определено в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.

(b) Фармацевтическая композиция по (a), дополнительно содержащая второе соединение, где вторым соединением является антибиотик.

(c) Фармацевтическая композиция по (b), где второе соединение выбирают из группы, состоящей из этамбутола, пипразинамида, изониазида, левофлоксацина, моксифлоксацина, гатифлоксацина, офлоксацина, канамицина, амикацина, капреомицина, стрептомицина, этионамида, протионамида, циклосерина, теридидона, парааминосалициловой кислоты, клофазимина, кларитромицина, амоксициллина-клавуланата, тиацетазона, меропенема-клавуланата и тиоридазина.

(d) Фармацевтическая композиция, содержащая (i) соединение формулы (I), (IA) или (IB), или его фармацевтически приемлемую соль и (ii) второе соединение, где вторым соединением является антибиотик, где соединение формулы (I), (IA) или (IB) и второе соединение, каждое, используются в количестве, которое делает комбинацию эффективной для лечения или предотвращения бактериальной инфекции.

(e) Комбинация по (d), где второе соединение выбирают из группы, состоящей из этамбутола, пипразинамида, изониазида, левофлоксацина, моксифлоксацина, гатифлоксацина, офлоксацина, канамицина, амикацина, капреомицина, стрептомицина, этионамида, протионамида, циклосерина, теридидона, парааминосалициловой кислоты, клофазимина, кларитромицина, амоксициллина-клавуланата, тиацетазона, меропенема-клавуланата и тиоридазина.

(f) Способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, который включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения формулы (I), (IA) или (IB) или его фармацевтически приемлемой соли.

(g) Способ профилактики и/или лечения бактериальной инфекции, который включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения формулы (I), (IA) или (IB) или его фармацевтически приемлемой соли.

(h) Способ лечения бактериальной инфекции, который включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества композиции по (a), (b), (c), (d) или (e).

(i) Способ лечения бактериальной инфекции, изложенный в (f), (g) или (h), где бактериальная инфекция вызвана *Mycobacterium tuberculosis*.

(j) Способ профилактики и/или лечения микобактериальной инфекции, который включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества композиции, содержащей соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль.

(k) Способ лечения микобактериальной инфекции, изложенный в (j), где микобактериальная инфекция вызвана *M. tuberculosis*.

(l) Способ лечения микобактериальной инфекции, изложенный в (j), где композицией является композиция из (a), (b), (c), (d) или (e).

Настоящее изобретение также включает соединение формулы (I), (IA), или (IB) или его приемлемую соль (i) для использования в, (ii) для использования в качестве лекарственного средства или (iii) для использования в получении (или производстве) лекарственного средства для лечения бактериальной инфекции, в частности микобактериальной инфекции. В этих применениях соединения по настоящему изобретению могут необязательно использоваться в комбинации с одним или несколькими вторыми терапевтическими агентами, включая этамбутол, пипразинамид, изониазид, левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин, офлоксацин, канамицин, амикацин, капреомицин, стрептомицин, этионамид, протионамид, циклосерин, теридидон, парааминосалициловую кислоту, клофазимин, кларитромицин, амоксициллин-клавуланат, тиацетазон, меропенем-клавуланат и тиоридазин.

Дополнительные варианты осуществления изобретения включают фармацевтические композиции, комбинации и способы, изложенные выше в (a)-(l), и применения, изложенные в предыдущем абзаце, где соединением по настоящему изобретению, используемым в них, является соединение одного из вариантов осуществления, субвариантов осуществления, классов или подклассов, описанных выше. Соединение необязательно можно использовать в форме фармацевтически приемлемой соли в этих вариантах осуществления.

В варианте осуществления соединений и солей, представленных выше, следует понимать, что каждый вариант осуществления может быть объединен с одним или несколькими другими вариантами осуществления в той степени, в которой такая комбинация обеспечивает стабильное соединение или соль и согласуется с описанием варианта осуществления. Кроме того, следует понимать, что варианты осуществления композиций и способов, представленных как (a)-(l) выше, включают все варианты осуществления соединений и/или солей, включая такие варианты осуществления, являющиеся результатом комбинаций

вариантов осуществления.

Дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения включают каждую из фармацевтических композиций, комбинаций, способов и применений, изложенных в предыдущих абзацах, где соединение настоящего изобретения или его соль, используемые в нем, являются по существу чистыми. Что касается фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), (IA) или (IB) или его соль и фармацевтически приемлемый носитель и необязательно один или несколько наполнителей, следует понимать, что термин "по существу чистый" относится к соединению формулы (I), (IA) или (IB) или его соль как таковой; т.е. чистоте активного ингредиента в композиции.

#### Определения и сокращения

Используемые здесь термины имеют свое обычное значение, и значение таких терминов независимо в каждом случае их появления. Несмотря на это, и за исключением случаев, когда указано иное, следующие определения применяются во всем описании и формуле изобретения. Химические наименования, общие наименования и химические структуры могут использоваться как синонимы для описания одной и той же структуры. Если химическое соединение упоминается с использованием и химической структуры, и химического наименования, и существует двусмысленность между структурой и названием, структура преобладает. Эти определения применяются независимо от того, используется ли термин сам по себе или в сочетании с другими терминами, если не указано иное. Следовательно, определение "алкил" применимо к "алкилу", а также к "алкильным" частям "гидроксиалкила", "галоалкила", "-О-алкила" и т.д.

В настоящем документе и по всему указанному описанию следующие термины, если не указано иное, следует понимать как имеющие следующие значения.

"Алкил" означает насыщенные углеродные цепи, которые могут быть линейными или разветвленными, или их комбинации, если только углеродная цепь не определена иначе. Другие группы с префиксом "алк", такие как алкокси и алканойл, также могут быть линейными или разветвленными или их комбинациями, если углеродная цепь не определена иначе. Примеры алкильных групп включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор- и трет-бутил, пентил, гексил, гептил, октил и подобные.

"Алкенил" означает углеродные цепи, которые содержат по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод и которые могут быть линейными или разветвленными, или их комбинации, если не указано иное. Примеры алкенила включают винил, аллил, изопропенил, пентенил, гексенил, гептенил, 1-пропенил, 2-бутенил, 2-метил-2-бутенил и подобные.

"Антибиотик" относится к соединению или композиции, которые снижают жизнеспособность микроорганизма, или которые ингибируют рост или пролиферацию микроорганизма. Фраза "ингибирует рост или пролиферацию" означает увеличение времени образования (т.е. времени, необходимого для бактериальной клетки для деления или для удваивания популяции) по меньшей мере примерно 2-кратно. Предпочтительными антибиотиками являются такие, которые могут увеличить время образования по меньшей мере примерно 10-кратно или более (например, по меньшей мере примерно 100-кратно или даже до бесконечности, как в случае полной гибели клеток). В настоящем описании антибиотик дополнительно предназначен для включения противомикробного, бактериостатического или бактерицидного агента.

"Примерно" при модификации количества (например, кг, л или эквивалентов) вещества или композиции, или значения физического свойства, или значения параметра, характеризующего этап процесса (например, температуры, при которой проводят стадию процесса), или подобное относится к изменению числовой величины, которое может происходить, например, посредством типичных процедур измерения, обращения и отбора проб, задействованных при приготовлении, характеристике и/или использовании вещества или композиции; из-за непреднамеренной ошибки в этих процедурах; из-за различий в производстве, источнике или чистоте ингредиентов, используемых для изготовления или использования композиций или выполнения процедур; и подобного. В конкретном варианте осуществления "примерно" может означать изменение  $\pm 0,1$ ,  $0,2$ ,  $0,3$ ,  $0,4$ ,  $0,5$ ,  $1,0$ ,  $2,0$ ,  $3,0$ ,  $4,0$  или  $5,0$  соответствующей единицы. В данном варианте осуществления "примерно" может означать отклонение в пределах  $\pm 1$ ,  $2$ ,  $3$ ,  $4$ ,  $5$ ,  $10$  или  $20\%$ .

"Ароматическая кольцевая система" означает моноциклическое, бициклическое или трициклическое ароматическое кольцо или кольцевую систему, содержащую 5-14 кольцевых атомов, где по меньшей мере одно из колец является ароматическим. Используемые здесь ароматические кольцевые системы включают арилы и гетероарилы. Этот термин можно использовать для описания карбоциклического кольца, конденсированного с арильной группой. Например, 5-7-членный циклоалкил может быть конденсирован через два соседних кольцевых атома с 5-6-членным гетероарилом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатомов в кольце, выбранных из группы, состоящей из N, O и S. В другом примере гетеромоноциклическое кольцо конденсировано через два кольцевых атома с фенилом или 5-6-членным гетероарилом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S.

"Арил" означает моноциклическое, бициклическое или трициклическое карбоциклическое ароматическое кольцо или кольцевую систему, содержащую 5-14 атомов углерода, где по меньшей мере одно из колец является ароматическим. Примеры арила включают фенил и нафтил.

"Циклоалкил" означает насыщенное моноциклическое, бициклическое или мостиковое карбоциклическое кольцо, имеющее определенное количество атомов углерода. Примеры циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и т.п.

Термин "гетероциклоалкил", в настоящем документе, относится к не ароматической насыщенной моноциклической или полициклической кольцевой системе, содержащей от 3 до 11 кольцевых атомов, где от 1 до 4 кольцевых атомов независимо являются O, S или N и оставшиеся кольцевые атомы являются атомами углерода. Гетероциклоалкильная группа может быть присоединена через кольцевой атом углерода или кольцевой атом азота (если присутствует). В одном варианте осуществления гетероциклоалкильная группа является моноциклической и имеет от примерно 3 до примерно 7 кольцевых атомов. В другом варианте осуществления гетероциклоалкильная группа является моноциклической и имеет от примерно 4 до примерно 7 кольцевых атомов. В другом варианте осуществления гетероциклоалкильная группа является бициклической и имеет от примерно 7 до примерно 11 кольцевых атомов. В еще одном варианте осуществления гетероциклоалкильная группа является моноциклической и имеет 5 или 6 кольцевых атомов. В одном варианте осуществления гетероциклоалкильная группа является моноциклической. В другом варианте осуществления гетероциклоалкильная группа является бициклической. В кольцевой системе нет соседних атомов кислорода и/или серы. Любая группа -NH в гетероциклоалкильном кольце может быть защищена, например, как в группе -N(BOC), -N(Cbz), -N(Tos) и подобных; такие защищенные гетероциклоалкильные группы считаются частью этого изобретения.

Термин "гетероциклоалкил" также включает гетероциклоалкильную группу, как определено выше, которая конденсирована с арильным (например, бензольным) или гетероарильным кольцом. Гетероциклоалкильная группа может быть необязательно замещена одним или несколькими "заместителями кольцевой системы", которые могут быть одинаковыми или разными, как определено в настоящем документе ниже. Атом азота или серы гетероциклоалкила (если присутствует) может быть необязательно окислен до соответствующего N-оксида, S-оксида или S,S-диоксида. Неограничивающие примеры моноциклических гетероциклоалкильных колец включают оксетанил, пиперидил, пирролидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиазолидинил, 1,4-диоксанил, тетрагидрофуранил, тетрагидроотиофенил, дельта-лактамы, дельта-лактон, силациклопентан, силапирролидин и подобные и все их изомеры.

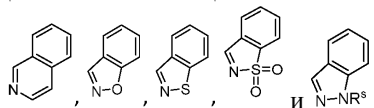
Используемый здесь, например, в определении  $R^1$ , " $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{COR}^3$ " означает " $-\text{CH}_2\text{NR}^2\text{C}=\text{OR}^3$ ".

"Резистентный к лекарственным средствам" означает, в отношении микобактерий, микобактерию, которая больше не чувствительна по меньшей мере к одному ранее действующему лекарственному средству; которая развила способность противостоять антибиотической атаке по меньшей мере одного ранее эффективного лекарственного средства. Штамм, резистентный к лекарственным средствам, может передать эту способность противостоять своему потомству. Указанная резистентность может быть вызвана случайными генетическими мутациями в бактериальной клетке, которые изменяют ее чувствительность к одному или к разным лекарственным средствам.

"Галоген" включает фтор, хлор, бром и йод.

"Гетероарил" в настоящем документе относится к ароматической моноциклической или полициклической кольцевой системе, содержащей от примерно 5 до примерно 14 кольцевых атомов, где от 1 до 4 атомов кольца независимо являются O, N,  $\text{SO}_2$  или S, и остальными кольцевыми атомами являются атомы углерода. В одном варианте осуществления гетероарильная группа имеет от 5 до 10 кольцевых атомов. В другом варианте осуществления гетероарильная группа является моноциклической и имеет 5 или 6 кольцевых атомов. В другом варианте осуществления, гетероарильная группа является бициклической. Гетероарильная группа может быть необязательно замещена одним или несколькими "заместителями кольцевой системы", которые могут быть одинаковыми или разными и определены в настоящем документе ниже. Гетероарильная группа присоединена через кольцевой атом углерода, и любой атом азота гетероарила может быть необязательно окислен до соответствующего N-оксида.

Термин "гетероарил" также включает гетероарильную группу, как определено выше, которая конденсирована с бензольным кольцом. Неограничивающие примеры гетероарилов включают пиридил, пирозинил, фуранил, тиенил, пиримидинил, пиридон (включая N-замещенные пиридоны), изоксазол, изотиазол, оксазол, оксадиазол, тиазол, пиразол, фуразанил, пирролил, триазол, 1,2,4-тиадиазол, пиразинил, пиридазинил, хиноксалинил, фталазинил, оксиндол, имидазо[1,2-a]пиридинил, имидазо[2,1-b]тиазол, бензофуразанил, индолил, азаиндолил, бензимидазол, бензотиенил, хинолинил, имидазол, бензимидазол, тиенопиридил, хиназолинил, тиенопиримидил, пирролопиридил, имидазолпиридил, изохинолинил, бензоазаиндолил, 1,2,4-триазинил, бензотиазол и подобные и все их изомерные формы. В другом варианте осуществления настоящего изобретения гетероарилом является пиридин. Примеры бициклических колец включают:



"Гетероцикл" означает моноциклическую или бициклическую насыщенную, частично ненасыщенную, ненасыщенную или ароматическую кольцевую систему, содержащую 5-10 атомов и содержащую

по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, S, SO<sub>2</sub> и O. В выбранном варианте осуществления кольцевая система содержит 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, S, SO<sub>2</sub> и O. Когда гетероцикл содержит два кольца, кольца могут быть конденсированными, мостиковыми или спироциклическими. Гетероцикл включает гетероарилы и гетероциклоалкилы.

"Оксо" означает атом кислорода, соединенный с другим атомом двойной связью, и его можно представить как "=O".

"Туберкулез" включает болезненные состояния, обычно связанные с инфекциями, вызываемыми видами микобактерий, включающими комплекс *M. tuberculosis*. Термин "туберкулез" также связан с микобактериальными инфекциями, вызываемыми микобактериями, отличными от *M. tuberculosis* (MOTT). Другие виды микобактерий включают *M. avium-intracellulare*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. leprae*, *M. africanum*, and *M. microti*, *M. avium paratuberculosis*, *M. intracellulare*, *M. scrofulaceum*, *M. xenopi*, *M. marinum* и *M. ulcerans*.

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, как определено первоначально или как определено в любом из предшествующих вариантов осуществления, подвариантов осуществления, аспектов, классов или подклассов, где соединение или его соль находится по существу в чистой форме. Используемый здесь термин "по существу чистый" означает по меньшей мере примерно 60 мас.%, обычно по меньшей мере примерно 70 мас.%, предпочтительно по меньшей мере примерно 80 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере примерно 90 мас.% (например, от примерно 90 до примерно 99 мас.%), даже более предпочтительно по меньшей мере примерно 95 мас.% (например, от примерно 95 до примерно 99 мас.% или от примерно 98 до 100 мас.%) и наиболее предпочтительно по меньшей мере примерно 99 мас.% (например, 100 мас.%) продукта, содержащего соединение формулы (I), (IA) или (IB), или соль формулы (I), (IA) или (IB) (например, продукт, выделенный из реакционной смеси, дающей соединение или соль), состоящего из соединения или соли. Уровень чистоты соединений и солей может быть определен с помощью стандартного способа анализа, такого как тонкослойная хроматография, гель-электрофорез, высокоэффективная жидкостная хроматография и/или масс-спектрометрия. Если используется более одного способа анализа, и эти способы дают экспериментально значимые различия в определенном уровне чистоты, то приоритетным является способ, обеспечивающий наивысший уровень чистоты. Соединением или солью 100% чистоты является соединение или соль, не содержащая обнаруживаемых примесей, определяемых стандартным способом анализа. Что касается соединения по изобретению, которое имеет один или несколько асимметричных центров и может встречаться в виде смесей стереоизомеров, по существу чистое соединение может быть либо по существу чистой смесью стереоизомеров, либо по существу чистым индивидуальным диастереомером или энантиомером.

Настоящее изобретение охватывает все стереоизомерные формы соединений формулы (I), формулы (IA) и формулы (IB). Если не указана конкретная стереохимия, настоящее изобретение предназначено для охвата всех таких изомерных форм этих соединений. Все центры асимметрии, которые присутствуют в соединениях формулы (I), формулы (IA) и формулы (IB), могут независимо друг от друга иметь (R) конфигурацию или (S) конфигурацию. Когда связи с хиральным углеродом изображены в виде прямых линий в структурных формулах изобретения, подразумевается, что обе конфигурации (R) и (S) хирального углерода и, следовательно, оба энантиомера и их смеси охватываются формулой. Точно так же, когда название соединения приводится без хирального обозначения для хирального углерода, подразумевается, что и (R) и (S) конфигурации хирального углерода и, следовательно, индивидуальные энантиомеры и их смеси охватываются наименованием. Получение конкретных стереоизомеров или их смесей может быть идентифицировано в примерах, где были получены такие стереоизомеры или смеси, но это никоим образом не ограничивает включение всех стереоизомеров и их смесей в объем настоящего изобретения.

Изобретение включает все возможные энантиомеры и диастереомеры и смеси двух или более стереоизомеров, например смеси энантиомеров и/или диастереомеров, во всех соотношениях. Таким образом, энантиомеры являются объектом изобретения в энантиомерно чистой форме, как левовращающие, так и правовращающие антиподы, в форме рацематов и в форме смесей двух энантиомеров во всех соотношениях. В случае цис/транс изомерии изобретение включает как цис форму, так и транс форму, а также смеси этих форм во всех соотношениях. При желании, получение индивидуальных стереоизомеров можно проводить путем разделения смеси обычными способами, например хроматографией или кристаллизацией, с использованием стереохимически однородных исходных материалов для синтеза или стереоселективным синтезом. Необязательно, дериватизацию можно проводить перед разделением стереоизомеров. Разделение смеси стереоизомеров можно проводить на промежуточной стадии во время синтеза соединения формулы (I), формулы (IA) или формулы (IB) или его можно проводить на конечном рацемическом продукте. Абсолютная стереохимия может быть определена с помощью рентгеновской кристаллографии кристаллических продуктов или кристаллических промежуточных продуктов, которые при необходимости дериватизируются с помощью реагента, содержащего стереогенный центр известной конфигурации. Если соединения данного изобретения способны к таутомеризации, все индивидуальные таутомеры, а также их смеси включены в объем этого изобретения. Если не указан конкретный изомер, соль, сольват (включая гидраты) или сольватированная соль такого рацемата, энантиомера, диастереомера

ра или таутомера, настоящее изобретение включает все такие изомеры, а также соли, сольваты (включая гидраты) и сольватированные соли таких рацематов, энантиомеров, диастереомеров и таутомеров, и их смеси.

Когда любая переменная (например,  $R^1$ ,  $R^a$  и т.д.) встречается более одного раза в любом компоненте или в формуле (I), ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Кроме того, комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям. Волнистая линия поперек связи в переменной заместителя представляет точку присоединения.

В соответствии со стандартной номенклатурой, используемой на всем протяжении этого описания, концевая часть обозначенной боковой цепи описывается последней, ей предшествуют смежные функциональные группы по направлению к точке присоединения.

При выборе соединений настоящего изобретения специалист в данной области техники поймет, что различные заместители, т.е.  $R^1$ ,  $R^2$  и т.д., должны быть выбраны в соответствии с хорошо известными принципами связности и стабильности химической структуры.

Термин "замещенный" означает, что один или несколько атомов водорода на обозначенном атоме замещены выбранными из указанной группы, при условии, что нормальная валентность обозначенного атома в существующих обстоятельствах не превышает и что замещение приводит к стабильному соединению. Считается, что термин "замещенный" включает несколько степеней замещения указанным заместителем. Если описано или заявлено несколько заместителей, замещенное соединение может быть независимо замещено одним или несколькими из описанных или заявленных заместителей, одним или множеством. Под "независимо замещенным" подразумевается, что два или несколько заместителей могут быть одинаковыми или разными.

Под "стабильным соединением" или "стабильной структурой" подразумевается соединение, которое достаточно устойчиво, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси до полезной степени чистоты, и чья структура и свойства остаются или могут оставаться практически неизменными в течение определенного периода времени, достаточно, чтобы позволить использовать соединение для целей, описанных в настоящем документе (например, терапевтического введения субъекту). Соединения по настоящему изобретению ограничены стабильными соединениями формулы (I).

Когда группа, например  $C_1$ - $C_8$ -алкил, указана как замещенная, такие замещения также могут иметь место, если такая группа является частью более крупного заместителя, например,  $-C_1$ - $C_6$ -алкил- $C_3$ - $C_7$ -циклоалкил и  $-C_1$ - $C_8$ -алкил-арил.

В соединениях формулы (I), (IA) и (IB) атомы могут проявлять свое природное изотопное содержание, или один или несколько атомов могут быть искусственно обогащены конкретным изотопом, имеющим тот же атомный номер, но атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, преимущественно встречающегося в природе. Подразумевается, что настоящее изобретение включает все подходящие изотопные варианты соединений формул (I), (IA) и (IB). Например, различные изотопные формы водорода (H) включают протий ( $^1H$ ) и дейтерий ( $^2H$  или D). Протий является преобладающим изотопом водорода, встречающимся в природе. Обогащение дейтерием может дать определенные терапевтические преимущества, такие как увеличение периода полужизни *in vivo* или снижение требований к дозировке, или может дать соединение, используемое в качестве стандарта для характеристики биологических образцов. Соединения, обогащенные изотопами формул (I), (IA) и (IB), могут быть получены без чрезмерного экспериментирования обычными способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными тем, которые описаны в разделе "Примеры" в настоящем документе, с использованием соответствующих реагентов и/или промежуточных соединений, обогащенных изотопами.

Если прямо не указано иное в конкретном контексте, любое из различных циклических колец и кольцевых систем, описанных в настоящем документе, может быть присоединено к остальной части соединения на любом кольцевом атоме (т.е. любом атоме углерода или любом гетероатоме) при условии, что будет получено стабильное соединение.

Если прямо не указано иное, все диапазоны, указанные в настоящем документе, являются включительными. Например, гетероароматическое кольцо, описанное как содержащее "1-4 гетероатома", означает, что кольцо может содержать 1, 2, 3 или 4 гетероатома. Также следует понимать, что любой процитированный здесь диапазон включает в себя все поддиапазоны в этом диапазоне. Таким образом, например, гетероциклическое кольцо, описанное как содержащее "1-4 гетероатома", включает в качестве своих аспектов гетероциклические кольца, содержащие 2-4 гетероатома, 3 или 4 гетероатома, 1-3 гетероатома, 2 или 3 гетероатома, 1 или 2 гетероатома, 1 гетероатом, 2 гетероатома, 3 гетероатома и 4 гетероатома. Аналогично,  $C_{1-6}$  при использовании с цепью, например алкильной цепью, означает, что цепь может содержать 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Он также включает все содержащиеся в нем диапазоны, включая  $C_{1-5}$ ,  $C_{1-4}$ ,  $C_{1-3}$ ,  $C_{1-2}$ ,  $C_{2-6}$ ,  $C_{3-6}$ ,  $C_{4-6}$ ,  $C_{5-6}$  и все остальные возможные комбинации.

Следует также отметить, что любой углерод, а также гетероатом с неудовлетворенными валентностями в тексте, схемах, примерах и таблицах в настоящем документе, как предполагается, имеет достаточное количество атомов водорода, чтобы удовлетворить валентности.

Когда любая переменная или заместитель (например, алкил, R<sup>8</sup>, R<sup>11</sup> и т.д.) встречается более одного раза в любом компоненте или в формуле (I), его определение в каждом случае не зависит от его определения в каждом другом случае, если не указано иное.

Термин "соединение" относится к свободному соединению и, если они стабильны, к любому его гидрату или сольвату. Гидратом является соединение, образующее комплекс с водой, и сольватом является соединение, образующее комплекс с органическим растворителем.

Как указано выше, соединения настоящего изобретения можно использовать в форме фармацевтически приемлемых солей. Следует понимать, что в контексте настоящего изобретения соединения настоящего изобретения могут также включать фармацевтически приемлемые соли, а также соли, которые не являются фармацевтически приемлемыми, когда они используются в качестве предшественников свободных соединений или их фармацевтически приемлемых солей или в других синтетических манипуляциях.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли, которая обладает эффективностью исходного соединения и которая не является нежелательной с биологической или иной точки зрения (например, не является токсичной или вредной для ее реципиента). Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям, полученным из фармацевтически приемлемых не токсичных оснований или кислот, включая неорганические или органические основания и неорганические или органические кислоты. Соли основных соединений, охватываемые термином "фармацевтически приемлемая соль", относятся к не токсичным солям соединений по настоящему изобретению, которые обычно получают взаимодействием свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой. Типовые соли основных соединений настоящего изобретения включают, но не ограничиваются ими, следующие: ацетат, аскорбат, адипат, альгинат, аспират, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, бутират, камфорат, камфорсульфонат, камзилат, карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, циклопентан пропионат, диэтилацетат, диглюконат, дигидрохлорид, додецилсульфанат, эдетат, эдсилат, эстолат, эзилат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюцептат, глюкогептаноат, глюконат, глутамат, глицерофосфат, гликоллиларсанилат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, 2-гидроксиэтансульфонат, гидроксинафтоат, йодид, изоникотинат, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, миндалеат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, метансульфонат, мукат, 2-нафталинсульфонат, напсилат, никотинат, нитрат, аммониевую соль N-метилглюкамина, олеат, оксалат, памоат (эмбонат), пальмитат, пантотенат, пектинат, пересульфат, фосфат/дифосфат, пимелат, фенилпропионат, полигалактуронат, пропионат, салицилат, стеарат, сульфат, субацетат, сукцинат, таннат, тартрат, теоклат, тиоцианат, тозилат, триэтиодид, трифторацетат, ундеканат, валерат и подобные.

Кроме того, если соединения по изобретению несут кислотную группу, их подходящие фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничены ими, соли, полученные из неорганических оснований, включая алюминий, аммоний, кальций, медь, трехвалентное железо, двухвалентное железо, литий, магний, трехвалентный марганец, двухвалентный марганец, калий, натрий, цинк и подобные. Особенно предпочтительны соли аммония, кальция, магния, калия и натрия. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических нетоксичных оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, циклических аминов, дициклогексиламинов и основных ионообменных смол, таких как аргинин, бетаин, кофеин, холин, N,N-добензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этиламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкамин, глюкозамин, гистидин, гидрабамин, изопропиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминовые смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, трометамин и подобные. Также включены основные азотсодержащие группы, которые могут быть кватернизованы такими агентами, как низшие алкилгалогениды, такие как метил-, этил-, пропил- и бутилхлорид, бромиды и йодиды; диалкилсульфаты, такие как диметил, диэтил, дибутыл; и диамилсульфаты, галогениды с длинной цепью, такие как децил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлориды, бромиды и йодиды, аралкилгалогениды, такие как бензил- и фенэтилбромиды, и др.

Эти соли могут быть получены известными способами, например путем смешивания соединения по настоящему изобретению с эквивалентным количеством и раствора, содержащего желаемую кислоту, основание или подобное, и затем сбора желаемой соли путем фильтрования соли или отгонки растворителя. Соединения по настоящему изобретению и их соли могут образовывать сольваты с растворителем, таким как вода, этанол или глицерин. Соединения по настоящему изобретению могут образовывать кислотно-аддитивную соль и соль с основанием одновременно в зависимости от типа заместителя боковой цепи.

Соединения по изобретению также можно использовать в форме пролекарства. Например, водород в -COOH можно заменить любой из следующих групп: C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, -C<sub>1-6</sub>алкил-C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>3-7</sub>циклогетероалкил, -C<sub>1-6</sub>алкил-C<sub>3-7</sub>циклогетероалкил, арил, -C<sub>1-10</sub>алкиларил, гетероарил и -C<sub>1-10</sub>алкилгетероарил. Любой C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил или C<sub>3-7</sub>циклогетероалкил также может быть замещен. Любой арил или гетероарил также может быть замещен, как указано.

Как изложено выше, настоящее изобретение включает фармацевтические композиции, содержащие

соединение формулы (I), (IA) или (IB) настоящего изобретения, необязательно один или несколько других активных компонентов и фармацевтически приемлемый носитель. Характеристики носителя будут зависеть от пути введения. Под "фармацевтически приемлемым" подразумевается, что ингредиенты фармацевтической композиции должны быть совместимы друг с другом, не влиять на эффективность активного ингредиента(ов) и не быть вредными (например, токсичными) для их реципиента. Таким образом, композиции согласно изобретению могут, помимо ингибитора, содержать разбавители, наполнители, соли, буферы, стабилизаторы, солюбилизаторы и другие материалы, хорошо известные в данной области техники.

Так же, как изложено выше, настоящее изобретение включает способ лечения бактериальной инфекции, который включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества формулы (I), (IA) или (IB) или его фармацевтически приемлемой соли. Используемый здесь термин "субъект" (или, альтернативно, "пациент") относится к животному, предпочтительно млекопитающему, наиболее предпочтительно человеку, которое было объектом лечения, наблюдения или эксперимента.

Термин "введение" и его варианты (например, "введение" соединения) в отношении соединения формулы (I), (IA) или (IB) означают предоставление соединения или его фармацевтически приемлемой соли индивиду, нуждающемуся в лечении. Когда соединение или его соль предоставляется в комбинации с одним или несколькими другими активными агентами, "введение" и его варианты каждый понимают как включающие введение соединения или его соли и других агентов в одно и то же время или в разное время. Когда агенты комбинации вводят одновременно, их можно вводить вместе в единой композиции или их можно вводить отдельно. Понятно, что "комбинация" активных агентов может представлять собой одну композицию, содержащую все активные агенты, или несколько композиций, каждая из которых содержит один или несколько активных агентов. В случае двух активных агентов комбинацией может быть либо одна композиция, содержащая оба агента, либо две отдельные композиции, каждая из которых содержит один из агентов; в случае трех активных агентов комбинацией может быть либо единая композиция, содержащая все три агента, либо три отдельные композиции, каждая из которых содержит один из агентов, либо две композиции, одна из которых содержит два агента, а другая - третий агент; и т.д.

Композиции и комбинации по настоящему изобретению подходящим образом вводят в эффективных количествах. Термин "эффективное количество", используемый в настоящем документе по отношению к соединению, означает количество активного соединения, достаточное для того, чтобы вызвать бактерицидный или бактериостатический эффект. В одном варианте осуществления эффективным количеством является "терапевтически эффективное количество", означающее количество активного соединения, которое может преодолеть резистентность бактерий к лекарственным средствам и которое является достаточным для ингибирования репликации бактерий и/или приводит к уничтожению бактерий. Когда активное соединение (т.е. активный ингредиент) вводят в виде соли, ссылки на количество активного ингредиента относятся к форме свободной кислоты или свободного основания соединения.

Введение композиции по настоящему изобретению подходящим образом является парентеральным, пероральным, сублингвальным, трансдермальным, местным, интраназальным, интратрахеальным, внутривидеальным или интравидеальным, где композиция подходящим образом составлена для введения выбранным путем с использованием способов составления, хорошо известных в данной области техники, включая, например, способы получения и введения составов, описанные в главах 39, 41, 42, 44 и 45 в Remington - The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>st</sup> edition, 2006. В одном варианте осуществления соединения по изобретению вводят внутривенно в условиях стационара. В другом варианте осуществления введение является пероральным в форме таблетки или капсулы или подобного. Дозировка соединений по изобретению и их фармацевтически приемлемых солей может варьироваться в широких пределах и, естественно, должна корректироваться в каждом конкретном случае в соответствии с индивидуальными условиями и патогенным агентом, который необходимо контролировать. Как правило, для лечения бактериальных инфекций суточная доза может составлять от 0,005 до 100 мг/кг, от 0,01 до 10 мг/кг, от 0,05 до 5 мг/кг, от 0,05 до 1 мг/кг.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению представлено в фармацевтическом составе для перорального, внутривенного, внутримышечного, назального или местного введения. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления состав может быть приготовлен в виде дозированной формы, такой как, но не ограничиваясь ими, таблетка, капсула, жидкость (раствор или суспензия), суппозиторий, мазь, крем или аэрозоль. В некоторых вариантах осуществления описанный в настоящее время объект обеспечивает такие соединения и/или составы, которые были лиофилизированы и которые могут быть восстановлены с образованием фармацевтически приемлемых составов для введения, например, путем внутривенной или внутримышечной инъекции.

Внутривенное введение соединения по настоящему изобретению можно проводить путем восстановления порошкообразной формы соединения приемлемым растворителем. Подходящие растворители включают, например, солевые растворы (например, 0,9% раствор хлорида натрия для инъекций) и стерильную воду (например, стерильную воду для инъекций, бактериостатическую воду для инъекций с метилпарабеном и пропилпарабеном или бактериостатическую воду для инъекций с 0,9% бензилового



спирта). Порошковая форма соединения может быть получена путем гамма-облучения соединения или путем лиофилизации раствора соединения, после чего порошок можно хранить (например, в запечатанном флаконе) при комнатной температуре или ниже, пока он не будет восстановлен. Концентрация соединения в восстановленном растворе для внутривенного введения может находиться, например, в диапазоне от примерно 0,1 до примерно 20 мг/мл.

Способы по настоящему описанному объекту полезны для лечения этих состояний, поскольку они ингибируют возникновение, рост или распространение состояния, вызывают регрессию состояния, излечивают состояние или иным образом улучшают общее самочувствие субъекта, страдающего или подверженного риску заболеть этим заболеванием. Таким образом, в соответствии с настоящим описанным объектом изобретения термины "лечить", "лечение" и их грамматические варианты, а также фраза "способ лечения" предназначены для охвата любого желаемого терапевтического вмешательства, включая, помимо прочего, способ лечения существующей инфекции у субъекта и способ профилактики (т.е. предотвращения) инфекции, например, у субъекта, который подвергся воздействию микроба, как описано в настоящем документе, или который ожидает воздействия микроба, как описано в настоящем документе.

Инфекции, которые можно лечить с помощью соединений по изобретению, могут быть вызваны множеством микробов, включая грибы, водоросли, простейшие, бактерии и вирусы. В некоторых вариантах осуществления инфекцией является бактериальная инфекция. Примеры микробных инфекций, которые можно лечить способами по настоящему изобретению, включают, но не ограничены ими, инфекции, вызванные одним или несколькими *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus anthracis*, видами *Streptococcus* (например, *Streptococcus pyogenes* и *Streptococcus pneumoniae*), *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, видами *Proteus species* (например, *Proteus mirabilis* и *Proteus vulgaris*), *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Streptotrophomonas maltophilia*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, других микобактерий туберкулезного комплекса и не туберкулезных микобактерий, включая *Mycobacterium ulcerans*.

В конкретном варианте осуществления инфекцией является инфекция грамположительной бактерией. В некоторых вариантах осуществления инфекция выбрана из микобактериальной инфекции, инфекции *Bacillus anthracis*, инфекции *Enterococcus faecalis* и инфекции *Streptococcus pneumoniae*.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (IA) или (IB) вводят профилактически для профилактики или снижения заболеваемости одной из: (a) инфекции *Mycobacterium tuberculosis* у субъекта, подверженного риску инфицирования; (b) рецидива инфекции *Mycobacterium tuberculosis* и (c) их комбинации. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (IA) или (IB) вводят для лечения существующей инфекции *Mycobacterium tuberculosis*. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (IA) или (IB) вводят для лечения инфекции штамма *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной резистентностью (т.е. штамма, резистентного к двум или нескольким ранее известным противотуберкулезным препаратам, таким как изониазид, этамбутол, рифампицин, канамицин, капреомицин, линезолид и стрептомицин). В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) имеет минимальную ингибирующую концентрацию (MIC) против *Mycobacterium tuberculosis* 25 мкг/мл или менее. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (IA) или (IB) вводят для лечения инфекции штамма *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной резистентностью.

Таким образом, способы по настоящему описанному объекту изобретения могут быть полезны для лечения туберкулеза, поскольку они подавляют начало, рост или распространение инфекции ТБ, вызывают регрессию инфекции ТБ, излечивают инфекцию ТБ или иным образом улучшают общее состояние субъекта, страдающего туберкулезом или подверженного риску заболевания туберкулезом.

Субъектов, страдающих *M. tuberculosis* или другой инфекцией, связанной с туберкулезом, можно определить с помощью ряда методов, например мазка мокроты, рентгенографии грудной клетки, туберкулиновой кожной пробы (например, пробы Манту или теста PPD) и/или наличия других клинических симптомов (например, боли в груди, кровавого кашля, лихорадки, ночной потливости, потери аппетита, усталости и т.д.). При желании, бактериальная РНК, ДНК или белки могут быть выделены от субъекта, который предположительно страдает ТБ, и проанализированы с помощью способов, известных в данной области техники, и сравнены с известными нуклеиновыми или аминокислотными последовательностями бактериальной РНК, ДНК или белка.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (IA) или (IB) имеет минимальную ингибирующую концентрацию (MIC) против *Mycobacterium tuberculosis* 25 мкг/мл или меньше. MIC могут быть определены способами, известными в данной области техники, например, как описано в Hurdle et al., 2008, *J. Antimicrob. Chemother.* 62:1037-1045.

В некоторых вариантах осуществления способы по изобретению дополнительно включают введение субъекту дополнительного терапевтического соединения. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению вводят субъекту до, после или одновременно с одним или несколькими дополнительными терапевтическими соединениями. В некоторых вариантах осуществления дополнительным терапевтическим соединением является антибиотик. В некоторых вариантах осуществления допол-

нительным терапевтическим соединением является противотуберкулезное терапевтическое средство. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое соединение выбирают из группы, состоящей из изониазида, этамбутола, рифампицина, канамицина, капреомицина, линезолида и стрептомицина.

Таким образом, в следующем аспекте изобретение относится к комбинации, содержащей соединение формулы (I), (IA) или (IB) или его фармацевтически приемлемую соль вместе с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами. Примерами такого одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов являются противотуберкулезные агенты, включая, помимо прочего, амикацин, аminosалициловую кислоту, капреомицин, циклосерин, этамбутол, этионамид, изониазид, канамицин, пипразинамид, рифамицины (такие как рифампин, рифапентин и рифабутин), стрептомицин, кларитромицин, азитромицин, оксазолидиноны и фторхинолоны (такие как офлоксацин, цiproфлоксацин, моксифлоксацин и гатифлоксацин). Такая химиотерапия определяется лечащим врачом, использующим предпочтительные комбинации лекарственных препаратов. Химиотерапевтические агенты "первой линии", используемые для лечения инфекции *Mycobacterium tuberculosis*, которая не является резистентной к лекарственным средствам, включают изониазид, рифампин, этамбутол, стрептомицин и пипразинамид. Химиотерапевтические агенты "второй линии", используемые для лечения инфекции *Mycobacterium tuberculosis*, которая продемонстрировала лекарственную резистентность к одному или нескольким лекарственным средствам "первой линии", включая офлоксацин, цiproфлоксацин, этионамид, аminosалициловую кислоту, циклосерин, амикацин, канамицин и капреомицин. В дополнение к вышеупомянутому, существует ряд новых противотуберкулезных терапевтических агентов, появившихся в результате клинических исследований, которые также могут использоваться в качестве одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов в комбинации с соединением формулы (I), (IA) или (IB), включая, но не ограничиваясь ими, TMC-207, OPC-67683, PA-824, LL-3858 и SQ-109.

Таким образом, другим антибиотиком, который можно комбинировать с соединениями формулы (I), (IA) или (IB), является, например, рифампицин (=рифампицин); изониазид; пипразинамид; амикацин; этионамид; моксифлоксацин; этамбутол; стрептомицин; парааминосалициловая кислота; циклосерин; капреомицин; канамицин; тиацетазон; хинолоны/фторхинолоны, такие как, например, офлоксацин, цiproфлоксацин, спарфлоксацин; макролиды, такие как, например, кларитромицин, клофазимин, амоксициллин с клавулановой кислотой; рифамицины; рифабутин; рифапентин.

В дополнительном аспекте одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами являются, например, агент, полезный для лечения туберкулеза у млекопитающего, терапевтические вакцины, антибактериальные агенты, противовирусные агенты; антибиотики и/или агенты для лечения ВИЧ/СПИД. Примеры таких терапевтических агентов включают изониазид (INH), этамбутол, рифампин, пипразинамид, стрептомицин, капреомицин, цiproфлоксацин и клофазимин.

В одном из аспектов одним или несколькими дополнительными терапевтическим агентом является терапевтическая вакцина. Таким образом, соединение формулы (I), (IA) или (IB) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить вместе с вакцинацией против микобактериальной инфекции, в частности вакцинацией против инфекции *Mycobacterium tuberculosis*. Существующие вакцины против микобактериальной инфекции включают *Bacillus Calmette Guerin* (BCG). Вакцины, которые в настоящее время разрабатываются для лечения, профилактики или ослабления микобактериальной инфекции, включают: модифицированные штаммы BCG, которые рекомбинантно экспрессируют дополнительные антигены, цитокины и другие агенты, предназначенные для повышения эффективности или безопасности; ослабленные микобактерии, которые экспрессируют набор антигенов, более похожих на *Mycobacterium tuberculosis*, чем на BCG; и субъединичные вакцины. Субъединичные вакцины можно вводить в форме одного или нескольких индивидуальных белковых антигенов, или слияния или слияний нескольких белковых антигенов, каждый из которых может необязательно иметь адъювант, или в форме полинуклеотида, кодирующего один или несколько индивидуальных белковых антигенов, или кодирующего слияния или слияний нескольких белковых антигенов, например, когда полинуклеотид вводят в векторе экспрессии. Примеры субъединичных вакцин включают, но не ограничиваются ими, M72, слитый белок, полученный из антигенов Mtb32a и Mtb39; HyVac-1, гибридный белок, полученный из антигена 85b и ESAT-6; HyVac-4, гибридный белок, полученный из антигена 85b и Tb10.4; MVA85a, модифицированный вирус осповакцины Ankara, экспрессирующий антиген 85a; и Aeras-402, аденовирус 35, экспрессирующий слитый белок, полученный из антигена 85a, антигена 85b и Tb10.4.

Используемые в настоящем документе сокращения включают следующие:

- АЦН = ацетонитрил;
- CBZ-Cl = бензилхлорформат;
- CDCl<sub>3</sub> = дейтерированный хлороформ;
- ДХМ = дихлорметан;
- DIAD = диизопропилдиазодикарбоксилат;
- ДИЭА = N,N-диизопропилэтиламин;
- ДМФ = N,N-диметилформамид;
- ДМСО = диметилсульфоксид;

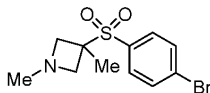
Et = этил;  
 EtOAc = этилацетат;  
 EtOH = этанол;  
 GFP = зеленый флуоресцентный белок;  
 ГАТУ = 3-оксид гексафторфосфат (1-[бис-(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-  
 b]пиридиния);  
 ГЕТ = гетероцикл;  
 H<sub>2</sub> = газообразный водород;  
 ВЭЖХ = высокоэффективная жидкостная хроматография;  
 ЖХ-МС = жидкостная хроматография/масс спектрометрия;  
 LiHMDS = бис-(триметилсилил)амид лития;  
 Me = метил;  
 MeOH = метанол;  
 МИК = минимальная ингибирующая концентрация;  
 ММ = молекулярная масса;  
 МС = масс спектрометрия;  
 Mtb = Mycobacterium tuberculosis;  
 Pd-C = палладий на угле;  
 КТ = комнатная температура;  
 ТВ = туберкулез;  
 ТЭА = триэтиламин;  
 ТФК = трифторуксусная кислота;  
 ТГФ = тетрагидрофуран;  
 и TBDMS = трет-бутилдиметилсилил.  
 Способы получения соединений формулы (I).

Соединения формулы (I) могут быть получены в соответствии со следующими реакционными схемами и примерами или их модификациями с использованием легкодоступных исходных материалов, реагентов и обычных процедур синтеза. В этих реакциях также можно использовать варианты, которые сами по себе известны рядовым специалистам в данной области, но не упоминаются более подробно. Альтернативные пути синтеза и аналогичные структуры будут очевидны специалистам в области органического синтеза в свете следующих схем реакций и примеров.

Некоторые соединения формулы (I) являются изомерами с псевдоасимметричными центрами, такие псевдоасимметричные центры отмечены звездочкой (\*) рядом с псевдоасимметричным центром.

### Примеры

Промежуточное соединение 1.



3-(4-Бромфенил)сульфонил-1,3-диметилазетидин.

Стадия А. трет-Бутил 3-(4-бромфенил)сульфанилазетидин-1-карбоксилат.

трет-Бутил 3-бромазетидин-1-карбоксилат (3,50 г, 14,8 ммоль) добавляют к раствору 4-бромбензолтиол (2,8 г, 14,8 ммоль) и карбоната калия (6,14 г, 44,4 ммоль) в ДМФ (80 мл) и реакционную смесь нагревают до 50°C и перемешивают в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают и добавляют этилацетат (80 мл). Полученную смесь промывают водой (3×100 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения с достаточной чистотой для применения на следующей стадии.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ 7,58-7,55 (м, 2H), 7,29-7,21 (м, 2H), 4,47 (дд, J=8,0, 9,0 Гц, 2H), 4,12 (тт, J=5,0, 7,5 Гц, 1H), 4,00 (дд, J=5,5, 9,0 Гц, 2H), 1,58 (с, 9H).

Стадия В. трет-Бутил 3-(4-бромфенил)сульфонилазетидин-1-карбоксилат.

Раствор пероксимоносульфата калия (20,7 г, 33,7 ммоль) в воде (80 мл) медленно добавляют к раствору трет-бутил 3-(4-бромфенил)сульфанилазетидин-1-карбоксилата (5,8 г, 13,5 ммоль) в безводном метаноле (20 мл) и реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч. Насыщенный водный раствор сульфита натрия (100 мл) добавляют и полученную смесь экстрагируют дихлорметаном (3×100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения с достаточной чистотой для применения на следующей стадии.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,80-7,69 (м, 4H), 4,32-4,18 (м, 2H), 4,06 (шт, J=8,8 Гц, 2H), 4,00-3,87 (м, 1H), 1,42 (с, 9H).

Стадия С. трет-Бутил 3-(4-бромфенил)сульфонил-3-метилазетидин-1-карбоксилат.

Раствор бис-(триметилсилил)амида лития в тетрагидрофуране (1 М, 6,91 мл, 6,91 ммоль) добавляют к перемешиваемой смеси трет-бутил 3-(4-бромфенил)сульфонилазетидин-1-карбоксилата (1,3 г,

3,5 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере диазота и реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин. Добавляют метилиодид (0,432 мл, 6,91 ммоль). Реакционную смесь нагревают до температуры окружающей среды и реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч. Насыщенный водный раствор хлорида аммония (100 мл) добавляют и полученную смесь экстрагируют этилацетатом ( $2 \times 100$  мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом петролейный эфир:этилацетат от 100:0 до 90:10 с получением указанного в заголовке соединения.

МС:  $m/z = 289,9$  [ $\text{M}-\text{CO}_2\text{tBu}+\text{H}$ ].

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,79-7,68 (м, 4Н), 4,45 (шд,  $J=8,4$  Гц, 2Н), 3,68 (шд,  $J=8,8$  Гц, 2Н), 1,59 (с, 3Н), 1,42 (с, 9Н).

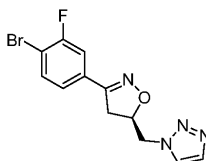
Стадия D. 3-(4-Бромфенил)сульфонил-1,3-диметилазетидин

Раствор гидроксида диизобутилалюминия в тетрагидрофуране (1 М, 10,25 мл, 10,25 ммоль) медленно добавляют к раствору трет-бутил 3-(4-бромфенил)сульфонил-3-метилазетидин-1-карбоксилата (1 г, 2,6 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере диазота и реакционную смесь нагревают до  $65^{\circ}\text{C}$  и перемешивают в течение 10 ч. Реакционную смесь охлаждают до  $-78^{\circ}\text{C}$  и насыщенный водный раствор тартрата калия-натрия (100 мл) добавляют к реакционной смеси. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч и затем экстрагируют этилацетатом ( $2 \times 100$  мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над сульфатом натрия, фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом петролейный эфир:этилацетат от 100:0 до 90:10 с получением указанного в заголовке соединения.

МС:  $m/z = 305,8$  [ $\text{M}+\text{H}$ ].

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  7,71 (с, 4Н), 3,72 (д,  $J=8,4$  Гц, 2Н), 3,21 (д,  $J=8,4$  Гц, 2Н), 2,38 (с, 3Н), 1,59 (с, 3Н).

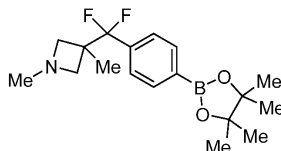
Промежуточное соединение 2. (5R)-3-(4-Бром-3-фторфенил)-5-(триазол-1-илметил)-4,5-дигидроизоксазол.



Промежуточное соединение 2 получают по аналогичной методике, как (5R)-5-(азидометил)-3-(4-бром-3,5-дифторфенил)-4,5-дигидроизоксазол, описанный в примере 2.

МС:  $m/z = 324,8$  [ $\text{M}+\text{H}$ ].

Промежуточное соединение 3. 3-{Дифтор[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-метил}-1,3-диметилазетидин.



Стадия А. трет-Бутил 3-[метокси(метил)карбамоил]азетидин-1-карбоксилат.

1,1'-Карбонилдимидазол (5,44 г, 33,5 ммоль) добавляют к смеси 1-(трет-бутоксикарбонил)-азетидин-3-карбоновой кислоты (5,0 г, 24,9 ммоль) в тетрагидрофуране (60 мл) и реакционную смесь перемешивают в течение 1,5 ч. Смесь гидрохлорида N, O-диметилгидроксиламина (3,37 г, 34,5 ммоль) в ацетонитриле (90 мл) и добавляют триэтиламина (5,06 мл, 36,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 1 дня. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Воду (75 мл) добавляют к остатку и полученную смесь экстрагируют этилацетатом ( $3 \times 70$  мл). Объединенные органические слои промывают водным раствором лимонной кислоты (5%,  $2 \times 50$  мл), водой ( $2 \times 40$  мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия ( $2 \times 40$  мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения с достаточной чистотой для применения на следующей стадии.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  4,12 (шд,  $J=7,2$  Гц, 2Н), 4,09-3,99 (м, 2Н), 3,66 (с, 3Н), 3,64-3,57 (м, 1Н), 3,21 (с, 3Н), 1,44 (с, 9Н).

Стадия В. трет-Бутил 3-(4-бромбензоил)азетидин-1-карбоксилат.

N-Бутиллитий (14,7 мл, 36,8 ммоль) добавляют к раствору 1,4-дибромбензола (8,69 г, 36,8 ммоль) в тетрагидрофуране (36 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  и реакционную смесь нагревают до  $-25^{\circ}\text{C}$  и перемешивают в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждают до  $-78^{\circ}\text{C}$  и добавляют раствор трет-бутил 3-[метокси(метил)карбамоил]азетидин-1-карбоксилата (6 г, 24,56 ммоль) в тетрагидрофуране (36 мл) и реакционную смесь нагревают до  $-25^{\circ}\text{C}$  и перемешивают в течение 3 ч. Насыщенный водный раствор хлорида аммония

(70 мл) добавляют и полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×70 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×40 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, элюируя петролейный эфир:этилацетат - 94:6 с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,73-7,68 (м, 2H), 7,67-7,61 (м, 2H), 4,27-4,16 (м, 4H), 4,12 (т, J=7,2 Гц, 1H), 1,44 (с, 9H).

Стадия С: трет-Бутил 3-(4-бромбензоил)-3-метилазетидин-1-карбоксилат.

Раствор бис-(триметилсилил)амида лития в тетрагидрофуране (1,0 М, 4,41 мл, 4,41 ммоль) добавляют к раствору трет-бутил 3-(4-бромбензоил)азетидин-1-карбоксилата (1,0 г, 2,9 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) при -78°C в атмосфере диазота. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч. Йодметан (0,368 мл, 5,88 ммоль) добавляют и реакционную смесь нагревают до температуры окружающей среды и перемешивают в течение 2 ч. Насыщенный водный раствор хлорида аммония (20 мл) добавляют и полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×20 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения с достаточной чистотой для применения на следующей стадии.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 1,44 (с, 9H), 1,73 (с, 3H), 3,87 (шд, J=8,8 Гц, 2H), 4,41 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,58-7,66 (м, 4H).

Стадия D. трет-Бутил 3-[(4-бромфенил)(дифтор)метил]-3-метилазетидин-1-карбоксилат.

Фторид бис-(2-метоксиэтил)аминосеры (2,65 мл, 14,4 ммоль) добавляют к раствору трет-бутил 3-(4-бромбензоил)-3-метилазетидин-1-карбоксилата (510 мг, 1,44 ммоль) в дихлорметане (8 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 3 дней. Реакционную смесь выливают в холодный, насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) и полученную смесь экстрагируют дихлорметаном (3×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония (20 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, элюируя петролейным эфиром:этилацетатом - 93:7 с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ 1,29 (с, 3H), 1,46 (с, 9H), 3,52 (шд, J=8,5 Гц, 2H), 4,26 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,30 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,58 (д, J=8,5 Гц, 2H).

Стадия E. 3-[(4-Бромфенил)(дифтор)метил]-1,3-диметилазетидин.

Раствор гидроксида диизобутилалюминия в тетрагидрофуране (1 М, 3,40 мл, 3,4 ммоль) добавляют к смеси трет-бутил 3-[(4-бромфенил)(дифтор)метил]-3-метилазетидин-1-карбоксилата (320 мг, 0,851 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) при -78°C. Реакционную смесь нагревают до 65°C и перемешивают в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до 0°C, добавляют насыщенный водный раствор тартрата калия-натрия (20 мл) и полученную смесь перемешивают в течение 1 ч. Смесь экстрагируют этилацетатом (3×20 мл) и объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×20 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения с достаточной чистотой для применения на следующей стадии.

МС: m/z = 292,0 [M+H].

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ 1,19 (с, 3H), 2,22-2,30 (м, 3H), 2,99 (шд, J=7,6 Гц, 2H), 3,31 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,13-7,16 (м, 2H), 7,43 (д, J=8,4 Гц, 2H).

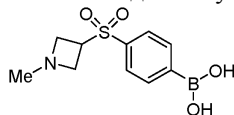
Стадия F. 3-{Дифтор[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил}-1,3-диметилазетидин.

[1,1'-бис-(Дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (50,4 мг, 0,069 ммоль) добавляют к раствору 3-[(4-бромфенил)(дифтор)метил]-1,3-диметилазетидина (200 мг, 0,689 ммоль), бис-(пинаколато)-дифторборона (210 мг, 0,827 ммоль) и карбоната калия (135 мг, 1,379 ммоль) в обескислороженном 1,4-диоксане (2 мл) в атмосфере диазота. Реакционную смесь нагревают до 100°C и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения с достаточной чистотой для применения на следующей стадии.

МС: m/z = 338,1 [M+H].

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 1,29 (с, 3H), 1,36 (с, 12 H), 2,41 (с, 3H), 3,20 (шд, J=8,4 Гц, 2H), 3,50 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,37 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,84 (д, J=8,4 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 4. [4-(1-Метилазетидин-3-сульфонил)фенил]бороновая кислота.



Стадия A. 3-(4-Бромбензол-1-сульфонил)азетидин.

Трифторуксуную кислоту (3,0 мл, 38,9 ммоль) добавляют к раствору трет-бутил 3-(4-бромфенил)-

сульфонилазетидин-1-карбоксилата (описан в промежуточном соединении 1) (2,0 г, 5,32 ммоль) в дихлорметане (20 мл) Реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч. Насыщенный водный раствор бикарбоната натрия добавляют медленно для доведения pH до ~8 и полученную смесь экстрагируют дихлорметаном (3×50 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения с достаточной чистотой для применения на следующей стадии.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,76-7,68 (м, 4H), 4,19-4,06 (м, 3H), 3,81-3,69 (м, 2H).

Стадия В. 3-(4-Бромбензол-1-сульфонил)-1-метилазетидин.

Параформальдегид (2,12 г, 23,5 ммоль), уксусную кислоту (0,539 мл, 9,42 ммоль) и сульфат магния (150 мг) добавляют к раствору 3-(4-бромбензол-1-сульфонил)азетидина (1,3 г, 4,71 ммоль) в дихлорэтане (20 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч. Триацетоксиборгидрид натрия (2,99 г, 14,1 ммоль) добавляют и реакционную смесь нагревают до 50°C и перемешивают в течение 16 ч. Насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (30 мл) медленно добавляют для доведения pH до ~7 и полученную смесь экстрагируют дихлорметаном (3×50 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом петролейный эфир:этилацетат от 100:0 до 75:25 с получением указанного в заголовке соединения.

МС: m/z = 291,9 [M+H].

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,6-7,67 (м, 4H), 4,01-3,87 (м, 1H), 3,56-3,46 (м, 4H), 2,35 (с, 3H).

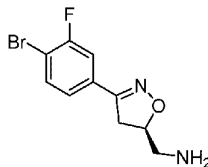
Стадия С. [4-(1-Метилазетидин-3-сульфонил)фенил]бороновая кислота.

[1,1'-бис-(Дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (76 мг, 0,10 ммоль) добавляют к смеси 3-(4-бромбензол-1-сульфонил)-1-метилазетидина (300 мг, 1,03 ммоль), бис-(пинаколато)диборона (263 мг, 1,03 ммоль) и карбоната калия (203 мг, 2,07 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл). Реакционную смесь обескислороживают диазотом. Реакционную смесь нагревают до 100°C и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают, фильтруют, промывают дихлорметаном (30 мл) и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом дихлорметаном:метанол от 100:0 до 50:50 с получением указанного в заголовке соединения.

МС: m/z = 255,9 [M+H].

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц) δ 7,87-7,71 (м, 2H), 7,65-7,59 (м, 2H), 4,15-4,06 (м, 1H), 3,55-3,45 (м, 4H), 2,30 (с, 3H).

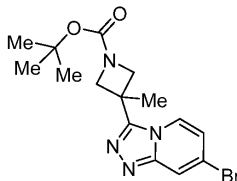
Промежуточное соединение 5. 1-[(5R)-3-(4-Бром-3-фторфенил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ил]метанамин.



Промежуточное соединение 5 получают по аналогичной методике, как 1-[(5R)-3-(4-бром-3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ил]метанамин, описанный в примере 4.

МС: m/z = 272,8 [M+H].

Промежуточное соединение 6. трет-Бутил 3-(7-бром[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)-3-метилазетидин-1-карбоксилат.



Стадия А. трет-Бутил 3-[2-(4-бромпиридин-2-ил)гидразинкарбонил]-3-метилазетидин-1-карбоксилат.

Триэтиламин (3,41 мл, 24,5 ммоль) и этилхлорформиат (1,53 мл, 15,9 ммоль) добавляют к раствору 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-метилазетидин-3-карбоновой кислоты (2,63 г, 12,2 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин. 4-Бром-2-гидразинилпиридин (2,3 г, 12,23 ммоль) добавляют и реакционную смесь нагревают до 10°C и перемешивают в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом петролейный эфир:этилацетат от 100:0 до 80:20 с получением указанного в заголовке соединения.

МС: m/z = 386,9 [M+H].

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ 8,47 (шс, 1H), 7,94 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,21 (шс, 1H), 6,95-6,91 (м, 1H), 6,79 (с, 1H), 4,26 (д, J=8,5 Гц, 2H), 3,71 (д, J=8,5 Гц, 2H), 1,61 (с, 3H), 1,43 (с, 9H).

Стадия В. трет-Бутил 3-(7-бром[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)-3-метилазетидин-1-

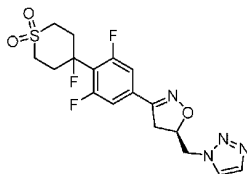
карбоксилат.

Гексахлорэтан (4,09 г, 17,29 ммоль) добавляют к раствору трет-бутил 3-[2-(4-бромпиридин-2-ил)гидразинкарбонил]-3-метилазетидин-1-карбоксилата (3,7 г, 8,64 ммоль), трифенилфосфина (4,53 г, 17,3 ммоль) и триэтиламина (4,82 мл, 34,6 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревают до 10°C и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом петролейный эфир:этилацетат от 100:0 до 100:0 с получением указанного в заголовке соединения.

МС:  $m/z = 368,6$  [M+H].

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 8,40 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,32 (шд, J=7,2 Гц, 1H), 4,43 (шд, J=8,8 Гц, 2H), 4,09 (шс, 2H), 1,68 (с, 3H), 1,36 (с, 9H).

Пример 1. 4-[2,6-Дифтор-4-[(5R)-5-(триазол-1-илметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил]фенил]-4-фтортиан 1,1-диоксид.



Стадия А. 4-Бром-3,5-дифтор-бензальдегид оксим.

1 л 3-горлую круглодонную колбу продувают и выдерживают в инертной атмосфере азота при температуре окружающей среды и загружают этанолом (250 мл), водой (250 мл) и 4-бром-3,5-дифторбензальдегидом (52 г, 235 ммоль). Гидроксиламина гидрохлорид (24,5 г, 353 ммоль) добавляют порциями и реакционную смесь перемешивают в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (1 л) и перемешивают в течение 30 мин. Твердые вещества собирают фильтрацией и сушат при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия В. 4-Бром-3,5-дифтор-N-гидроксibenзимидоил хлорид.

2 л 3-горлую круглодонную колбу продувают и выдерживают в инертной атмосфере азота при 0°C. ДМФ (750 мл), 4-бром-3,5-дифтор-бензальдегид оксим (48 г, 203 ммоль) и N-хлорсукцинимид (40,7 г, 305 ммоль) последовательно добавляют в колбу. Реакционную смесь нагревают до температуры окружающей среды и затем реакционную смесь перемешивают в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (1,5 л) и полученную смесь экстрагируют этилацетатом (2×1 л). Полученную смесь промывают водой (2×1 л) и насыщенным раствором водного хлорида натрия (3×1 л), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия С. [(5R)-3-(4-Бром-3,5-дифторфенил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]метанол.

2 л 3-горлую круглодонную колбу продувают и выдерживают в инертной атмосфере азота при 0°C. Хлороформ (750 мл), проп-2-ен-1-ол (10,4 г, 179 ммоль) и раствор диэтилцинка (214 мл, 214 ммоль) в хлороформе (750 мл) последовательно добавляют в колбу и реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин. (+)-Диизопропил L-тарtrate (8,3 г, 35 ммоль) добавляют и реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч. 4-Бром-3,5-дифтор-N-гидроксibenзимидоил хлорид (48 г, 177 ммоль) добавляют к реакционной смеси и реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч. Насыщенный водный раствор хлорида аммония (200 мл) добавляют и полученную смесь разбавляют водой (500 мл). Полученную смесь экстрагируют этилацетатом (2×500 мл) и органические слои объединяют. Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×1 л), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом петролейный эфир:этилацетат от 95:5 до 83:17 с получением указанного в заголовке соединения.

МС:  $m/z = 291,9$  [M+H].

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 7,58-7,49 (м, 2H), 5,05 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,80 (ддт, J=12,0, 8,4, 4,4 Гц, 1H), 3,56 (ддд, J=10,9, 4,9, 3,5 Гц, 1H), 3,56-3,42 (м, 1H), 3,44-3,33 (м, 1H), 3,21 (дд, J=17,2, 7,9 Гц, 1H).

Стадия D. [(5R)-3-(4-Бром-3,5-дифторфенил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]метил метансульфонат.

Метансульфонил хлорид (1,73 мл, 22,3 ммоль) добавляют к раствору [(5R)-3-(4-бром-3,5-дифторфенил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]метанола (5 г, 17 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (7,47 мл,

42,8 ммоль) в дихлорметане (100 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревают до температуры окружающей среды и перемешивают в течение 2 ч. Воду (50 мл) добавляют и полученную смесь экстрагируют дихлорметаном (3×50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения с достаточной чистотой для применения на следующей стадии.

МС:  $m/z = 371,8$  [M+H].

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,55 (д,  $J=7,6$  Гц, 2H), 5,16-5,00 (м, 1H), 4,43-4,26 (м, 2H), 3,56 (дд,  $J=11,2, 17,5$  Гц, 1H), 3,30-3,17 (м, 4H).

Стадия Е. (5R)-5-(Азидометил)-3-(4-бром-3,5-дифторфенил)-4,5-дигидроизоксазол.

Азид натрия (1,63 г, 25,1 ммоль) добавляют к раствору [(5R)-3-(4-бром-3,5-дифторфенил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]метил метансульфоната (6,2 г, 16,8 ммоль) в ДМФ (100 мл) при температуре окружающей среды, и реакционную смесь нагревают до 70°C и перемешивают в течение 15 ч. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (100 мл) и полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (2×50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×100 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения с достаточной чистотой для применения на следующей стадии.

МС:  $m/z = 317,0$  [M+H].

Стадия F. (5R)-3-(4-Бром-3,5-дифторфенил)-5-(триазол-1-илметил)-4,5-дигидроизоксазол.

Бицикло[2,2,1]гепта-2,5-диен (8,5 мл, 84 ммоль) добавляют к раствору (5R)-5-(азидометил)-3-(4-бром-3,5-дифторфенил)-4,5-дигидроизоксазола (5,3 г, 16,7 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (100 мл) при температуре окружающей среды, и реакционную смесь нагревают до 100°C и перемешивают в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждают и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом петролейный эфир:этилацетат от 100:0 до 40:60 с получением указанного в заголовке соединения.

МС:  $m/z = 344,9$  [M+H].

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 500 МГц)  $\delta$  8,20-8,12 (м, 1H), 7,75 (д,  $J=0,8$  Гц, 1H), 7,58-7,50 (м, 2H), 5,31-5,17 (м, 1H), 4,74-4,60 (м, 2H), 3,61 (дд,  $J=10,9, 17,5$  Гц, 1H), 3,34-3,27 (м, 1H).

Стадия G. 4-[2,6-Дифтор-4-[(5R)-5-(триазол-1-илметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил]фенил]-1,1-диоксотиаан-4-ол.

Раствор хлорида изопропилмагния-лития в тетрагидрофуране (1,3 М, 53,8 мл, 69,9 ммоль) добавляют по каплям к раствору (5R)-3-(4-бром-3,5-дифторфенил)-5-(триазол-1-илметил)-4,5-дигидроизоксазола (16 г, 46,6 ммоль) и 1,1-диоксотиаан-4-она (7,60 г, 51,3 ммоль) в тетрагидрофуране (300 мл) при -78°C в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревают до температуры окружающей среды и перемешивают в течение 2 ч. Насыщенный водный раствор хлорида аммония (300 мл) добавляют и полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом петролейный эфир:этилацетат от 100:0 до 0:100 с получением указанного в заголовке соединения.

МС:  $m/z = 395,1$  [M-H<sub>2</sub>O+H].

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,13 (д,  $J=0,8$  Гц, 1H), 7,73 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 7,34-7,26 (м, 2H), 6,00 (с, 1H), 5,25-5,17 (м, 1H), 4,70-4,60 (м, 2H), 3,57 (дд,  $J=11,0, 17,6$  Гц, 1H), 3,43-3,35 (м, 2H), 3,30-3,24 (м, 1H), 3,04 (шд,  $J=11,7$  Гц, 2H), 2,61 (шт,  $J=13,3$  Гц, 2H), 2,34 (шд,  $J=12,9$  Гц, 2H).

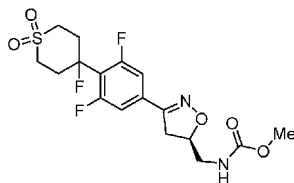
Стадия H. 4-[2,6-Дифтор-4-[(5R)-5-(триазол-1-илметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил]фенил]-4-фтортиан-1,1-диоксид.

Фторид бис-(2-метоксиэтил)аминосеры (3,86 мл, 21,0 ммоль) добавляют к раствору 4-[2,6-дифтор-4-[(5R)-5-(триазол-1-илметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил]фенил]-1,1-диоксотиаан-4-ола (6,4 г, 14 ммоль) в дихлорметане (850 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч. Насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (100 мл) добавляют и полученную смесь концентрируют при пониженном давлении для удаления дихлорметана. Полученную смесь фильтруют и осадок собирают. Осадок очищают препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом ацетонитрил:вода, содержащим 10 мМ карбоната аммония от 20:80 до 50:50 с получением указанного в заголовке соединения.

МС:  $m/z = 415,0$  [M+H].

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 500 МГц)  $\delta$  8,14 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,41 (д,  $J=13,0$  Гц, 2H), 5,25-5,21 (м, 1H), 4,69-4,65 (м, 2H), 3,59-3,55 (м, 1H), 3,44-3,40 (м, 2H), 3,27-3,19 (м, 3H), 2,81-2,66 (м, 4H).

Пример 2. Метил N-[[[(5R)-3-[3,5-дифтор-4-(4-фтор-1,1-диоксотиаан-4-ил)фенил]-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]метил]карбамат.



Стадия A. 4-[4-[(5R)-5-(Азидометил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил]-2,6-дифторфенил]-1,1-диоксотиаан-4-ол.

К смеси (5R)-5-(азидометил)-3-(4-бром-3,5-дифторфенил)-4,5-дигидроизоксазола (описанного в примере 1) (1160 мг, 3,66 ммоль) и 1,1-диоксотиаан-4-она (542 мг, 3,66 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл)



в атмосфере диазота при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляют раствор хлорида изопропилмагния-лития в тетрагидрофуране (1,3 М, 4,22 мл, 5,49 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч. Реакционную смесь нагревают до температуры окружающей среды и перемешивают в течение 16 ч. Воду (30 мл) добавляют и полученную смесь экстрагируют этилацетатом ( $2 \times 30$  мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над сульфатом натрия, фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,37-7,33 (м, 2H), 6,04 (с, 1H), 5,00-4,94 (м, 1H), 3,58-3,57 (м, 1H), 3,49-3,48 (м, 2H), 3,46-3,40 (м, 2H), 3,22-3,18 (м, 1H), 3,06-3,03 (м, 2H), 2,62-2,58 (м, 2H), 2,36-2,33 (м, 2H).

Стадия В. 4-[4-[(5R)-5-(Азидометил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил]-2,6-дифторфенил]-4-фтор-тиан 1,1-диоксид.

Фторид бис-(2-метоксиэтил)аминосеры (0,072 мл, 0,388 ммоль) добавляют к раствору 4-[4-[(5R)-5-(азидометил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил]-2,6-дифторфенил]-1,1-диоксотиан-4-ола (100 мг, 0,259 ммоль) в дихлорметане (4 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь нагревают до температуры окружающей среды и перемешивают в течение 3 ч. Насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (30 мл) добавляют и полученную смесь экстрагируют дихлорметаном ( $3 \times 30$  мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения с достаточной чистотой для применения на следующей стадии.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,48-7,45 (м, 2H), 5,02-4,96 (м, 1H), 3,50-3,48 (м, 1H), 3,47-3,45 (м, 2H), 3,38-3,35 (м, 2H), 3,22-3,20 (м, 3H), 2,68-2,65 (м, 4H).

Стадия С. [(5R)-3-[3,5-Дифтор-4-(4-фтор-1,1-диоксотиан-4-ил)фенил]-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]метанамин.

Трифенилфосфин (105 мг, 0,402 ммоль) добавляют к раствору 4-[4-[(5R)-5-(азидометил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил]-2,6-дифторфенил]-4-фтор-тиана 1,1-диоксида (130 мг, 0,335 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл). Реакционную смесь нагревают до  $70^{\circ}\text{C}$  и перемешивают в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают и концентрируют при пониженном давлении. Остаток промывают смесь этилацетат:петролейный эфир (1:1,  $2 \times 5$  мл) с получением указанного в заголовке соединения с достаточной чистотой для применения на следующей стадии.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,48-7,40 (м, 2H), 4,74-4,73 (м, 1H), 3,47-3,37 (м, 4H), 3,26-3,20 (м, 4H), 2,82-2,65 (м, 4H).

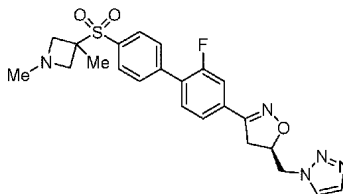
Стадия D. Метил N-[[[(5R)-3-[3,5-дифтор-4-(4-фтор-1,1-диоксотиан-4-ил)фенил]-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]метил]карбамат.

N-Этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,159 мл, 0,911 ммоль) добавляют к раствору [(5R)-3-[3,5-дифтор-4-(4-фтор-1,1-диоксотиан-4-ил)фенил]-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]метанамина (110 мг, 0,304 ммоль) в дихлорметане (4 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$  и реакционную смесь перемешивают 10 мин. Метилхлороформат (0,026 мл, 0,334 ммоль) добавляют и реакционную смесь нагревают до температуры окружающей среды и перемешивают в течение 2 ч. Насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (3 мл) добавляют и полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом ацетонитрил:вода, содержащая 10 мМ карбоната аммония от 25:75 до 55:45 с получением указанного в заголовке соединения

МС:  $m/z = 421,1$  [M+H].

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  7,44-7,41 (м, 2H), 4,81-4,79 (м, 1H), 3,53 (с, 3H), 3,46-3,42 (м, 3H), 3,20-3,15 (м, 5H), 2,82-2,78 (м, 2H), 2,72-2,66 (м, 2H).

Пример 3. (5R)-3-[4-[4-(1,3-Диметилазетидин-3-ил)сульфонилфенил]-3-фторфенил]-5-(триазол-1-илметил)-4,5-дигидроизоксазол.



Стадия А. [2-Фтор-4-[(5R)-5-(триазол-1-илметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил]фенил]бороновая кислота.

Карбонат калия (26,3 г, 268 ммоль, 3,0 экв.), бис-(пинаколато)диборон (45,3 г, 178 ммоль) и дихлорид 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроценпалладия (6,52 г, 8,92 ммоль) добавляют к раствору (5R)-3-(4-бром-3-фторфенил)-5-(триазол-1-илметил)-4,5-дигидроизоксазола (Промежуточное соединение 2) (29 г, 89 ммоль) в 1,4-диоксане (580 мл) и реакционную смесь нагревают до  $80^{\circ}\text{C}$  и перемешивают в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Воду (500 мл) и дихлорметан (500 мл) добавляют к реакционной смеси. рН полученной смеси доводят до рН 9-10 водным раствором гидроксида натрия (4 М) и смесь перемешивают в течение 3 ч. Слои разделяют, водный слой доводят до

pH 3-4 добавлением водного раствора хлористоводородной кислоты (6 М) и смесь фильтруют. Осадок собирают и сушат при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения с достаточной чистотой для применения на следующей стадии.

Стадия В. (5R)-3-[3-Фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-5-(триазол-1-илметил)-4,5-дигидроизоксазол.

4 Å молекулярные сита (19,0 г) и 2,3-диметилбутан-2,3-диол (9,3 г, 79 ммоль) добавляют к раствору [2-фтор-4-[(5R)-5-(триазол-1-илметил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил]фенил]бороновой кислоты (19 г, 65,5 ммоль) в толуоле (380 мл) и реакционную смесь нагревают до 105°C и перемешивают в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждают и фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения с достаточной чистотой для применения на следующей стадии.

МС:  $m/z = 373$  [M+H].

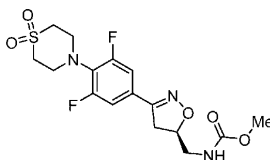
<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц) δ 7,81-7,67 (м, 3H), 7,33-7,24 (м, J=7,8 Гц, 2H), 5,17 (с, 1H), 4,69 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,48 (дд, J=17,1, 10,7 Гц, 1H), 3,20 (дд, J=17,1, 7,2 Гц, 1H), 1,36 (с, 12 H), 1,25 (д, J=7,5 Гц, 1H).

Стадия С. (5R)-3-[4-[4-(1,3-Диметилазетидин-3-ил)сульфонилфенил]-3-фторфенил]-5-(триазол-1-илметил)-4,5-дигидроизоксазол.

Хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]-палладий(II) (0,297 г, 0,378 ммоль) добавляют к перемешиваемой смеси 3-(4-бромфенил)сульфонил-1,3-диметил-азетидина (Промежуточное соединение 1, 2,3 г, 7,56 ммоль), (5R)-3-[3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-5-(триазол-1-илметил)-4,5-дигидроизоксазола (3,38 г, 9,07 ммоль) и водного раствора трехосновного фосфата калия (2 М, 7,56 мл, 15,1 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл). Реакционную смесь нагревают до 70°C и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом дихлорметан:метанол от 100:0 до 90:10. Фракции продукта объединяют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом ацетонитрил:вода, содержащая 10 мМ карбоната аммония от 20:80 до 50:50 с получением указанного в заголовке соединения.

МС:  $m/z = 470,1$  [M+H]. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 8,17 (д, J=0,8 Гц, 1H), 8,02-7,95 (м, 2H), 7,90 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,78-7,71 (м, 2H), 7,62 (д, J=9,6 Гц, 2H), 5,28-5,20 (м, 1H), 4,74-4,65 (м, 2H), 3,71-3,58 (м, 3H), 3,39-3,37 (м, 1H), 3,19 (д, J=8,4 Гц, 2H), 2,26 (с, 3H), 1,53 (с, 3H).

Пример 4. Метил N-[[[(5R)-3-[4-(1,1-диоксо-1,4-тиазиан-4-ил)-3,5-дифторфенил]-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]метил]карбамат.



Стадия А. 1-[(5R)-3-(4-Бром-3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ил]метанамин.

Трифенилфосфин (1,01 г, 3,85 ммоль) добавляют к раствору (5R)-5-(азидометил)-3-(4-бром-3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1,2-оксазола (описанному в примере 1) (940 мг, 2,96 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) и воде (1 мл). Реакционную смесь нагревают до 70°C и перемешивают в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждают и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом петролейный эфир:этилацетат от 100:0 до 0:100, затем дихлорметан:метанол - 90:10 с получением указанного в заголовке соединения.

МС:  $m/z = 292,9$  [M+H].

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ 7,59-7,50 (м, 1H), 7,26 (т, J=3,5 Гц, 3H), 4,90-4,81 (м, 1H), 3,31 (дд, J=11,0, 16,5 Гц, 1H), 3,13 (дд, J=8,0, 16,5 Гц, 1H), 3,04 (дд, J=4,0, 13,5 Гц, 1H), 2,89 (дд, J=6,0, 13,5 Гц, 1H).

Стадия В. Метил {[[(5R)-3-(4-бром-3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ил]метил]карбамат.

N-Этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,893 мл, 5,15 ммоль) и метилхлорформиат (0,160 мл, 2,06 ммоль) добавляют к смеси 1-[(5R)-3-(4-бром-3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ил]метанамина (500 мг, 1,72 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при 0°C и реакционную смесь нагревают до температуры окружающей среды и перемешивают в течение 2 ч. Насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (10 мл) добавляют и полученную смесь экстрагируют дихлорметаном (2×10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения с достаточной чистотой для применения на следующей стадии.

МС:  $m/z = 350,9$  [M+H].

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,24 (с, 2H), 4,93 (шс, 1H), 3,67 (с, 3H), 3,58-3,41 (м, 2H), 3,34 (дд, J=10,6, 16,4 Гц, 1H), 3,09 (шдд, J=7,6, 16,0 Гц, 1H).

Стадия С. Метил N-[[[(5R)-3-[4-(1,1-диоксо-1,4-тиазиан-4-ил)-3,5-дифторфенил]-4,5-дигидро-

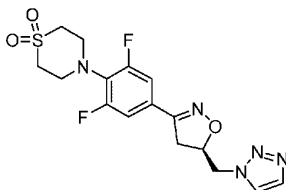
изоксазол-5-ил]метил]карбамат.

Хлор(2-дихлорогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]-палладий(II) (33,0 мг, 0,046 ммоль) добавляют к смеси метил {[ (5R)-3-(4-бром-3,5-дифторфенил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ил]метил}карбамата (200 мг, 0,458 ммоль), тиоморфолин 1,1-диоксида (248 мг, 1,83 ммоль) и карбоната цезия (448 мг, 1,38 ммоль) в трет-амиловом спирте (5 мл). Реакционную смесь нагревают до 120°C и перемешивают в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом ацетонитрил:вода, содержащим 10 мМ карбоната аммония от 20:80 до 50:50 с получением указанного в заголовке соединения.

МС:  $m/z = 404,1$  [M+H].

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 7,35 (с, 3H), 4,74 (шдд, J=6,8, 11,2 Гц, 1H), 3,56 (шс, 4H), 3,51 (с, 3H), 3,40 (дд, J=10,6, 17,2 Гц, 1H), 3,23 (шс, 4H), 3,19-3,04 (м, 3H).

Пример 5. 4-(2,6-Дифтор-4-{(5R)-5-[(1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил}фенил)-1λ<sup>6</sup>-тиоморфолин-1,1-дион.

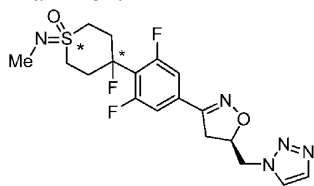


Тиоморфолин 1,1-диоксид (126 г, 933 ммоль), [(4,5-Бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) метансульфонат (22,1 г, 23,3 ммоль) и карбонат цезия (228 г, 699 ммоль) добавляют к раствору (5R)-3-(4-бром-3,5-дифторфенил)-5-(триазол-1-илметил)-4,5-дигидроизоксазола (описанного в примере 1) (16 г, 46,6 ммоль) и 1,1-диоксотиаан-4-она (80,0 г, 233 ммоль) в трет-амиловом спирте (2,40 л). Реакционную смесь нагревают до 120°C и перемешивают в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждают и выливают в воду (2,0 л) и полученную смесь экстрагируют этилацетатом (2×2,0 л). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×1,0 л), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом ацетонитрил:вода, содержащим 0,2% муравьиной кислоты от 22:78 до 52:48. Фракции продукта объединяют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток разделяют хиральной сверхкритической жидкостной хроматографией, с применением колонки Chiralpak AD и элюируя 55% метанолом (содержащим 0,1% гидроксид аммония) в CO<sub>2</sub> с получением указанного в заголовке соединения.

МС:  $m/z = 398,0$  [M+H].

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 8,12 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,30-7,34 (д, J=16,0 Гц, 2H), 5,16-5,20 (м, 1H), 4,63-4,65 (м, 2H), 3,50-3,59 (м, 6H), 3,22-3,33 (м, 6H).

Пример 6. 4-(2,6-Дифтор-4-{(5R)-5-[(1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил}фенил)-4-фтор-1-(метилимино)-1λ<sup>6</sup>-тиан-1-он.



Стадия А. 4-(2,6-Дифтор-4-{(5R)-5-[(1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил}фенил)тиан-4-ол.

Раствор хлорида изопропилмагния-лития в тетрагидрофуране (1,3 М, 31,9 мл, 41,5 ммоль) добавляют к смеси (5R)-3-(4-бром-3,5-дифторфенил)-5-(триазол-1-илметил)-4,5-дигидроизоксазола (описанного в примере 1) (9,5 г, 27,7 ммоль) и дигидро-2H-тиопиран-4(3H)-он (3,54 г, 30,5 ммоль) в тетрагидрофуране (200 мл) в атмосфере азота при -78°C и реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин. Реакционную смесь нагревают до температуры окружающей среды и перемешивают в течение 16 ч. Насыщенный водный раствор хлорида аммония (100 мл) и этилацетат (200 мл) добавляют и полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×100 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом дихлорметан:этилацетат от 100:0 до 95:5 с получением указанного в заголовке соединения.

МС:  $m/z = 403,1$  [M+Na].

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,75 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,70 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,12-6,99 (м, 2H), 5,25-5,13 (м, 1H), 4,70 (дд, J=1,6, 4,0 Гц, 2H), 3,47-3,15 (м, 4H), 2,68 (т, J=6,4 Гц, 1H), 2,53-2,34 (м, 4H), 2,32-2,19 (м, 1H), 2,27 (шд, J=15,6 Гц, 2H).

Стадия В. 1-((5R)-3-[3,5-Дифтор-4-(4-фтортиан-4-ил)фенил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ил}метил)-1H-1,2,3-триазол.

Фторид бис-(2-метоксиэтил)аминосеры (4,07 мл, 22,1 ммоль) добавляют к раствору 4-(2,6-дифтор-4-((5R)-5-[(1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил}фенил)тиан-4-ол (4,2 г, 11,04 ммоль) в дихлорметане (150 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревают до температуры окружающей среды и перемешивают в течение 1 ч. Насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (50 мл) добавляют и полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток фильтруют и осадок промывают водой (20 мл). Осадок очищают хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом дихлорметан:этилацетат от 97:3 до 95:5 с получением указанного в заголовке соединения.

МС:  $m/z = 363,1$  [M-F].

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,82-7,64 (м, 2H), 7,08 (д, J=10,2 Гц, 2H), 5,27-5,15 (м, 1H), 4,76-4,61 (м, 2H), 3,42 (дд, J=11,2, 17,2 Гц, 1H), 3,28-3,10 (м, 3H), 2,62-2,25 (м, 6H).

Стадия С. 4-(2,6-Дифтор-4-((5R)-5-[(1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил}фенил)-4-фтор-1-имино-1λ<sup>6</sup>-тиан-1-он.

(Диацетоксийд)бензол (5,47 г, 17,0 ммоль) и карбамат аммония (2,12 г, 27,2 ммоль) добавляют к раствору 1-((5R)-3-[3,5-дифтор-4-(4-фтортиан-4-ил)фенил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ил}метил)-1H-1,2,3-триазола (2,6 г, 6,80 ммоль) в метаноле (15 мл), реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток фильтруют. Осадок промывают водой (50 мл) и сушат при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения с достаточной чистотой для применения на следующей стадии.

МС:  $m/z = 414,1$  [M+H].

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 8,17-8,08 (м, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,39 (дд, J=2,2, 11,2 Гц, 2H), 5,35-5,11 (м, 1H), 4,76-4,46 (м, 2H), 4,01 (с, 1H), 3,77-3,72 (м, 1H), 3,71-3,35 (м, 2H), 3,30-3,00 (м, 4H), 2,89-2,60 (м, 2H), 2,54 (с, 3H).

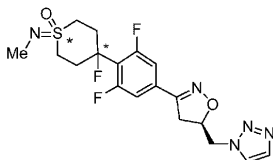
Стадия D. 4-(2,6-Дифтор-4-((5R)-5-[(1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил}фенил)-4-фтор-1-(метилимино)-1λ<sup>6</sup>-тиан-1-он.

Гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 0,580 г, 14,5 ммоль) добавляют к раствору 4-(2,6-дифтор-4-((5R)-5-[(1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил}фенил)-4-фтор-1-имино-1λ<sup>6</sup>-тиан-1-она (2,0 г, 4,8 ммоль) в ДМФ (50 мл) при 0°C в атмосфере диазота. Реакционную смесь перемешивают в течение 20 мин. Йодметан (0,904 мл, 14,51 ммоль) добавляют, и реакционную смесь нагревают до температуры окружающей среды и перемешивают в течение 3 ч. Насыщенный водный раствор хлорида аммония (50 мл) добавляют и полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×50 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом ацетонитрил:вода, содержащим 10 мМ карбоната аммония от 20:80 до 50:50. Фракции продукта объединяют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток далее разделяют хиральной сверхкритической жидкостной хроматографией с применением колонки Chiralpak AD и элюируя 55% этанолом (содержащим 0,1% гидроксида аммония) в CO<sub>2</sub> с получением указанного в заголовке соединения (второй элюированный изомер) и его изомера (первый элюированный изомер).

МС:  $m/z = 428,2$  [M+H].

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 8,16-8,09 (м, 1H), 7,72 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,38 (д, J=10,6 Гц, 2H), 5,28-5,15 (м, 1H), 4,72-4,58 (м, 2H), 3,57 (дд, J=11,2, 17,6 Гц, 1H), 3,43-3,34 (м, 2H), 3,43-3,33 (м, 1H), 3,30-3,19 (м, 3H), 2,79-2,53 (м, 6H), 2,79-2,53 (м, 1H), 2,06 (с, 1H).

Пример 7. 4-(2,6-Дифтор-4-((5R)-5-[(1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил}фенил)-4-фтор-1-(метилимино)-1λ<sup>6</sup>-тиан-1-он.

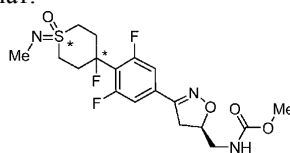


Как описано в примере 6, стадия D, первый элюированный изомер после хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии.

МС:  $m/z = 428,2$  [M+H].

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 8,12 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,39 (д, J=10,6 Гц, 2H), 5,30-5,14 (м, 1H), 4,72-4,57 (м, 2H), 3,57 (дд, J=11,2, 17,2 Гц, 1H), 3,30-3,23 (м, 4H), 3,23-3,07 (м, 2H), 2,82-2,58 (м, 6H).

Пример 8. Метил {[4-[(5R)-3-{3,5-дифтор-4-[4-фтор-1-(метилимино)-1-оксо-1λ<sup>6</sup>-тиан-4-ил]фенил}-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ил]метил}карбамат.



Стадия А. 4-{4-[(5R)-5-(Азидометил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]-2,6-дифторфенил}тиан-4-ол.

Раствор хлорида изопрропилмагния-лития в тетрагидрофуране (1,3 М, 6,55 мл, 8,51 ммоль) добавляют к смеси (5R)-5-(азидометил)-3-(4-бром-3,5-дифторфенил)-4,5-дигидроизоксазола (описанного в примере 1) (1,8 г, 5,68 ммоль) и дигидро-2Н-тиопиран-4(3Н)-она (1,055 г, 9,08 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) в атмосфере азота при -78°C. Реакционную смесь нагревают до температуры окружающей среды и перемешивают в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждают до 0°C и насыщенный водный раствор хлорида аммония добавляют. Полученную смесь экстрагируют дихлорметаном (2×100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×100 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом петролейный эфир:этилацетат от 100:0 до 80:20 с получением указанного в заголовке соединения.

МС:  $m/z = 355,0$  [M+H].

<sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,23-7,16 (м, 2Н), 4,99-4,93 (м, 1Н), 3,58 (дд, J=4,3, 13,2 Гц, 1Н), 3,47-3,25 (м, 4Н), 3,16 (дд, J=7,0, 16,8 Гц, 1Н), 2,72 (т, J=6,8 Гц, 1Н), 2,52-2,39 (м, 4Н), 2,29 (шд, J=12,8 Гц, 2Н).

Стадия В. (5R)-3-(4-Бром-3,5-дифторфенил)-5-(триазол-1-илметил)-4,5-дигидроизоксазол.

Фторид бис-(2-метоксиэтил)аминосеры (1,56 мл, 8,47 ммоль) добавляют к смеси 4-{4-[(5R)-5-(азидометил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]-2,6-дифторфенил}тиан-4-ола (1,5 г, 4,23 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревают до температуры окружающей среды и перемешивают в течение 4 ч. Насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (10 мл) добавляют и полученную смесь экстрагируют дихлорметаном (3×20 мл). Объединенные органические слои концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом петролейный эфир:этилацетат от 100:0 до 50:50 с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>Н ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 7,42 (д, J=11,2 Гц, 2Н), 4,98 (тдд, J=3,5, 7,1, 13,2 Гц, 1Н), 3,65-3,39 (м, 3Н), 3,20 (дд, J=7,0, 17,6 Гц, 1Н), 3,00 (шт, J=12,7 Гц, 2Н), 2,57 (шд, J=14,4 Гц, 2Н), 2,46-2,38 (м, 3Н), 2,46-2,24 (м, 1Н).

Стадия С. 4-{4-[(5R)-5-(Азидометил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]-2,6-дифторфенил}-4-фтор-1-имино-1λ<sup>6</sup>-тиан-1-он

(Диакетоксид)бензол (1,81 г, 5,61 ммоль) и карбамат аммония (701 мг, 8,98 ммоль) добавляют к раствору (5R)-3-(4-бром-3,5-дифторфенил)-5-(триазол-1-илметил)-4,5-дигидроизоксазола (800 мг, 2,25 ммоль) в метаноле (30 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и насыщенный добавляют водный раствор бикарбоната натрия (20 мл). Полученную смесь экстрагируют дихлорметаном (3×20 мл) и объединенные органические слои концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетат, с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>Н ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 7,45 (дд, J=1,5, 11,2 Гц, 2Н), 4,99 (дт, J=6,6, 10,4 Гц, 1Н), 4,08-3,71 (м, 1Н), 3,68-3,57 (м, 1Н), 3,55-3,43 (м, 2Н), 3,32-3,16 (м, 3Н), 3,15-2,96 (м, 2Н), 2,87-2,63 (м, 2Н), 2,55 (шд, J=5,6 Гц, 2Н).

Стадия D. 4-{4-[(5R)-5-(Азидометил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]-2,6-дифторфенил}-4-фтор-1-(метилимино)-1λ<sup>6</sup>-тиан-1-он.

Гидрид натрия (60% дисперсию в масле, 279 мг, 6,97 ммоль) добавляют к раствору 4-{4-[(5R)-5-(азидометил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]-2,6-дифторфенил}-4-фтор-1-имино-1λ<sup>6</sup>-тиан-1-она (900 мг, 2,32 ммоль) в ДМФ (25 мл) при 0°C в атмосфере азота и реакционную смесь перемешивают в течение 20 мин. Йодметан (0,436 мл, 6,97 ммоль) добавляют и реакционную смесь нагревают до температуры окружающей среды и перемешивают в течение 1 ч. Насыщенный водный раствор хлорида аммония (10 мл) добавляют и полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (1×10 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения с достаточной чистотой для применения на следующей стадии.

МС:  $m/z = 402,0$  [M+H].

<sup>1</sup>Н ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 7,46 (шдд, J=6,5, 11,0 Гц, 2Н), 5,08-4,93 (м, 1Н), 3,62 (шдд, J=3,0, 13,5 Гц, 1Н), 3,55-3,46 (м, 2Н), 3,34-3,26 (м, 2Н), 3,22 (ддд, J=2,7, 7,1, 17,5 Гц, 2Н), 2,79-2,73 (м, 1Н), 2,69 (д, J=18,5 Гц, 3Н), 2,64-2,55 (м, 2Н), 0,90-0,59 (м, 2Н).

Стадия E. 4-{4-[(5R)-5-(Аминометил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]-2,6-дифторфенил}-4-фтор-1-(метилимино)-1λ<sup>6</sup>-тиан-1-он.

Трифенилфосфин (737 мг, 2,81 ммоль) и воду (0,422 мл, 23,4 ммоль) добавляют к раствору

4-{4-[(5R)-5-(азидометил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]-2,6-дифторфенил}-4-фтор-1-(метилимино)-1λ<sup>6</sup>-тиан-1-она (940 мг, 2,34 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл). Реакционную смесь нагревают до 70°C и перемешивают в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток промывают этилацетатом и петролейным эфиром (1:1, 4×20 мл) с получением указанного в заголовке соединения с достаточной чистотой для применения на следующей стадии.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 500 МГц) δ 7,40 (дд, J=6,4, 10,5 Гц, 2H), 4,81-4,64 (м, 1H), 3,38-3,35 (м, 2H), 3,31-3,25 (м, 3H), 3,25-3,18 (м, 2H), 2,75-2,68 (м, 4H), 2,66 (с, 2H), 2,62-2,52 (м, 2H).

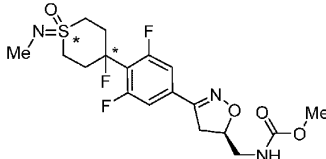
Стадия F. Метил {[[(5R)-3-{3,5-дифтор-4-[4-фтор-1-(метилимино)-1-оксо-1λ<sup>6</sup>-тиан-4-ил]фенил}-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ил]метил}карбамат.

N-Этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,461 мл, 2,64 ммоль) добавляют к раствору 4-{4-[(5R)-5-(аминометил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]-2,6-дифторфенил}-4-фтор-1-(метилимино)-1λ<sup>6</sup>-тиан-1-она (330 мг, 0,879 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин. Метилхлорформиат (0,082 мл, 1,06 ммоль) добавляют и реакционную смесь нагревают до температуры окружающей среды и перемешивают в течение 1 ч. Насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (2 мл) добавляют и полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом ацетонитрил:вода, содержащим 10 мМ карбоната аммония от 22:78 до 52:48. Фракции продукта объединяют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток затем разделяют хиральной сверхкритической жидкостной хроматографией с применением колонки Chiralpak AD и элюируя 30% этанолом (содержащим 0,1% гидроксид аммония) в CO<sub>2</sub> с получением указанного в заголовке соединения (первый элюированный изомер) и его изомера (второй элюированный изомер).

МС: m/z = 434,2 [M+H].

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>CN, 500 МГц) δ 7,30 (шд, J=11,0 Гц, 2H), 5,77 (шс, 1H), 4,90-4,80 (м, 1H), 3,58 (с, 3H), 3,43-3,30 (м, 3H), 3,29-3,22 (м, 2H), 3,19-3,05 (м, 3H), 2,93-2,77 (м, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,67-2,57 (м, 2H).

Пример 9. Метил {[[(5R)-3-{3,5-дифтор-4-[4-фтор-1-(метилимино)-1-оксо-1λ<sup>6</sup>-тиан-4-ил]фенил}-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ил]метил}карбамат.



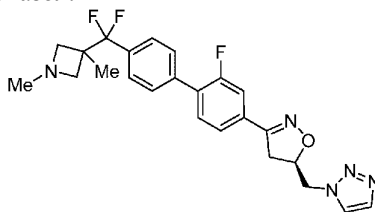
Как описано в примере 8, Стадия F, второй элюированный изомер после хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии.

МС: m/z = 434,2 [M+H].

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>CN, 500 МГц) δ 7,29 (д, J=11,0 Гц, 2H), 5,75 (шс, 1H), 4,84 (тдд, J=5,4, 7,3, 11,0 Гц, 1H), 3,58 (с, 3H), 3,44-3,35 (м, 1H), 3,35-3,28 (м, 4H), 3,27-3,20 (м, 2H), 3,08 (дд, J=7,3, 17,0 Гц, 1H), 2,82-2,66 (м, 5H), 2,59-2,51 (м, 2H).

Пример 10.

1-{[(5R)-3-{4'-[(1,3-Диметилазетидин-3-ил)(дифтор)метил]-2-фтор[1,1'-бифенил]-4-ил}-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ил]метил}-1H-1,2,3-триазол.

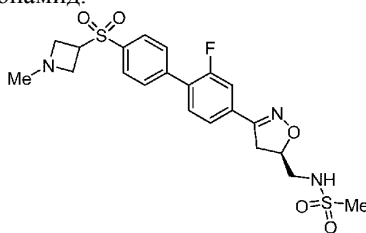


Трехосновный фосфат калия (181 мг, 0,854 ммоль), воду (1,0 мл) и хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (11,2 мг, 0,014 ммоль) добавляют к раствору (5R)-3-(4-бром-3-фторфенил)-5-(триазол-1-илметил)-4,5-дигидроизоксазола (Промежуточное соединение 2) (93 мг, 0,285 ммоль) и 3-{дифтор[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил}-1,3-диметилазетидина (Промежуточное соединение 3) (160 мг, 0,285 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл), реакционную смесь обескислороживают диазотом. Реакционную смесь нагревают до 70°C и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом ацетонитрил:вода, содержащим 10 мМ карбоната аммония от 37:63 до 67:33 с получением указанного в заголовке соединения.

МС: m/z = 456,1 [M+H].

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 1,25 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 3,02 (шд, J=7,2 Гц, 2H), 3,29 (шс, 1H), 3,34 (шс, 2H), 3,63 (дд, J=17,4, 11,2 Гц, 1H), 4,58-4,73 (м, 2H), 5,20 (тд, J=11,1, 6,4 Гц, 1H), 7,50-7,58 (м, 4H), 7,63-7,74 (м, 4H), 8,15 (д, J=0,8 Гц, 1H).

Пример 11. N-({(5R)-3-[2-Фтор-4'-(1-метилазетидин-3-сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ил}метил)метансульфонамид.



Стадия А. N-{{(5R)-3-(4-Бром-3-фторфенил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ил}метил}метансульфонамид.

Метансульфонил хлорид (0,15 мл, 1,92 ммоль) добавляют к раствору 1-[(5R)-3-(4-бром-3-фторфенил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ил]метанамина (Промежуточное соединение 5) (500 мг, 1,83 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,640 мл, 3,66 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C и реакцию смесь перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь нагревают до температуры окружающей среды и промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и водным раствором хлористоводородной кислоты (1 М, 30 мл). Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом петролейный эфир:этилацетат от 100:0 до 45:55 с получением указанного в заголовке соединения.

МС:  $m/z = 350,9$  [M+H].

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,60 (дд, J=7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,44 (дд, J=1,6, 9,2 Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,01-4,92 (м, 1H), 4,76 (шт, J=6,0 Гц, 1H), 3,53-3,44 (м, 1H), 3,44-3,26 (м, 3H), 3,01 (с, 3H).

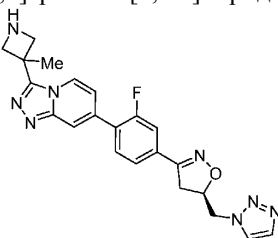
Стадия В. N-({(5R)-3-[2-Фтор-4'-(1-метилазетидин-3-сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ил}метил)метансульфонамид.

[1,1'-бис-(Дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (10,3 мг, 0,014 ммоль) добавляют к смеси [4-(1-метилазетидин-3-сульфонил)фенил]бороновой кислоты (промежуточного соединения 4) (180 мг, 0,141 ммоль), N-{{(5R)-3-(4-бром-3-фторфенил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ил}метил}метансульфонамида (74,3 мг, 0,212 ммоль) и трехосновного фосфата калия (299 мг, 1,41 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) и воде (0,117 мл) и реакцию смесь обескислороживают диазотом. Реакционную смесь нагревают до 70°C и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом дихлорметаном:метанол от 100:0 до 90:10. Фракции продукта объединяют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток затем очищают препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом ацетонитрил:вода, содержащим 0,1% трифторуксуную кислоту от 20:80 до 40:60 с получением указанного в заголовке соединения.

МС:  $m/z = 481,9$  [M+H].

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 500 МГц) δ 8,09 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,96 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,75 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,36 (т, J=6,5 Гц, 1H), 4,92-4,85 (м, 1H), 4,74 (м, 1H), 4,40 (шс, 4H), 3,57 (шдд, J=10,5, 17 Гц, 1H), 3,31-3,27 (м, 1H), 3,23-3,18 (м, 2H), 2,97-2,92 (м, 3H), 2,89 (с, 3H).

Пример 12. 7-(2-Фтор-4-{{(5R)-5-[(1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил}фенил)-3-(3-метилазетидин-3-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин.



Стадия А. трет-Бутил 3-[7-(2-фтор-4-{{(5R)-5-[(1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил}фенил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил]-3-метилазетидин-1-карбоксилат.

Хлор(2-дихлоргексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]-палладий(II) (10,7 мг, 0,014 ммоль) добавляют к смеси трет-бутил 3-(7-бром[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)-3-метилазетидин-1-карбоксилата (промежуточного соединения 6) (100 мг, 0,272 ммоль), (5R)-3-(4-бром-3-фторфенил)-5-(триазол-1-илметил)-4,5-дигидроизоксазола (промежуточного соединения 2) (122 мг, 0,327 ммоль) и водного раствора трехосновного фосфата калия (2 М, 0,272 мл, 0,545 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) и реакцию смесь обескислороживают диазотом. Реакционную смесь нагревают до 70°C и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом дихлорметан:метанол от 100:0 до 90:10 с получением указанного в заголовке соеди-

нения.

МС:  $m/z = 533,2$  [M+H].

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8,38 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,85-7,78 (м, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,67-7,56 (м, 2H), 7,20 (шд,  $J=7,2$  Гц, 1H), 5,22 (шдд,  $J=4,8, 10,4$  Гц, 1H), 4,75-4,61 (м, 2H), 4,48 (шд,  $J=7,2$  Гц, 2H), 4,11 (шс, 2H), 3,64 (дд,  $J=11,2, 17,2$  Гц, 1H), 3,37 (шс, 1H), 1,71 (с, 3H), 1,37 (с, 9H).

Стадия В. 7-(2-Фтор-4-{(5R)-5-[(1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил}фенил)-3-(3-метилазетидин-3-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин.

В раствор, содержащий трет-бутил 3-[7-(2-фтор-4-{(5R)-5-[(1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил}фенил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил]-3-метилазетидин-1-карбоксилат (150 мг, 0,225 ммоль) при 15°C добавляют раствор хлористоводородной кислоты в метаноле (3 М, 2 мл) и реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом ацетонитрил:вода, содержащим 0,04% гидроксида аммония и 10 мМ карбоната аммония от 10:90 до 40:60 с получением указанного в заголовке соединения.

МС:  $m/z = 433,1$  [M+H].

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 500 МГц)  $\delta$  8,61 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 8,13 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,78 (т,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,71 (д,  $J=0,8$  Гц, 1H), 7,63-7,52 (м, 2H), 7,17 (шд,  $J=7,2$  Гц, 1H), 5,25-5,14 (м, 1H), 4,72-4,58 (м, 2H), 4,00 (д,  $J=8,0$  Гц, 2H), 3,67 (д,  $J=8,0$  Гц, 2H), 3,64-3,56 (м, 1H), 3,35-3,33 (м, 1H), 1,73 (с, 3H).

Следующие соединения получают с применением способов, описанных в примерах выше, заменяя подходящими реагентами и реагентами.

Пример	Структура	Наименование	МС (M+H <sup>+</sup> )
13		[(5R)-3-[3-Фтор-4-[4-(1-метилазетидин-3-ил)сульфонилфенил]фенил]-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]метанол	4404,9
14		Метил N-[[[(5R)-3-[4-[4-(1,3-диметилазетидин-3-ил)сульфонилфенил]-3-фторфенил]-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]метил]карбамат	4476,2
15		(5R)-3-[4-[4-[Дифтор-(3-фтор-1-метил-азетидин-3-ил)метил]фенил]-3-фторфенил]-5-(триазол-1-илметил)-4,5-дигидроизоксазол	4460,2
16		(5R)-3-[3,5-Дифтор-4-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)фенил]-5-(триазол-1-илметил)-4,5-дигидроизоксазол	3396,2
17		Циклопропил N-[[[(5R)-3-[4-[4-(1,3-диметилазетидин-3-ил)сульфонилфенил]-3-фторфенил]-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]метил]карбамат	5502,3
18		N-[[[(5R)-3-[4-[4-(1,3-диметилазетидин-3-ил)сульфонилфенил]-3-фторфенил]-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]метил]ацетамид	4460,2



19		N-((5R)-3-[2-Фтор-4'-(метансульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ил}метил)метансульфонамид	4427,1
20		{(5R)-3-[4-(6-Цианопиридин-3-ил)-3-фторфенил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ил}метил карбамат	3341,0
21		{(5R)-3-[4'-(1,3-Диметилазетидин-3-сульфонил)-2-фтор[1,1'-бифенил]-4-ил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ил}метанол	4419,4
22		1-((5R)-3-[4'-(1,3-Диметилазетидин-3-сульфонил)-2,6-дифтор[1,1'-бифенил]-4-ил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ил}метил)-1H-1,2,3-триазол	4488,5
23		1-((5R)-3-[2-Фтор-4'-(3-метилазетидин-3-сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ил}метил)-1H-1,2,3-триазол	4456,1
24		5-(2,6-Дифтор-4-((5R)-5-[(1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил}фенил)-2-(1,3-диметилазетидин-3-сульфонил)пиридин	4489,2
25		1-(((5R)-3-{2-Фтор-4'-[3-(фторметил)-1-метилазетидин-3-сульфонил][1,1'-бифенил]-4-ил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ил}метил)-1H-1,2,3-триазол	4488,1
26		1-((5R)-3-[4'-(1,3-Диметилазетидин-3-сульфонил)-2,3-дифтор[1,1'-бифенил]-4-ил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ил}метил)-1H-1,2,3-триазол	4488,2
27		N-((5R)-3-[4'-(1,3-Диметилазетидин-3-сульфонил)-2-фтор[1,1'-бифенил]-4-ил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ил}метил)-1-метилциклопропан-1-карбоксамид	5500,2
28		N-((5R)-3-[4'-(1,3-Диметилазетидин-3-сульфонил)-2-фтор[1,1'-бифенил]-4-ил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ил}метил)бицикло[1,1,1]пентан-1-карбоксамид	5512,1

29		N-{{(5R)-3-{{3,5-Дифтор-4-[4-фтор-1-(метилимино)-1-оксо-1λ <sup>6</sup> -тиан-4-ил]фенил}-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ил]метил}ацетамид	4418,1
30		N-{{(5R)-3-{{3,5-Дифтор-4-[4-фтор-1-(метилимино)-1-оксо-1λ <sup>6</sup> -тиан-4-ил]фенил}-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ил]метил}ацетамид	4418,1
31		4-(2,6-Дифтор-4-{{(5R)-5-[(1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил}фенил}-1-(метилимино)-1λ <sup>6</sup> -тиоморфолин-1-он	4411,2
32		1-{{(5R)-3-[2-Фтор-4'-(1-метилазетидин-3-сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ил}метил}-1H-1,2,3-триазол	4456,1
33		N-{{(5R)-3-[2,6-Дифтор-4'-(1-метилазетидин-3-сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ил}метил}метансульфонамид	5500,1
34		1-{{(5R)-3-{{2,6-Дифтор-4'-(1-метилазетидин-3-ил)окси}[1,1'-бифенил]-4-ил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ил}метил}-1H-1,2,3-триазол	4426,1
35		{{(5R)-3-{{2-Фтор-4'-(1-метилазетидин-3-ил)окси}[1,1'-бифенил]-4-ил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ил}метанол	3357,2
36		1-{{(5R)-3-[2,6-Дифтор-4'-(1-метилазетидин-3-сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ил}метил}-1H-1,2,3-триазол	4474,1
37		3-(Азетидин-3-ил)-7-(2-фтор-4-{{(5R)-5-[(1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил}фенил}[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	4419,1
38		4-(2,6-Дифтор-4-{{(5R)-5-[(1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил}фенил}-4-фтор-1-имино-1λ <sup>6</sup> -тиан-1-он	4414,0

39		4-(2,6-Дифтор-4-[(5R)-5-[(1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]фенил)-4-фтор-1-имино-1λ <sup>6</sup> -тиан-1-он	4414,0
40		4-{2,6-Дифтор-4-[(5R)-5-{[4-(гидроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]метил}-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]фенил}-4-фтор-1λ <sup>6</sup> -тиан-1,1-дион	4445,0
41		{(5R)-3-[2,6-Дифтор-4'-(1-метилазетидин-3-сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ил} метанол	4423,0
42		{(5R)-3-[2-Фтор-4'-(3-фтор-1-метилазетидин-3-сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ил} метанол	4423,4
43		1-({(5R)-3-[4'-(3-Этил-1-метилазетидин-3-сульфонил)-2-фтор[1,1'-бифенил]-4-ил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ил} метил)-1H-1,2,3-триазол	4484,5
44		1-({(5R)-3-[2-Фтор-4'-(3-фтор-1-метилазетидин-3-сульфонил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ил} метил)-1H-1,2,3-триазол	4474,5
45		1-({(5R)-3-[4'-(1,3-Диметилпирролидин-3-сульфонил)-2-фтор[1,1'-бифенил]-4-ил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ил} метил)-1H-1,2,3-триазол	4484,2
46		3-(2'-Фтор-4'-{(5R)-5-[(1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил}[1,1'-бифенил]-4-сульфонил)азетидин-3-карбонитрил	4467,1
47		4-{2,6-Дифтор-4-[(5R)-5-(гидроксиметил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]фенил}-4-фтор-1λ <sup>6</sup> -тиан-1,1-дион	3364,0
48		4-Фтор-4-(2-фтор-4-[(5R)-5-[(1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]фенил)-1λ <sup>6</sup> -тиан-1,1-дион	3397,0

49		N-((5R)-3-[4'-(1,3-Диметилазетидин-3-сульфонил)-2-фтор[1,1'-бифенил]-4-ил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ил) метил) циклопропанкарбоксамид	4486,2
50		Циклопропил ((5R)-3-[3,5-дифтор-4-(4-фтор-1,1-диоксо-1λ <sup>6</sup> -тиан-4-ил)фенил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ил) метил)карбамат	4447,1
51		3-(3-Фтор-1-метилазетидин-3-ил)-7-(2-фтор-4-((5R)-5-[(1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил) фенил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	4451,0
52		3-(3-Фторазетидин-3-ил)-7-(2-фтор-4-((5R)-5-[(1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил) фенил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин	4437,2
53		N-((5R)-3-[3,5-Дифтор-4-(4-фтор-1,1-диоксо-1λ <sup>6</sup> -тиан-4-ил)фенил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ил) метил)метансульфонамид	4441,1
54		4-(2,6-Дифтор-4-((5R)-5-[(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил) фенил)-4-фтор-1λ <sup>6</sup> -тиан-1,1-дион	4429,0
55		Этил ((5R)-3-[3,5-дифтор-4-(4-фтор-1,1-диоксо-1λ <sup>6</sup> -тиан-4-ил)фенил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ил) метил)карбамат	4435,1
56		(5R)-3-[4'-(1,3-Диметилазетидин-3-сульфонил)-2-фтор[1,1'-бифенил]-4-ил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-карбоксамид	4432,0

Биологические анализы.

Анализ роста *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb).

Ингибирование роста *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) оценивают по двум релевантным *in vivo* источникам углерода, глюкозе и холестерину, при pH 6,8. Для глюкозы в качестве источника углерода среда состоит из бульона Middlebrook 7H9 с добавлением 4 г/л глюкозы, 0,08 г/л NaCl, 5 г/л BSA фракции V и 0,05% тилоксапола. Для холестерина в качестве источника углерода среда состоит из бульона Middlebrook 7H9 с добавлением 97 мг/л холестерина, 0,08 г/л NaCl, 5 г/л BSA фракции V и 0,05% тилоксапола. Mtb, экспрессирующий зеленый флуоресцентный белок (Mtb-GFP; H37Rv

pMSP12::GFP), предварительно адаптируют для роста на соответствующем источнике углерода на основе бульона Middlebrook 7H9 с добавлением бычьего сывороточного альбумина и тилоксапола перед скринингом. Бактерии распределяют по 384-луночным микротитровальным планшетами примерно по  $2 \times 10^4$  активно растущих клеток в объемах 24 мкл на лунку. В титровальные микропланшеты предварительно распределяют 0,2 мкл соединения, диметилсульфоксид (отрицательный контроль) или рифампицин (25 мкМ; положительный контроль). Клетки подвергают 2-кратным серийным разведениям соединений от 50 до 0,049 мкМ. В некоторых экспериментах соединения испытывают при более низких концентрациях. Ингибирование роста оценивают после 7-дневного периода роста путем измерения флуоресценции с помощью спектрофотометра. В лунках с отрицательным контролем клетки все еще активно растут во время считывания. Самую низкую концентрацию тестируемого соединения, необходимую для подавления 95% роста бактерий, определяют как MITC95. Все исследования проводят на установке BSL3.

Анализ синтеза митохондриального белка.

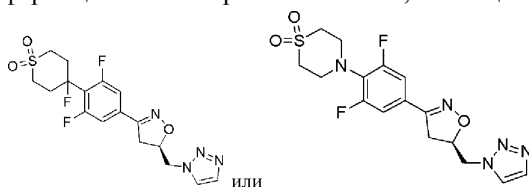
Ингибирование синтеза митохондриального белка оценивают в клетках HepG2 путем сравнения уровней двух субъединиц комплексов ферментов окислительного фосфорилирования, субъединицы I Комплекса IV (COX-I) и субъединицы 70 кДа Комплекса II (SDH-A). COX-I кодируется митохондриальной ДНК, и SDH-A кодируется ядерной ДНК. Клетки HepG2 высевают в 96-луночные планшеты, покрытые коллагеном, по 8000 клеток на лунку и подвергают 2-кратным серийным разведениям соединений от 100 мкМ до 6,25 мкМ. Планшеты для микротитрования инкубируют приблизительно в течение 5 циклов репликации (4 дня) перед оценкой уровней белка с использованием набора, описанного производителем (ab110217 MitoBiogenesis In Cell ELISA Kit, Abcam, Cambridge, MA). Ингибирование синтеза митохондриального белка выражают как отношение уровней COX-1 к уровням SDH-A.

Пример	Mtb Cho MITC95, мкМ	Mtb Glu MITC95, мкМ	MPS IC <sub>50</sub> , мкМ
1	1,2	1,2	93
2	1,6	1,6	>100
3	0,14	0,12	6,2
4	3,12	3,12	>100
5	3,12	3,12	
7	2,34	2,73	>100
9	2,34	2,73	>100
10	0,19	0,19	22
11	1,17	0,975	>100
12	0,78	0,78	>100
13	1,2	1,0	24
14	0,12	0,12	42
15	0,055	0,035	4,3
16	0,59	0,39	5,4
17	0,39	0,39	
18	0,39	0,39	13
19	9,38	6,25	>100
20	0,19	0,39	7,2
21	1,56	1,56	>100
22	0,49	0,29	25
23	0,78	1,56	16
24	3,12	3,12	76
25	0,09	0,19	2,5
26	0,39	0,39	28
27	0,78	0,78	37
28	0,78	1,56	62
29	1,56	1,56	>100
30	1,56	1,56	>100
31	5,47	4,69	>100
32	0,09	0,065	0,77
33	1,66	1,56	>100
34	0,09	0,09	2,6
35	3,12	3,12	>50
36	0,39	0,39	5,9
37	1,56	0,78	65
38	1,56	0,78	44

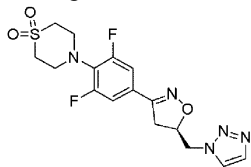
Пример	Mtb Cho MITC95, мкМ	Mtb Glu MITC95, мкМ	MPS IC <sub>50</sub> , мкМ
39	1,56	0,78	>100
40	1,56	1,56	>100
41	2,34	1,56	>100
42	0,78	0,78	64
43	0,19	0,19	4,1
44	0,12	0,09	1,4
45	0,39	0,19	4,0
46	0,78	1,56	20
47	6,25	6,25	>100
48	6,25	6,25	>100
49	0,17	0,15	51
50	3,12	3,12	>100
51	0,09	0,09	1,4
52	0,78	0,78	27
53	6,25	6,25	>100
54	1,17	0,78	45
55	3,12	3,12	>100
56	6,25	13	>100
линезолид	3,14	4,58	8

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

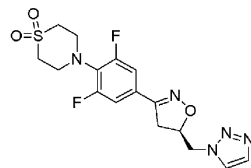
1. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру:



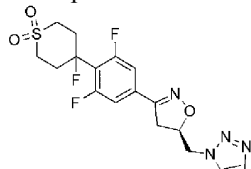
2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру:



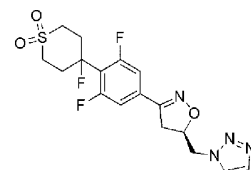
3. Соединение, имеющее структуру:



4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру:



5. Соединение, имеющее структуру:



6. Фармацевтическая композиция, которая содержит терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

7. Способ лечения бактериальной инфекции, который включает введение субъекту, нуждающемуся

в таком лечении, (i) терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемой соли или (ii) фармацевтической композиции по п.6.

8. Способ по п.7, где бактериальная инфекция вызвана *Mycobacterium tuberculosis*.

9. Способ по п.7 или 8, где соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально, парентерально или местно.

10. Способ по п.8 или 9, где *M. tuberculosis* является резистентным к лекарственным средствам штаммом.

11. Способ по любому из пп.7-10, дополнительно включающий стадию введения второго терапевтического агента для лечения *M. tuberculosis*.

12. Способ по п.11, где второй терапевтический агент выбирают из группы, состоящей из этамбутола, пиразинамида, изониазида, левофлоксацина, моксифлоксацина, гатифлоксацина, офлоксацина, канамицина, амикацина, капреомицина, стрептомицина, этионамида, протионамида, циклосерина, теридидона, парааминосалициловой кислоты, клофазимина, кларитромицина, амоксициллина-клавуланата, тиацетазона, меропенема-клавуланата и тиоридазина.

13. Применение соединения по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения бактериальной инфекции у субъекта.

14. Применение соединения по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемой соли при производстве лекарственного средства для лечения бактериальной инфекции у субъекта.

