

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491471 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.09.12(22) Дата подачи заявки
2022.12.05(51) Int. Cl. C07D 491/16 (2006.01)
C07D 491/18 (2006.01)
C07D 491/22 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 33/06 (2006.01)

(54) ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫЕ АГЕНТЫ

(31) PCT/CN2021/136177; 63/397,614

(32) 2021.12.07; 2022.08.12

(33) CN; US

(86) PCT/US2022/051770

(87) WO 2023/107356 2023.06.15

(71) Заявитель:

МЕРК ШАРП И ДОУМ ЭлЭлСи
(US); ДЗЕ УОЛТЕР ЭНД ЭЛИЗА
ХОЛ ИНСТИТЮТ ОФ МЕДИКАЛ
РИСЕРЧ (AU); МСД Ар ЭНД Ди
(ЧАЙНА) КО., ЛТД. (CN)

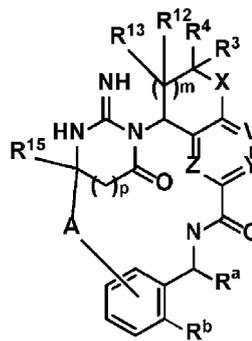
(72) Изобретатель:

Макколи Джон А., Де Лера Руис
Мануэль, Го Чжунь, Нантермет
Филиппе, Келли Ш Майкл Дж.,
Гутьеррес Бонет Альваро (US), Чжао
Ляньинь, Лэй Чжиной, Ху Бинь,
Чжань Дунмэй (CN), Ходдер Энтони
(AU)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение предлагает способы лечения малярии, включающие введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в этом, где переменные такие, как определены в настоящем документе. Изобретение также предлагает применение соединений формулы (I), как определено в настоящем документе, для ингибирования активности плазмепсина X, плазмепсина IX или плазмепсина X и IX, для лечения инфекции Plasmodium и для лечения малярии. Также предложены способы лечения дополнительным введением одного или нескольких дополнительных противомаларийных соединений.



202491471 A1

202491471 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581370EA/071

ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫЕ АГЕНТЫ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к соединениям Формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям, полезным для лечения инфекций, вызванных *Plasmodium*. Более конкретно, настоящее изобретение относится к соединениям Формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям, полезным для лечения инфекций *Plasmodium*, более конкретно, для лечения малярии.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Малярия представляет собой серьезное заболевание человека, ежегодно поражающее несколько сотен миллионов человек и вызывающее более 450000 смертей. Самая смертельная форма малярии вызывается *Plasmodium falciparum*. Этот простейший паразит ответственен почти за все случаи смерти от малярии, большинство из которых приходится на Африку. *P. falciparum* имеет сложный жизненный цикл, начинающийся с комара-переносчика *Anopheles*, когда формы спорозоитов вводятся в организм человека-хозяина во время питания кровью. Эти спорозоиты мигрируют в печень и проникают в гепатоциты, в которых они развиваются, образуя тысячи мерозоитов печени, которые выходят в кровь, где проникают в эритроциты, начиная бесполой цикл паразита, ответственного за симптомы малярии. Паразит развивается в защищенной нише эритроцита с образованием 16-32 мерозоитов, которые, после созревания, выходят из клетки-хозяина и внедряются в новые эритроциты. Некоторые из этих паразитов дифференцируются, образуя гаметоциты, половую форму паразита. Они могут быть поглощены комаром, в котором мужские и женские гаметы формируются, сливаются и дифференцируются в ооцисты на внеклеточном матриксе средней кишки комара. Спорозоиты образуются внутри ооцисты и после выхода мигрируют в слюнную железу для доставки следующему хозяину во время питания кровью для сохранения и выживания паразита.

Другие формы малярии включают рецидивирующую форму малярии, вызываемую *P. vivax*, которая является причиной значительной заболеваемости, может вызывать вирулентные формы этого заболевания с некоторыми смертельными исходами и представляет собой проблему главным образом за пределами Африки. *P. knowlesi* встречается в Юго-Восточной Азии и является зоонозным паразитом, который обычно заражает длиннохвостых макаков, но было показано, что он заражает людей на Малазийском Борнео.

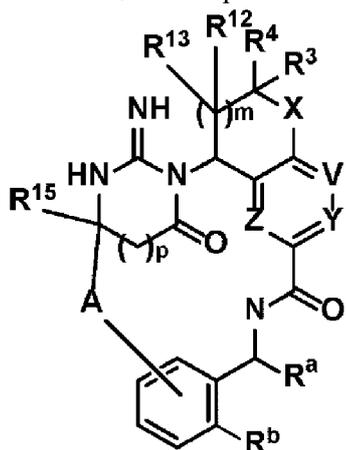
Артемизинин в комбинации с лекарственными средствами-партнерами стал основой лечения и борьбы с малярией. Однако из-за растущей угрозы лекарственной резистентности к комбинированной терапии на основе артемизинина (АСТ), разработка новых противомаларийных агентов с новыми мишенями, которые подавляют несколько этапов жизненного цикла паразита, является неотложным приоритетом в области борьбы

с малярией. Такие новые противомалярийные агенты, в виде монотерапии или лекарственных средств-партнеров АСТ, могут способствовать ликвидации малярии, поскольку снижается вероятность присутствия паразитов с ранее существовавшими мутациями резистентности в популяции паразитов.

В настоящее время, протеазы аспарагиновой кислоты являются основной мишенью для разработки лекарственного средства: протеаза аспарагиновой кислоты ВИЧ успешно таргетируется лекарственным средством при клиническом использовании; ингибиторы, таргетирующие ренин человека, BACE1 и гамма-секретазу, находились или находятся в стадии клинической разработки. В области противомалярийных лекарственных средств, протеазы аспарагиновой кислоты *P. falciparum* плазмепсин X и IX (PMX и PMIX) были идентифицированы как потенциальные мишени, поскольку ингибиторы блокируют выход паразита и инвазию в клетку-хозяина и предотвращают созревание некоторых белков роптрий и микронем необходимых для этого процесса (Pino P, Caldelari R, Mukherjee B, Vahokoski J, Klages N, Maco B, et al. A multistage antimalarial targets the plasmepsins IX and X essential for invasion and egress. Science. 2017;358(6362):522-8).

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение направлено на соединения Формулы (I):



(I)

где A, X, V, Y, Z, R^a, R^b, R³, R⁴, R¹², R¹³, R¹⁵, m и p такие, как описаны ниже.

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

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

Настоящее изобретение дополнительно предлагает применение композиций, включая фармацевтические композиции, содержащие одно или несколько соединений по изобретению (например, одно соединение по изобретению) или его таутомер или

фармацевтически приемлемую соль или сольват указанного(ых) соединения(ий) и/или указанного(ых) таутомера(ов), необязательно вместе с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами, необязательно, в приемлемом (например, фармацевтически приемлемом) носителе или разбавителе, для лечения малярии.

Кроме того, настоящее изобретение предлагает способы применения фармацевтических композиций, содержащих одно или несколько из указанных соединений в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли вместе с одним или несколькими обычными фармацевтическими эксципиентами, для лечения инфекций, вызванных *Plasmodium*, лечения малярии, ингибирования плазмепсина X или двойного ингибирования плазмепсина X и плазмепсина IX. Также предложены способы применения комбинаций соединений или солей по изобретению вместе с одним или несколькими дополнительными фармацевтически активными агентами.

Настоящее изобретение дополнительно предлагает способы ингибирования плазмепсина X или двойного ингибирования активности плазмепсина X и плазмепсина IX, и лечения, профилактики, облегчения и/или задержки начала заболеваний или нарушений, при которых ингибирование плазмепсина X и/или плазмепсина IX плазмепсин IX оказывает или может оказывать терапевтическое действие, например, малярии.

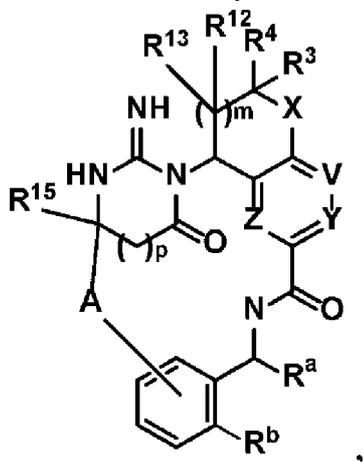
Настоящее изобретение дополнительно предлагает способы ингибирования протеаз аспарагиновой кислоты *P. falciparum*. Настоящее изобретение дополнительно предлагает способы блокирования роста *P. falciparum* путем ингибирования плазмепсина X. Настоящее изобретение дополнительно предлагает способы блокирования роста *P. falciparum* путем ингибирования как РМХ, так и плазмепсина IX.

Настоящее изобретение дополнительно предлагает способы лечения малярии путем ингибирования плазмепсина X. Настоящее изобретение дополнительно предлагает способы лечения малярии путем ингибирования как РМХ, так и плазмепсина IX.

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

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем документе описаны соединения, имеющие структурную Формулу (I):



(I)

где А представляет собой прямой или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный (С₃-С₁₀)алкилен, фенил(С₃-С₁₀)алкилен или циклоалкил(С₃-С₁₀)алкилен, содержащий по меньшей мере одну -СН₂- группу, где одна или несколько дополнительных -СН₂- групп в А необязательно и независимо замещены фрагментом, выбранным из группы, состоящей из О, S, NR, CONR, NRCO, SO₂ и SO₂NR и где один или несколько атомов водорода в А могут быть замещены группой, независимо выбранной из гидроксила, галогена и С₁₋₃ галогеналкила;

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

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

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

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

R представляет собой водород, С₁-С₆алкилCOOH, COOH, С₃-С₆циклоалкил, С₁-С₆алкил, галогенС₁-С₆алкил, С₁-С₆алкилОН, СОС₁-С₆алкил или СООС₁-С₆алкил;

R^a представляет собой водород, галоген, CN, OH, С₁-С₆алкокси, С₁-С₆алкилОС₁-С₆алкил, С₁-С₆алкилCOOH, COOH, оксо, СООС₁-С₆алкил, С₁-С₆алкилСООС₁-С₆алкил, С₃-С₆циклоалкил, С₁-С₆алкилС₃-С₆циклоалкил, С₁-С₆алкил, -С₁-С₆алкилОгалогенС₁-С₆алкил, галогенС₁-С₆алкил, С₁-С₆алкилОН, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) или С₁-С₆алкилN(R⁷)(R⁸) или взятый с R^b образует С₃-С₆циклоалкил или гетероциклоалкил, где С₃-С₆циклоалкил или гетероциклоалкил не замещен ли замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OH, С₁-С₆алкокси, С₁-С₆алкилОС₁-С₆алкила, С₁-С₆алкилCOOH, COOH, оксо, СООС₁-С₆алкила, С₁-С₆алкилСООС₁-С₆алкила, С₃-С₆циклоалкила, С₁-С₆алкилС₃-С₆циклоалкила, С₁-С₆алкила, -С₁-С₆алкилОгалогенС₁-С₆алкила, галогенС₁-С₆алкила, С₁-С₆алкилОН, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) и С₁-С₆алкилN(R⁷)(R⁸);

R^b представляет собой водород, галоген, CN, OH, С₁-С₆алкокси, С₁-С₆алкилОС₁-С₆алкил, С₁-С₆алкилCOOH, COOH, оксо, СООС₁-С₆алкил, С₁-С₆алкилСООС₁-С₆алкил, С₃-С₆циклоалкил, С₁-С₆алкилС₃-С₆циклоалкил, С₁-С₆алкил, -С₁-С₆алкилОгалогенС₁-С₆алкил, галогенС₁-С₆алкил, С₁-С₆алкилОН, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) или С₁-С₆алкилN(R⁷)(R⁸) или взятый с R^a образует С₃-С₆циклоалкил или гетероциклоалкил, где С₃-С₆циклоалкил или гетероциклоалкил не замещен ли замещен одним или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OH, С₁-С₆алкокси, С₁-С₆алкилОС₁-С₆алкила, С₁-С₆алкилCOOH, COOH, оксо, СООС₁-С₆алкила, С₁-С₆алкилСООС₁-С₆алкила, С₃-С₆циклоалкила, С₁-С₆алкилС₃-С₆циклоалкила, С₁-С₆алкила, -С₁-С₆алкилОгалогенС₁-С₆алкила, галогенС₁-С₆алкила, С₁-С₆алкилОН, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) и С₁-С₆алкилN(R⁷)(R⁸);

R³ представляет собой водород, галоген, CN, OH, С₁-С₆алкокси, С₁-С₆алкилОС₁-

n равен 1, 2, 3 или 4; и

r равен 0 или 1.

В вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, X представляет собой связь, $C(R^{14})_2$, O , S , SO , SO_2 или NH . В определенных вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, X представляет собой связь. В определенных вариантах осуществления, X представляет собой $C(R^{14})_2$, где R^{14} более подробно обсуждается ниже. В определенных вариантах осуществления, X представляет собой связь, CH_2 , $CH(CH_3)$, $C(CH_3)_2$, O , $CH(OCH_3)$, SO_2 или CF_2 . В других вариантах осуществления, X представляет собой CH_2 , O , S , SO , SO_2 или NH . В определенных вариантах осуществления, X представляет собой CH_2 . В вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, X представляет собой O . В определенных вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, X представляет собой S . В определенных вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, X представляет собой SO . В других вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, X представляет собой SO_2 . В определенных вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, X представляет собой NH .

В вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, Y представляет собой CR^9 или N . В определенных вариантах осуществления, Y представляет собой CR^9 , где R^9 подробно обсуждается ниже. В определенных вариантах осуществления, Y представляет собой N . В определенных вариантах осуществления, Y представляет собой CH . В определенных вариантах осуществления, где если Y представляет собой N , Z представляет собой CR^{11} и V представляет собой CR^{10} .

В вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, V представляет собой CR^{10} или N . В определенных вариантах осуществления, V представляет собой CR^{10} , где R^{10} подробно обсуждается ниже. В определенных вариантах осуществления, V представляет собой N . В определенных вариантах осуществления, V представляет собой CH . В определенных вариантах осуществления, где если V представляет собой N , Z представляет собой CR^{11} и Y представляет собой CR^9 .

В вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, Z представляет собой CR^{11} или N . В определенных вариантах осуществления, Z представляет собой CR^{11} , где R^{11} подробно обсуждается ниже. В определенных вариантах осуществления, Z представляет собой CH . В определенных вариантах осуществления, Z представляет собой N . В определенных вариантах осуществления, где если Z представляет собой N , V представляет собой CR^{10} и Y представляет собой CR^9 .

В определенных вариантах осуществления, X представляет собой O , Y и V каждый представляет собой CH и Z представляет собой N . В определенных вариантах осуществления, X представляет собой O , Y и Z каждый представляет собой CH и V представляет собой N . В определенных вариантах осуществления, X представляет собой O и V , Y и Z все одновременно представляют собой CH .

В соединениях, описанных в настоящем документе, R^a представляет собой

водород, галоген, CN, OH, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкилOC₁-C₆алкил, C₁-C₆алкилCOOH, COOH, оксо, COOC₁-C₆алкил, C₁-C₆алкилCOOC₁-C₆алкил, C₃-C₆циклоалкил, C₁-C₆алкилC₃-C₆циклоалкил, C₁-C₆алкил, -C₁-C₆алкилОгалогенC₁-C₆алкил, галогенC₁-C₆алкил, C₁-C₆алкилOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) или C₁-C₆алкилN(R⁷)(R⁸) или взятый с R^b образует C₃-C₆циклоалкил или гетероциклоалкил, где C₃-C₆циклоалкил или гетероциклоалкил не замещен ли замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OH, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкилOC₁-C₆алкила, C₁-C₆алкилCOOH, COOH, оксо, COOC₁-C₆алкила, C₁-C₆алкилCOOC₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила, C₁-C₆алкилC₃-C₆циклоалкила, C₁-C₆алкила, -C₁-C₆алкилОгалогенC₁-C₆алкила, галогенC₁-C₆алкила, C₁-C₆алкилOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) и C₁-C₆алкилN(R⁷)(R⁸).

В определенных вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, R^a представляет собой водород.

В определенных вариантах осуществления, R^a представляет собой галоген. Примеры подходящих галогенов включают хлор, бром, фтор и йод.

В определенных вариантах осуществления, R^a представляет собой CN.

В определенных вариантах осуществления, R^a представляет собой OH.

В определенных вариантах осуществления, R^a представляет собой C₁-C₆алкокси.

Подходящие алкокси включают, но не ограничены ими, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси и *n*-бутокси.

В определенных вариантах осуществления, R^a представляет собой C₁-C₆алкилOC₁-C₆алкил.

В определенных вариантах осуществления, R^a представляет собой C₁-C₆алкилCOOH.

В определенных вариантах осуществления, R^a представляет собой COOH.

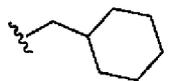
В определенных вариантах осуществления, R^a представляет собой оксогруппу.

В определенных вариантах осуществления, R^a представляет собой COOC₁-C₆алкил.

В определенных вариантах осуществления, R^a представляет собой C₁-C₆алкилCOOC₁-C₆алкил.

В определенных вариантах осуществления, R^a представляет собой C₃-C₆циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

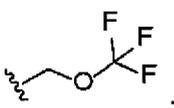
В определенных вариантах осуществления, R^a представляет собой C₁-C₆алкилC₃-C₆циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не ограничены ими



В определенных вариантах осуществления, R^a представляет собой C₁-C₆алкил. Примеры C₁-C₆алкильных групп могут включать, но не ограничены ими, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, *n*-пентил, изопентил,

неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, n-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-2-метилпропил и 1-этил-1-метилпропил. В определенных вариантах осуществления, R^a представляет собой метил.

В определенных вариантах осуществления, R^a представляет собой C_1 - C_6 алкилОгалоген C_1 - C_6 алкил. Подходящие примеры C_1 - C_6 алкилОгалоген C_1 - C_6 алкилов

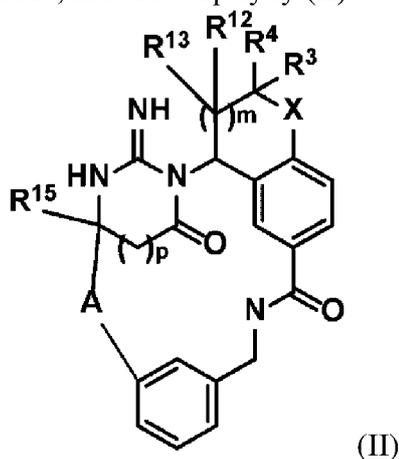
включают, но не ограничены ими, .

В определенных вариантах осуществления, R^a представляет собой галоген C_1 - C_6 алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают, но не ограничены ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 1,2-дифторэтил и 2,2-дифторэтил.

В определенных вариантах осуществления, R^a представляет собой C_1 - C_6 алкилОН. Подходящие спирты включают, но не ограничены ими, метанол, этанол, пропанол, бутанол и изо-бутанол.

В определенных вариантах осуществления, R^a представляет собой $CON(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^a представляет собой $N(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^a представляет собой C_1 - C_6 алкил $N(R^7)(R^8)$, где R^7 и R^8 более подробно будут описаны ниже.

В определенных вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, имеют Формулу (II):



В определенных вариантах осуществления, R^a взят с R^b и образует C_3 - C_6 циклоалкил или гетероциклоалкил, где C_3 - C_6 циклоалкил или гетероциклоалкил не замещен ли замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OH, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкилОС C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкилСООН, СООН, оксо, СООС C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкилСООС C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 алкил C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 алкила, $-C_1$ - C_6 алкилОгалоген C_1 - C_6 алкила, галоген C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкилОН, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ и C_1 - C_6 алкил $N(R^7)(R^8)$.

В определенных вариантах осуществления, R^a взят с R^b и образует C_3 -

C₆циклоалкил, где циклоалкил не замещен ли замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OH, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкилOC₁-C₆алкила, C₁-C₆алкилCOOH, COOH, оксо, COOC₁-C₆алкила, C₁-C₆алкилCOOC₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила, C₁-C₆алкилC₃-C₆циклоалкила, C₁-C₆алкила, -C₁-C₆алкилОгалогенC₁-C₆алкила, галогенC₁-C₆алкила, C₁-C₆алкилОН, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) и C₁-C₆алкилN(R⁷)(R⁸).

Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

В определенных вариантах осуществления, циклоалкил не замещен. В определенных вариантах осуществления, гетероциклоалкил замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OH, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкилOC₁-C₆алкила, C₁-C₆алкилCOOH, COOH, оксо, COOC₁-C₆алкила, C₁-C₆алкилCOOC₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила, C₁-C₆алкилC₃-C₆циклоалкила, C₁-C₆алкила, -C₁-C₆алкилОгалогенC₁-C₆алкила, галогенC₁-C₆алкила, C₁-C₆алкилОН, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) и C₁-C₆алкилN(R⁷)(R⁸).

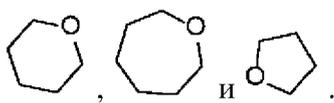
В определенных вариантах осуществления, циклоалкил замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, CN, OH, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкилOC₁-C₆алкила, C₁-C₆алкилCOOH, COOH, оксо, COOC₁-C₆алкила, C₁-C₆алкилCOOC₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила, C₁-C₆алкилC₃-C₆циклоалкила, C₁-C₆алкила, -C₁-C₆алкилОгалогенC₁-C₆алкила, галогенC₁-C₆алкила, C₁-C₆алкилОН, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) и C₁-C₆алкилN(R⁷)(R⁸).

В определенных вариантах осуществления, циклоалкил замещен двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OH, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкилOC₁-C₆алкила, C₁-C₆алкилCOOH, COOH, оксо, COOC₁-C₆алкила, C₁-C₆алкилCOOC₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила, C₁-C₆алкилC₃-C₆циклоалкила, C₁-C₆алкила, -C₁-C₆алкилОгалогенC₁-C₆алкила, галогенC₁-C₆алкила, C₁-C₆алкилОН, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) и C₁-C₆алкилN(R⁷)(R⁸).

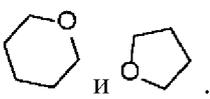
В определенных вариантах осуществления, циклоалкил замещен OH.

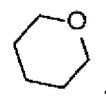
В определенных вариантах осуществления, R^a взят с R^b и образует гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил не замещен ли замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OH, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкилOC₁-C₆алкила, C₁-C₆алкилCOOH, COOH, оксо, COOC₁-C₆алкила, C₁-C₆алкилCOOC₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила, C₁-C₆алкилC₃-C₆циклоалкила, C₁-C₆алкила, -C₁-C₆алкилОгалогенC₁-C₆алкила, галогенC₁-C₆алкила, C₁-C₆алкилОН, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) и C₁-C₆алкилN(R⁷)(R⁸).

Неограничивающие примеры моноциклических гетероциклоалкильных групп включают пиперидил, оксетанил, пирролил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиазолидинил, 1,4-диоксанил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, *бета* лактам, *гамма* лактам, *дельта* лактам, *бета* лактон, *гамма* лактон, *дельта* лактон и пирролидинон и их оксиды. Неограничивающие примеры гетероциклоалкил групп включают, но не

ограничены ими,  .

Неограничивающие примеры бициклических гетероциклоалкильных групп

включают, но не ограничены ими,  .

В определенных вариантах осуществления, R^a взят с R^b и образует:  .

В определенных вариантах осуществления, гетероциклоалкил не замещен. В определенных вариантах осуществления, гетероциклоалкил замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OH, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкилОС $_1$ - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкилСООН, СООН, оксо, СООС $_1$ - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкилСООС $_1$ - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 алкил C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 алкила, - C_1 - C_6 алкилОгалоген C_1 - C_6 алкила, галоген C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкилОН, CON(R^7)(R^8), N(R^7)(R^8) и C_1 - C_6 алкилN(R^7)(R^8).

В определенных вариантах осуществления, гетероциклоалкил замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, CN, OH, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкилОС $_1$ - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкилСООН, СООН, оксо, СООС $_1$ - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкилСООС $_1$ - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 алкил C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 алкила, - C_1 - C_6 алкилОгалоген C_1 - C_6 алкила, галоген C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкилОН, CON(R^7)(R^8), N(R^7)(R^8) и C_1 - C_6 алкилN(R^7)(R^8).

В определенных вариантах осуществления, гетероциклоалкил замещен двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OH, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкилОС $_1$ - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкилСООН, СООН, оксо, СООС $_1$ - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкилСООС $_1$ - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 алкил C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 алкила, - C_1 - C_6 алкилОгалоген C_1 - C_6 алкила, галоген C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкилОН, CON(R^7)(R^8), N(R^7)(R^8) и C_1 - C_6 алкилN(R^7)(R^8).

В определенных вариантах осуществления, гетероциклоалкил замещен двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила.

В соединениях, описанных в настоящем документе, R^b представляет собой водород, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкилОС $_1$ - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилСООН, СООН, оксо, СООС $_1$ - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилСООС $_1$ - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_6 алкил C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_6 алкил, - C_1 - C_6 алкилОгалоген C_1 - C_6 алкил, галоген C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилОН, CON(R^7)(R^8), N(R^7)(R^8) или C_1 - C_6 алкилN(R^7)(R^8) или взятый с R^a образует C_3 - C_6 циклоалкил или гетероциклоалкил, где C_3 - C_6 циклоалкил или гетероциклоалкил не замещен ли замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OH, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкилОС $_1$ - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкилСООН, СООН, оксо, СООС $_1$ - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкилСООС $_1$ - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 алкил C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 алкила, - C_1 - C_6 алкилОгалоген C_1 - C_6 алкила, галоген C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкилОН, CON(R^7)(R^8), N(R^7)(R^8) и C_1 -

C_6 алкилN(R⁷)(R⁸).

В определенных вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, R^b представляет собой водород.

В определенных вариантах осуществления, R^b представляет собой галоген. Примеры подходящих галогенов включают хлор, бром, фтор и йод.

В определенных вариантах осуществления, R^b представляет собой CN.

В определенных вариантах осуществления, R^b представляет собой OH.

В определенных вариантах осуществления, R^b представляет собой C₁-C₆алкокси. Подходящие алкокси включают, но не ограничены ими, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси и *n*-бутокси.

В определенных вариантах осуществления, R^b представляет собой C₁-C₆алкилOC₁-C₆алкил.

В определенных вариантах осуществления, R^b представляет собой C₁-C₆алкилCOOH.

В определенных вариантах осуществления, R^b представляет собой COOH.

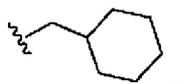
В определенных вариантах осуществления, R^b представляет собой оксогруппу.

В определенных вариантах осуществления, R^b представляет собой COOC₁-C₆алкил.

В определенных вариантах осуществления, R^b представляет собой C₁-C₆алкилCOOC₁-C₆алкил.

В определенных вариантах осуществления, R^b представляет собой C₃-C₆циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

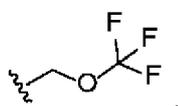
В определенных вариантах осуществления, R^b представляет собой C₁-C₆алкилC₃-C₆циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не ограничены ими



В определенных вариантах осуществления, R^b представляет собой C₁-C₆алкил. Примеры C₁-C₆алкильных групп могут включать, но не ограничены ими, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, *n*-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, *n*-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-2-метилпропил и 1-этил-1-метилпропил. В определенных вариантах осуществления, R^b представляет собой метил.

В определенных вариантах осуществления, R^b представляет собой C₁-C₆алкилOгалогенC₁-C₆алкил. Подходящие примеры C₁-C₆алкилOгалогенC₁-C₆алкилов

включают, но не ограничены ими,



В определенных вариантах осуществления, R^b представляет собой галоген C_{1-6} алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают, но не ограничены ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 1,2-дифторэтил и 2,2-дифторэтил.

В определенных вариантах осуществления, R^b представляет собой C_{1-6} алкилОН. Подходящие спирты включают, но не ограничены ими, метанол, этанол, пропанол, бутанол и изо-бутанол.

В определенных вариантах осуществления, R^b представляет собой $CON(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^b представляет собой $N(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^b представляет собой C_{1-6} алкил $N(R^7)(R^8)$, где R^7 и R^8 более подробно будут описаны ниже.

В определенных вариантах осуществления, R^b взят с R^a и образует циклоалкил или гетероциклоалкил, где циклоалкил или гетероциклоалкил не замещен ли замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OH, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилО C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкилCOOH, COOH, оксо, COOC C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкилCOOC C_{1-6} алкила, C_3-C_6 циклоалкила, C_{1-6} алкил C_3-C_6 циклоалкила, C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкилОгалоген C_{1-6} алкила, галоген C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкилОН, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ и C_{1-6} алкил $N(R^7)(R^8)$.

В определенных вариантах осуществления, R^b взят с R^a и образует циклоалкила, где циклоалкил не замещен ли замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OH, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилО C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкилCOOH, COOH, оксо, COOC C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкилCOOC C_{1-6} алкила, C_3-C_6 циклоалкила, C_{1-6} алкил C_3-C_6 циклоалкила, C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкилОгалоген C_{1-6} алкила, галоген C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкилОН, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ и C_{1-6} алкил $N(R^7)(R^8)$.

Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

В определенных вариантах осуществления, циклоалкил не замещен. В определенных вариантах осуществления, гетероциклоалкил замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OH, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилО C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкилCOOH, COOH, оксо, COOC C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкилCOOC C_{1-6} алкила, C_3-C_6 циклоалкила, C_{1-6} алкил C_3-C_6 циклоалкила, C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкилОгалоген C_{1-6} алкила, галоген C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкилОН, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ и C_{1-6} алкил $N(R^7)(R^8)$.

В определенных вариантах осуществления, циклоалкил замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, CN, OH, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилО C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкилCOOH, COOH, оксо, COOC C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкилCOOC C_{1-6} алкила, C_3-C_6 циклоалкила, C_{1-6} алкил C_3-C_6 циклоалкила, C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкилОгалоген C_{1-6} алкила, галоген C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкилОН, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ и C_{1-6} алкил $N(R^7)(R^8)$.

В определенных вариантах осуществления, циклоалкил замещен двумя

заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OH, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкилOC₁-C₆алкила, C₁-C₆алкилCOOH, COOH, оксо, COOC₁-C₆алкила, C₁-C₆алкилCOOC₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила, C₁-C₆алкилC₃-C₆циклоалкила, C₁-C₆алкила, -C₁-C₆алкилОгалогенC₁-C₆алкила, галогенC₁-C₆алкила, C₁-C₆алкилOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) и C₁-C₆алкилN(R⁷)(R⁸).

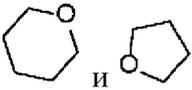
В определенных вариантах осуществления, циклоалкил замещен OH.

В определенных вариантах осуществления, R^b взят с R^a и образует гетероциклоалкила, где гетероциклоалкил не замещен ли замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OH, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкилOC₁-C₆алкила, C₁-C₆алкилCOOH, COOH, оксо, COOC₁-C₆алкила, C₁-C₆алкилCOOC₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила, C₁-C₆алкилC₃-C₆циклоалкила, C₁-C₆алкила, -C₁-C₆алкилОгалогенC₁-C₆алкила, галогенC₁-C₆алкила, C₁-C₆алкилOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) и C₁-C₆алкилN(R⁷)(R⁸).

Неограничивающие примеры моноциклических гетероциклоалкильных групп включают пиперидил, оксетанил, пирролил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиазолидинил, 1,4-диоксанил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, *бета* лактам, *гамма* лактам, *дельта* лактам, *бета* лактон, *гамма* лактон, *дельта* лактон и пирролидинон и их оксиды. Неограничивающие примеры гетероциклоалкильных групп включают, но не

ограничены ими,  .

Неограничивающие примеры бициклических гетероциклоалкильных групп

включают, но не ограничены ими,  .

В определенных вариантах осуществления, R^b взят с R^a и образует:  .

В определенных вариантах осуществления, циклоалкил или гетероциклоалкил не замещен. В определенных вариантах осуществления, циклоалкил или гетероциклоалкил замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OH, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкилOC₁-C₆алкила, C₁-C₆алкилCOOH, COOH, оксо, COOC₁-C₆алкила, C₁-C₆алкилCOOC₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила, C₁-C₆алкилC₃-C₆циклоалкила, C₁-C₆алкила, -C₁-C₆алкилОгалогенC₁-C₆алкила, галогенC₁-C₆алкила, C₁-C₆алкилOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) и C₁-C₆алкилN(R⁷)(R⁸). В определенных вариантах осуществления, циклоалкил или гетероциклоалкил замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, CN, OH, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкилOC₁-C₆алкила, C₁-C₆алкилCOOH, COOH, оксо, COOC₁-C₆алкила, C₁-C₆алкилCOOC₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила, C₁-C₆алкилC₃-C₆циклоалкила, C₁-C₆алкила, -C₁-C₆алкилОгалогенC₁-C₆алкила, галогенC₁-C₆алкила, C₁-C₆алкилOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) и C₁-C₆алкилN(R⁷)(R⁸). В определенных вариантах осуществления, циклоалкил или

гетероциклоалкил замещен двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OH, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкилOC₁-C₆алкила, C₁-C₆алкилCOOH, COOH, оксо, COOC₁-C₆алкила, C₁-C₆алкилCOOC₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила, C₁-C₆алкилC₃-C₆циклоалкила, C₁-C₆алкила, -C₁-C₆алкилОгалогенC₁-C₆алкила, галогенC₁-C₆алкила, C₁-C₆алкилOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) и C₁-C₆алкилN(R⁷)(R⁸).

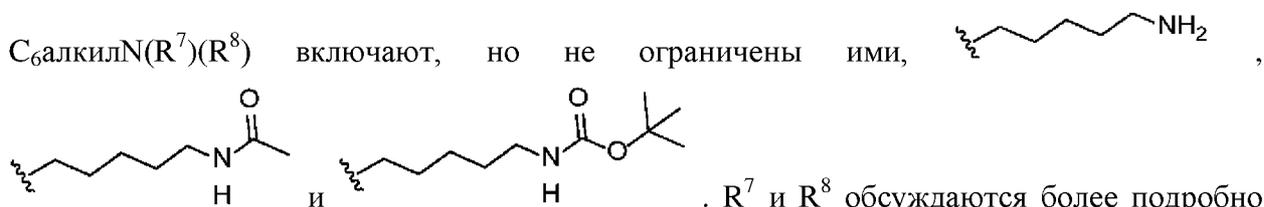
В определенных вариантах осуществления, гетероциклоалкил замещен двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₆алкила. В определенных вариантах осуществления, циклоалкил замещен двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₆алкила. В определенных вариантах осуществления, циклоалкил не замещен.

В вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, R³ представляет собой водород, галоген, CN, OH, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкилOC₁-C₆алкил, C₁-C₆алкилCOOH, COOH, C₃-C₆циклоалкил, C₁-C₆алкил, галогенC₁-C₆алкил, C₁-C₆алкилOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸), C₁-C₆алкилN(R⁷)(R⁸), C₁-C₆алкил(OCH₂CH₂)_nN(R⁷)(R⁸) или C₁-C₆алкилОгалогенC₁-C₆алкил или взятый с R⁴ образует C₃-C₆циклоалкил или C₃-C₆гетероциклоалкил.

В определенных вариантах осуществления соединений, описанных в настоящем документе, R³ представляет собой водород, галоген, CN, OH, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкилOC₁-C₆алкил, C₁-C₆алкилCOOH, COOH, C₃-C₆циклоалкил, C₁-C₆алкил, галогенC₁-C₆алкил, C₁-C₆алкилOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) или C₁-C₆алкилN(R⁷)(R⁸) или взятый с R⁴ образует C₃-C₆циклоалкил или C₃-C₆гетероциклоалкил. В определенных вариантах осуществления, R³ представляет собой водород. В определенных вариантах осуществления, R³ представляет собой галоген. Подходящие галогены включают фтор, хлор, бром и йод. В определенных вариантах осуществления, R³ представляет собой CN. В определенных вариантах осуществления, R³ представляет собой OH.

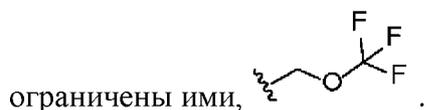
В определенных вариантах осуществления, R³ представляет собой C₁-C₆алкокси. Подходящие алкокси включают, но не ограничены ими, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси и *n*-бутокси. В определенных вариантах осуществления, R³ представляет собой C₁-C₆алкилOC₁-C₆алкил. В определенных вариантах осуществления, R³ представляет собой COOH. В определенных вариантах осуществления, R³ представляет собой C₁-C₆алкилCOOH. В определенных вариантах осуществления, R³ представляет собой C₃-C₆циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. В определенных вариантах осуществления, R³ представляет собой C₁-C₆алкил. Примеры C₁-C₆алкильных групп могут включать, но не ограничены ими, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, *n*-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, *n*-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-

диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-2-метилпропил и 1-этил-1-метилпропил. В определенных вариантах осуществления, R^3 представляет собой галоген C_1 - C_6 алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают, но не ограничены ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 1,2-дифторэтил и 2,2-дифторэтил. В определенных вариантах осуществления, R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкилОН. Примеры подходящих спиртов включают, но не ограничены ими, метанол, этанол, пропанол, бутанол и изо-бутанол. В определенных вариантах осуществления, R^3 представляет собой $CON(R^7)(R^8)$. Подходящие примеры $N(R^7)(R^8)$ включают, но не ограничены ими, $CONH_2$ и $CON(CH_3)_2$. В определенных вариантах осуществления, R^3 представляет собой $N(R^7)(R^8)$. Подходящие примеры $N(R^7)(R^8)$ включают, но не ограничены ими, NH_2 и $N(CH_3)_2$. В определенных вариантах осуществления, R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил $N(R^7)(R^8)$. Подходящие примеры C_1 - C_6 алкил $N(R^7)(R^8)$ включают, но не ограничены ими,

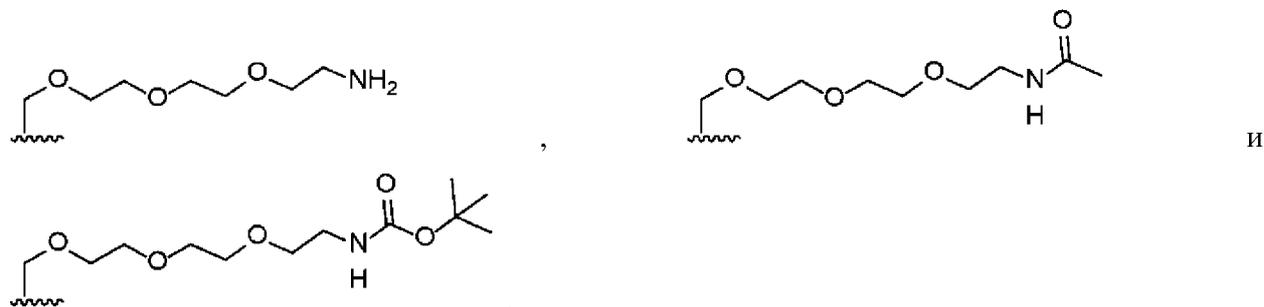


ниже.

В определенных вариантах осуществления, R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкилОгалоген C_1 - C_6 алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают, но не



В определенных вариантах осуществления, R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил $(OCH_2CH_2)_nN(R^7)(R^8)$. R^7 , R^8 и n обсуждаются подробно ниже. Подходящие примеры C_1 - C_6 алкил $(OCH_2CH_2)_nN(R^7)(R^8)$ включают, но не ограничены ими,

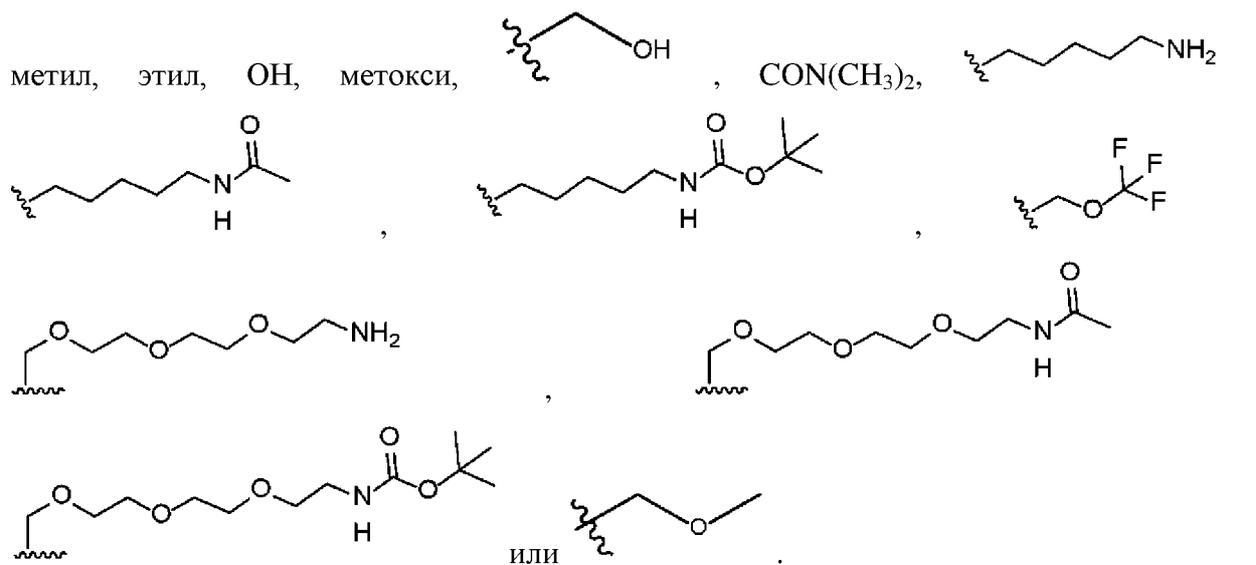


Что касается соединений, описанных в настоящем документе, n равен 1, 2, 3 или 4. В определенных вариантах осуществления, n равен 1. В определенных вариантах осуществления, n равен 2. В определенных вариантах осуществления, n равен 3. В определенных вариантах осуществления, n равен 4.

В определенных вариантах осуществления, R^3 взят с R^4 и образует C_3 -

С₃-С₆циклоалкил или С₃-С₆гетероциклоалкил. В определенных вариантах осуществления, R³ взят с R⁴ и образует С₃-С₆циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. В определенных вариантах осуществления, R³ взят с R⁴ и образует С₃-С₆гетероциклоалкил. Подходящие примеры гетероциклоалкилов включают, но не ограничены ими, пиперидил, оксетанил, пирролил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиазолидинил, 1,4-диоксанил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, *бета* лактам, *гамма* лактам, *дельта* лактам, *бета* лактон, *гамма* лактон, *дельта* лактон и пирролидинон и их оксиды.

В определенных вариантах осуществления, R³ представляет собой водород, фтор,



В определенных вариантах осуществления, R³ представляет собой водород, метил,



В определенных вариантах осуществления, R³ взят с R⁴ с образованием оксетанила.

В определенных вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, R⁴ представляет собой водород, галоген, CN, OH, С₁-С₆алкокси, С₁-С₆алкилОС₁-С₆алкил, С₁-С₆алкилСООН, СООН, С₃-С₆циклоалкил, С₁-С₆алкил, галогенС₁-С₆алкил, С₁-С₆алкилОН, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸), С₁-С₆алкилN(R⁷)(R⁸), С₁-С₆алкил(ОСН₂СН₂)_nN(R⁷)(R⁸) или С₁-С₆алкилОгалогенС₁-С₆алкил или взятый с R³ образует С₃-С₆циклоалкил или С₃-С₆гетероциклоалкил. В определенных вариантах осуществления соединений описанных в настоящем документе, R⁴ представляет собой водород, галоген, CN, OH, С₁-С₆алкокси, С₁-С₆алкилОС₁-С₆алкил, С₁-С₆алкилСООН, СООН, С₃-С₆циклоалкил, С₁-С₆алкил, галогенС₁-С₆алкил, С₁-С₆алкилОН, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) или С₁-С₆алкилN(R⁷)(R⁸) или взятый с R³ образует С₃-С₆циклоалкил или С₃-С₆гетероциклоалкил. В определенных вариантах осуществления, R⁴ представляет собой водород. В определенных вариантах осуществления, R⁴ представляет собой галоген. Подходящие галогены включают фтор, хлор, бром или йод. В определенных вариантах осуществления, R⁴ представляет собой CN. В определенных вариантах осуществления, R⁴ представляет собой OH.

В определенных вариантах осуществления, R⁴ представляет собой С₁-С₆алкокси.

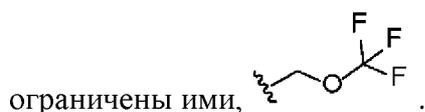
Подходящие алкокси включают, но не ограничены ими, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси и *n*-бутокси. В определенных вариантах осуществления, R^4 представляет собой C_1 - C_6 алкилОС $_1$ - C_6 алкил. В определенных вариантах осуществления, R^4 представляет собой СООН. В определенных вариантах осуществления, R^4 представляет собой C_1 - C_6 алкилСООН. В определенных вариантах осуществления, R^4 представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. В определенных вариантах осуществления, R^4 представляет собой C_1 - C_6 алкил. Примеры C_1 - C_6 алкильных групп могут включать, но не ограничены ими, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, *n*-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, *n*-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-2-метилпропил и 1-этил-1-метилпропил. В определенных вариантах осуществления, R^4 представляет собой галогенС $_1$ - C_6 алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают, но не ограничены ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 1,2-дифторэтил и 2,2-дифторэтил. В определенных вариантах осуществления, R^4 представляет собой C_1 - C_6 алкилОН. Примеры подходящих спиртов включают, но не ограничены ими, метанол, этанол, пропанол, бутанол и изо-бутанол. В определенных вариантах осуществления, R^4 представляет собой $CON(R^7)(R^8)$. Подходящие примеры $N(R^7)(R^8)$ включают, но не ограничены ими, $CONH_2$ и $CON(CH_3)_2$. В определенных вариантах осуществления, R^4 представляет собой $N(R^7)(R^8)$. Подходящие примеры $N(R^7)(R^8)$ включают, но не ограничены ими, NH_2 и $N(CH_3)_2$. В определенных вариантах осуществления, R^4 представляет собой C_1 - C_6 алкил $N(R^7)(R^8)$. Подходящие примеры C_1 - C_6 алкил $N(R^7)(R^8)$ включают, но не ограничены ими,



. R^7 и R^8 обсуждаются более подробно

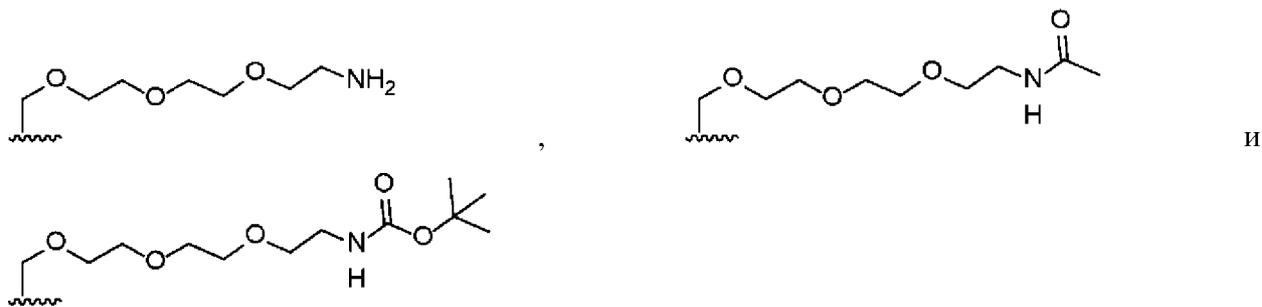
ниже.

В определенных вариантах осуществления, R^4 представляет собой C_1 - C_6 алкилОгалогенС $_1$ - C_6 алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают, но не



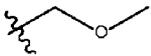
В определенных вариантах осуществления, R^4 представляет собой C_1 - C_6 алкил $(OCH_2CH_2)_nN(R^7)(R^8)$. R^7 , R^8 обсуждаются подробно ниже и n обсуждается выше.

Подходящие примеры C_1 - C_6 алкил $(OCH_2CH_2)_nN(R^7)(R^8)$ включают, но не ограничены ими,



В определенных вариантах осуществления, R^4 взят с R^3 и образует C_3 - C_6 циклоалкил или C_3 - C_6 гетероциклоалкил. В определенных вариантах осуществления, R^4 взят с R^3 и образует C_3 - C_6 циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. В определенных вариантах осуществления, R^4 взят с R^3 и образует C_3 - C_6 гетероциклоалкил. Подходящие примеры гетероциклоалкилов включают, но не ограничены ими, пиперидил, оксетанил, пирролил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиазолидинил, 1,4-диоксанил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, *бета* лактам, *гамма* лактам, *дельта* лактам, *бета* лактон, *гамма* лактон, *дельта* лактон и пирролидинон и их оксиды.

В определенных вариантах осуществления, R^4 представляет собой водород или метил. В определенных вариантах осуществления, R^4 представляет собой водород, метил,

этил или . В определенных вариантах осуществления, R^4 взят с R^3 с образованием оксетанила. В определенных вариантах осуществления, R^3 и R^4 оба представляют собой водород, метил или этил.

В определенных вариантах осуществления, R^3 представляет собой водород и R^4 представляет собой водород.

В определенных вариантах осуществления, R^3 и R^4 оба представляют собой галоген, где галоген выбран из фтор, хлора, брома и йода. В определенных вариантах осуществления, R^3 и R^4 оба представляют собой фтор.

В вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, R^5 представляет собой водород, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкил OC_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилCOOH, COOH, оксо, COOC $_1$ - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилCOOC $_1$ - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_6 алкил C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_6 алкил, $-C_1$ - C_6 алкилОгалоген C_1 - C_6 алкил, галоген C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилOH, CON $(R^7)(R^8)$, N $(R^7)(R^8)$ или C_1 - C_6 алкилN $(R^7)(R^8)$.

В определенных вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, R^5 представляет собой водород.

В определенных вариантах осуществления, R^5 представляет собой галоген. Примеры подходящих галогенов включают хлор, бром, фтор и йод.

В определенных вариантах осуществления, R^5 представляет собой CN.

В определенных вариантах осуществления, R^5 представляет собой OH.

В определенных вариантах осуществления, R^5 представляет собой C_1 - C_6 алкокси.

Подходящие алкокси включают, но не ограничены ими, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси и *n*-бутокси.

В определенных вариантах осуществления, R^5 представляет собой C_1 - C_6 алкилОС $_1$ - C_6 алкил.

В определенных вариантах осуществления, R^5 представляет собой C_1 - C_6 алкилСООН.

В определенных вариантах осуществления, R^5 представляет собой СООН.

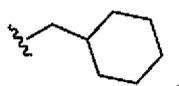
В определенных вариантах осуществления, R^5 представляет собой оксо группу.

В определенных вариантах осуществления, R^5 представляет собой $COOC_1$ - C_6 алкил.

В определенных вариантах осуществления, R^5 представляет собой C_1 - C_6 алкил $COOC_1$ - C_6 алкил.

В определенных вариантах осуществления, R^5 представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

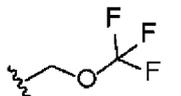
В определенных вариантах осуществления, R^5 представляет собой C_1 - C_6 алкил C_3 - C_6 циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не ограничены ими



В определенных вариантах осуществления, R^5 представляет собой C_1 - C_6 алкил. Примеры C_1 - C_6 алкильных групп могут включать, но не ограничены ими, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, *n*-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, *n*-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-2-метилпропил и 1-этил-1-метилпропил. В определенных вариантах осуществления, R^5 представляет собой метил.

В определенных вариантах осуществления, R^5 представляет собой C_1 - C_6 алкилОгалоген C_1 - C_6 алкил. Подходящие примеры C_1 - C_6 алкилОгалоген C_1 - C_6 алкилов

включают, но не ограничены ими,



В определенных вариантах осуществления, R^5 представляет собой галоген C_1 - C_6 алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают, но не ограничены ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 1,2-дифторэтил и 2,2-дифторэтил.

В определенных вариантах осуществления, R^5 представляет собой C_1 - C_6 алкилОН. Подходящие спирты включают, но не ограничены ими, метанол, этанол, пропанол, бутанол и изо-бутанол.

В определенных вариантах осуществления, R^5 представляет собой $CON(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой $N(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^5 представляет собой C_1 - C_6 алкил $N(R^7)(R^8)$, где

R^7 и R^8 более подробно будут описаны ниже.

В определенных вариантах осуществления, R^5 представляет собой водород, метил, этил или *m*-бутил.

В вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, R^6 представляет собой водород, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкилОС $_1$ - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилСООН, СООН, оксо, СООС $_1$ - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилСООС $_1$ - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_6 алкил C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_6 алкил, - C_1 - C_6 алкилОгалоген C_1 - C_6 алкил, галоген C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилОН, CON(R^7)(R^8), N(R^7)(R^8) или C_1 - C_6 алкилN(R^7)(R^8).

В определенных вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, R^6 представляет собой водород.

В определенных вариантах осуществления, R^6 представляет собой галоген. Примеры подходящих галогенов включают хлор, бром, фтор и йод.

В определенных вариантах осуществления, R^6 представляет собой CN.

В определенных вариантах осуществления, R^6 представляет собой OH.

В определенных вариантах осуществления, R^6 представляет собой C_1 - C_6 алкокси. Подходящие алкокси включают, но не ограничены ими, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси и *n*-бутокси.

В определенных вариантах осуществления, R^6 представляет собой C_1 - C_6 алкилОС $_1$ - C_6 алкил.

В определенных вариантах осуществления, R^6 представляет собой C_1 - C_6 алкилСООН.

В определенных вариантах осуществления, R^6 представляет собой СООН.

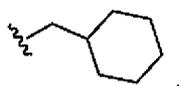
В определенных вариантах осуществления, R^6 представляет собой оксогруппу.

В определенных вариантах осуществления, R^6 представляет собой СООС $_1$ - C_6 алкил.

В определенных вариантах осуществления, R^6 представляет собой C_1 - C_6 алкилСООС $_1$ - C_6 алкил.

В определенных вариантах осуществления, R^6 представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

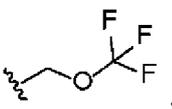
В определенных вариантах осуществления, R^6 представляет собой C_1 - C_6 алкил C_3 - C_6 циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не ограничены ими



В определенных вариантах осуществления, R^6 представляет собой C_1 - C_6 алкил. Примеры C_1 - C_6 алкильных групп могут включать, но не ограничены ими, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, *n*-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, *n*-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-

триметилпропил, 1-этил-2-метилпропил и 1-этил-1-метилпропил. В определенных вариантах осуществления, R^6 представляет собой метил.

В определенных вариантах осуществления, R^6 представляет собой C_1 - C_6 алкилОгалоген C_1 - C_6 алкил. Подходящие примеры C_1 - C_6 алкилОгалоген C_1 - C_6 алкилов

включают, но не ограничены ими, .

В определенных вариантах осуществления, R^6 представляет собой галоген C_1 - C_6 алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают, но не ограничены ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 1,2-дифторэтил и 2,2-дифторэтил.

В определенных вариантах осуществления, R^6 представляет собой C_1 - C_6 алкилОН. Подходящие спирты включают, но не ограничены ими, метанол, этанол, пропанол, бутанол и изо-бутанол.

В определенных вариантах осуществления, R^6 представляет собой $CON(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой $N(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^6 представляет собой C_1 - C_6 алкил $N(R^7)(R^8)$, где R^7 и R^8 более подробно будут описаны ниже.

В определенных вариантах осуществления, R^6 представляет собой водород, метил, этил или *m*-бутил.

В вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, R^7 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкилCOOH, COOH, C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_6 алкил, галоген C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилОН, COC_1 - C_6 алкил или $COOC_1$ - C_6 алкил. В определенных вариантах осуществления, R^7 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкилCOOH, COOH, C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_6 алкил, галоген C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 алкилОН.

В определенных вариантах осуществления, R^7 представляет собой водород. В определенных вариантах осуществления, R^7 представляет собой C_1 - C_6 алкилCOOH. В определенных вариантах осуществления, R^7 представляет собой COOH. В определенных вариантах осуществления, R^7 представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. В определенных вариантах осуществления, R^7 представляет собой C_1 - C_6 алкил. Примеры C_1 - C_6 алкильных групп могут включать, но не ограничены ими, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, *n*-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, *n*-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-2-метилпропил и 1-этил-1-метилпропил. В определенных вариантах осуществления, R^7 представляет собой галоген C_1 - C_6 алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают, но не ограничены ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 1,2-дифторэтил и 2,2-дифторэтил. В определенных вариантах осуществления, R^7 представляет собой C_1 - C_6 алкилОН. Примеры подходящих спиртов

включают, но не ограничены ими, метанол, этанол, пропанол, бутанол и изо-бутанол.

В определенных вариантах осуществления, R^7 представляет собой $\text{COC}_1\text{-C}_6$ алкил. Подходящие примеры включают, но не ограничены ими, COCH_3 . В определенных вариантах осуществления, R^7 представляет собой $\text{COOC}_1\text{-C}_6$ алкил. Подходящие примеры включают, но не ограничены ими, COOCH_3 .

В вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, R^8 представляет собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил COOH , COOH , $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, галоген $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил OH , $\text{COC}_1\text{-C}_6$ алкил или $\text{COOC}_1\text{-C}_6$ алкил. В определенных вариантах осуществления, R^8 представляет собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил COOH , COOH , $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, галоген $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил OH .

В определенных вариантах осуществления, R^8 представляет собой водород. В определенных вариантах осуществления, R^8 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил COOH . В определенных вариантах осуществления, R^8 представляет собой COOH . В определенных вариантах осуществления, R^8 представляет собой $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. В определенных вариантах осуществления, R^8 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил. Примеры $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкильных групп могут включать, но не ограничены ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, н-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-2-метилпропил и 1-этил-1-метилпропил. В определенных вариантах осуществления, R^8 представляет собой галоген $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают, но не ограничены ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 1,2-дифторэтил и 2,2-дифторэтил. В определенных вариантах осуществления, R^8 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил OH . Примеры подходящих спиртов включают, но не ограничены ими, метанол, этанол, пропанол, бутанол и изо-бутанол.

В определенных вариантах осуществления, R^8 представляет собой $\text{COC}_1\text{-C}_6$ алкил. Подходящие примеры включают, но не ограничены ими, COCH_3 . В определенных вариантах осуществления, R^8 представляет собой $\text{COOC}_1\text{-C}_6$ алкил. Подходящие примеры включают, но не ограничены ими, COOCH_3 .

В вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, R^9 представляет собой водород, галоген, CN , OH , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил COOH , COOH , $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, галоген $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил OH , $\text{CON}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ и $\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^9 представляет собой водород. В определенных вариантах осуществления, R^9 представляет собой галоген. Подходящие галогены включают фтор, хлор, бром или йод. В определенных вариантах осуществления, R^9 представляет собой CN . В определенных вариантах осуществления, R^9 представляет собой OH .

В определенных вариантах осуществления, R^9 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси.

Подходящие алкокси включают, но не ограничены ими, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси и *n*-бутокси. В определенных вариантах осуществления, R^9 представляет собой C_1 - C_6 алкилОС $_1$ - C_6 алкил. В определенных вариантах осуществления, R^9 представляет собой СООН. В определенных вариантах осуществления, R^9 представляет собой C_1 - C_6 алкилСООН. В определенных вариантах осуществления, R^9 представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. В определенных вариантах осуществления, R^9 представляет собой C_1 - C_6 алкил. Примеры C_1 - C_6 алкильных групп могут включать, но не ограничены ими, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, *n*-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, *n*-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-2-метилпропил и 1-этил-1-метилпропил. В определенных вариантах осуществления, R^9 представляет собой галоген C_1 - C_6 алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают, но не ограничены ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 1,2-дифторэтил и 2,2-дифторэтил. В определенных вариантах осуществления, R^9 представляет собой C_1 - C_6 алкилОН. Примеры подходящих спиртов включают, но не ограничены ими, метанол, этанол, пропанол, бутанол и изо-бутанол. В определенных вариантах осуществления, R^9 представляет собой $CON(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^9 представляет собой $N(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^9 представляет собой C_1 - C_6 алкил $N(R^7)(R^8)$.

Что касается соединений описанных в настоящем документе, R^{10} представляет собой водород, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкилОС $_1$ - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилСООН, СООН, C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_6 алкил, галоген C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилОН, $CON(R^7)(R^8)$ и $N(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^{10} представляет собой водород. В определенных вариантах осуществления, R^{10} представляет собой галоген. Подходящие галогены включают фтор, хлор, бром или йод. В определенных вариантах осуществления, R^{10} представляет собой CN. В определенных вариантах осуществления, R^{10} представляет собой OH.

В определенных вариантах осуществления, R^{10} представляет собой C_1 - C_6 алкокси. Подходящие алкокси включают, но не ограничены ими, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси и *n*-бутокси. В определенных вариантах осуществления, R^{10} представляет собой C_1 - C_6 алкилОС $_1$ - C_6 алкил. В определенных вариантах осуществления, R^{10} представляет собой СООН. В определенных вариантах осуществления, R^{10} представляет собой C_1 - C_6 алкилСООН. В определенных вариантах осуществления, R^{10} представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. В определенных вариантах осуществления, R^{10} представляет собой C_1 - C_6 алкил. Примеры C_1 - C_6 алкильных групп могут включать, но не ограничены ими, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил,

изобутил, втор-бутил, трет-бутил, *n*-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, *n*-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-2-метилпропил и 1-этил-1-метилпропил. В определенных вариантах осуществления, R^{10} представляет собой галоген C_1 - C_6 алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают, но не ограничены ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 1,2-дифторэтил и 2,2-дифторэтил. В определенных вариантах осуществления, R^{10} представляет собой C_1 - C_6 алкилОН. Примеры подходящих спиртов включают, но не ограничены ими, метанол, этанол, пропанол, бутанол и изо-бутанол. В определенных вариантах осуществления, R^{10} представляет собой $CON(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^{10} представляет собой $N(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^{10} представляет собой C_1 - C_6 алкил $N(R^7)(R^8)$.

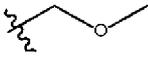
В вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, R^{11} представляет собой водород, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкилО C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилCOOH, COOH, C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_6 алкил, галоген C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилОН, $CON(R^7)(R^8)$ и $N(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^{11} представляет собой водород. В определенных вариантах осуществления, R^{11} представляет собой галоген. Подходящие галогены включают фтор, хлор, бром или йод. В определенных вариантах осуществления, R^{11} представляет собой CN. В определенных вариантах осуществления, R^{11} представляет собой OH.

В определенных вариантах осуществления, R^{11} представляет собой C_1 - C_6 алкокси. Подходящие алкокси включают, но не ограничены ими, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси и *n*-бутокси. В определенных вариантах осуществления, R^{11} представляет собой C_1 - C_6 алкилО C_1 - C_6 алкил. В определенных вариантах осуществления, R^{11} представляет собой COOH. В определенных вариантах осуществления, R^{11} представляет собой C_1 - C_6 алкилCOOH. В определенных вариантах осуществления, R^{11} представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. В определенных вариантах осуществления, R^{11} представляет собой C_1 - C_6 алкил. Примеры C_1 - C_6 алкильных групп могут включать, но не ограничены ими, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, *n*-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, *n*-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-2-метилпропил и 1-этил-1-метилпропил. В определенных вариантах осуществления, R^{11} представляет собой галоген C_1 - C_6 алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают, но не ограничены ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 1,2-дифторэтил и 2,2-дифторэтил. В определенных вариантах осуществления, R^{11} представляет собой C_1 - C_6 алкилОН. Примеры подходящих спиртов включают, но не

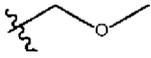
ограничены ими, метанол, этанол, пропанол, бутанол и изо-бутанол. В определенных вариантах осуществления, R^{11} представляет собой $CON(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^{11} представляет собой $N(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^{11} представляет собой C_1 - C_6 алкил $N(R^7)(R^8)$.

В вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, R^{12} представляет собой водород, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкилOC $_1$ - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилCOOH, COOH, C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_6 алкил, галоген C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилOH, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ или C_1 - C_6 алкил $N(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^{12} представляет собой водород. В определенных вариантах осуществления, R^{12} представляет собой галоген. Подходящие галогены включают фтор, хлор, бром или йод. В определенных вариантах осуществления, R^{12} представляет собой CN. В определенных вариантах осуществления, R^{12} представляет собой OH.

В определенных вариантах осуществления, R^{12} представляет собой C_1 - C_6 алкокси. Подходящие алкоксигруппы включают, но не ограничены ими, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси и *n*-бутокси. В определенных вариантах осуществления, R^{12} представляет собой C_1 - C_6 алкилOC $_1$ - C_6 алкил. В определенных вариантах осуществления, R^{12} представляет собой COOH. В определенных вариантах осуществления, R^{12} представляет собой C_1 - C_6 алкилCOOH. В определенных вариантах осуществления, R^{12} представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. В определенных вариантах осуществления, R^{12} представляет собой C_1 - C_6 алкил. Примеры C_1 - C_6 алкильных групп могут включать, но не ограничены ими, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, *n*-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, *n*-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-2-метилпропил и 1-этил-1-метилпропил. В определенных вариантах осуществления, R^{12} представляет собой галоген C_1 - C_6 алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают, но не ограничены ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 1,2-дифторэтил и 2,2-дифторэтил. В определенных вариантах осуществления, R^{12} представляет собой C_1 - C_6 алкилOH. Примеры подходящих спиртов включают, но не ограничены ими, метанол, этанол, пропанол, бутанол и изо-бутанол. В определенных вариантах осуществления, R^{12} представляет собой $CON(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^{12} представляет собой $N(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^{12} представляет собой C_1 - C_6 алкил $N(R^7)(R^8)$.

В определенных вариантах осуществления, R^{12} представляет собой водород, метил, этил, метокси, OH или .

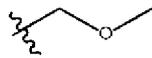
В определенных вариантах осуществления, R^{12} представляет собой водород или



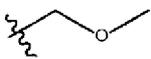
В вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, R^{13} представляет собой водород, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкилОС $_1$ - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилСООН, СООН, C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_6 алкил, галоген C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилОН, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ или C_1 - C_6 алкил $N(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^{13} представляет собой водород. В определенных вариантах осуществления, R^{13} представляет собой галоген. Подходящие галогены включают фтор, хлор, бром или йод. В определенных вариантах осуществления, R^{13} представляет собой CN. В определенных вариантах осуществления, R^{13} представляет собой OH.

В определенных вариантах осуществления, R^{13} представляет собой C_1 - C_6 алкокси. Подходящие алкоксигруппы включают, но не ограничены ими, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси и *n*-бутокси. В определенных вариантах осуществления, R^{13} представляет собой C_1 - C_6 алкилОС $_1$ - C_6 алкил. В определенных вариантах осуществления, R^{13} представляет собой СООН. В определенных вариантах осуществления, R^{13} представляет собой C_1 - C_6 алкилСООН. В определенных вариантах осуществления, R^{13} представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. В определенных вариантах осуществления, R^{13} представляет собой C_1 - C_6 алкил. Примеры C_1 - C_6 алкильных групп могут включать, но не ограничены ими, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, *n*-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, *n*-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-2-метилпропил и 1-этил-1-метилпропил. В определенных вариантах осуществления, R^{13} представляет собой галоген C_1 - C_6 алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают, но не ограничены ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 1,2-дифторэтил и 2,2-дифторэтил. В определенных вариантах осуществления, R^{13} представляет собой C_1 - C_6 алкилОН. Примеры подходящих спиртов включают, но не ограничены ими, метанол, этанол, пропанол, бутанол и изо-бутанол. В определенных вариантах осуществления, R^{13} представляет собой $CON(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^{13} представляет собой $N(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^{13} представляет собой C_1 - C_6 алкил $N(R^7)(R^8)$.

В определенных вариантах осуществления, R^{13} представляет собой водород, метил, этил, метокси, OH или



В определенных вариантах осуществления, R^{13} представляет собой водород или



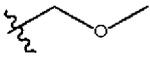
В определенных вариантах осуществления, R^{12} и R^{13} независимо выбраны из

группы, состоящей из водорода и C₁-C₆алкилОС₁-C₆алкила, C₁-C₆алкила.

В определенных вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, каждый случай R¹⁴ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, CN, OH, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкилОС₁-C₆алкила, C₁-C₆алкилCOOH, COOH, C₃-C₆циклоалкила, C₁-C₆алкила, галогенC₁-C₆алкила, C₁-C₆алкилОН, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) или C₁-C₆алкилN(R⁷)(R⁸). В определенных вариантах осуществления, R¹⁴ представляет собой водород. В определенных вариантах осуществления, R¹⁴ представляет собой галоген. Подходящие галогены включают фтор, хлор, бром или йод. В определенных вариантах осуществления, R¹⁴ представляет собой CN. В определенных вариантах осуществления, R¹⁴ представляет собой OH.

В определенных вариантах осуществления, R¹⁴ представляет собой C₁-C₆алкокси. Подходящие алкоксигруппы включают, но не ограничены ими, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси и *n*-бутокси. В определенных вариантах осуществления, R¹⁴ представляет собой C₁-C₆алкилОС₁-C₆алкил. В определенных вариантах осуществления, R¹⁴ представляет собой COOH. В определенных вариантах осуществления, R¹⁴ представляет собой C₁-C₆алкилCOOH. В определенных вариантах осуществления, R¹⁴ представляет собой C₃-C₆циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. В определенных вариантах осуществления, R¹⁴ представляет собой C₁-C₆алкил. Примеры C₁-C₆алкильных групп могут включать, но не ограничены ими, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, *n*-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, *n*-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-2-метилпропил и 1-этил-1-метилпропил. В определенных вариантах осуществления, R¹⁴ представляет собой галогенC₁-C₆алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают, но не ограничены ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 1,2-дифторэтил и 2,2-дифторэтил. В определенных вариантах осуществления, R¹⁴ представляет собой C₁-C₆алкилОН. Примеры подходящих спиртов включают, но не ограничены ими, метанол, этанол, пропанол, бутанол и изо-бутанол. В определенных вариантах осуществления, R¹⁴ представляет собой CON(R⁷)(R⁸). В определенных вариантах осуществления, R¹⁴ представляет собой N(R⁷)(R⁸). В определенных вариантах осуществления, R¹⁴ представляет собой C₁-C₆алкилN(R⁷)(R⁸).

В определенных вариантах осуществления, где X представляет собой C(R¹⁴)₂, R¹⁴ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, OH, C₁-C₆алкилОН, C₁-C₆алкилалкокси, C₁-C₆алкилОС₁-C₆алкила и C₁-C₆алкила.

В определенных вариантах осуществления, R¹⁴ представляет собой водород, метил, этил, метокси, OH или .

В вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, R¹⁵ представляет

собой водород, галоген, CN, OH, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкилOC₁-C₆алкил, C₁-C₆алкилCOOH, COOH, C₃-C₆циклоалкил, C₁-C₆алкил, галогенC₁-C₆алкил, C₁-C₆алкилOH, CON(R⁷)(R⁸) и N(R⁷)(R⁸). В определенных вариантах осуществления, R¹⁵ представляет собой водород. В определенных вариантах осуществления, R¹⁵ представляет собой галоген. Подходящие галогены включают фтор, хлор, бром или йод. В определенных вариантах осуществления, R¹⁵ представляет собой CN. В определенных вариантах осуществления, R¹⁵ представляет собой OH.

В определенных вариантах осуществления, R¹⁵ представляет собой C₁-C₆алкокси. Подходящие алкокси включают, но не ограничены ими, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси и *n*-бутокси. В определенных вариантах осуществления, R¹⁵ представляет собой C₁-C₆алкилOC₁-C₆алкил. В определенных вариантах осуществления, R¹⁵ представляет собой COOH. В определенных вариантах осуществления, R¹⁵ представляет собой C₁-C₆алкилCOOH. В определенных вариантах осуществления, R¹⁵ представляет собой C₃-C₆циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. В определенных вариантах осуществления, R¹⁵ представляет собой C₁-C₆алкил. Примеры C₁-C₆алкильных групп могут включать, но не ограничены ими, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, *n*-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, *n*-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-2-метилпропил и 1-этил-1-метилпропил. В определенных вариантах осуществления, R¹⁵ представляет собой этил.

В определенных вариантах осуществления, R¹⁵ представляет собой галогенC₁-C₆алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают, но не ограничены ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 1,2-дифторэтил и 2,2-дифторэтил. В определенных вариантах осуществления, R¹⁵ представляет собой C₁-C₆алкилOH. Примеры подходящих спиртов включают, но не ограничены ими, метанол, этанол, пропанол, бутанол и изо-бутанол. В определенных вариантах осуществления, R¹⁵ представляет собой CON(R⁷)(R⁸). В определенных вариантах осуществления, R¹⁵ представляет собой N(R⁷)(R⁸). В определенных вариантах осуществления, R¹⁵ представляет собой C₁-C₆алкилN(R⁷)(R⁸).

В определенных вариантах осуществления, R¹⁵ представляет собой метил или этил.

В вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, R¹⁶ представляет собой водород, галоген, CN, OH, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкилOC₁-C₆алкил, C₁-C₆алкилCOOH, COOH, C₃-C₆циклоалкил, C₁-C₆алкил, галогенC₁-C₆алкил, C₁-C₆алкилOH, CON(R⁷)(R⁸) и N(R⁷)(R⁸). В определенных вариантах осуществления, R¹⁶ представляет собой водород. В определенных вариантах осуществления, R¹⁶ представляет собой галоген. Подходящие галогены включают фтор, хлор, бром или йод. В определенных вариантах осуществления, R¹⁶ представляет собой CN. В определенных вариантах

осуществления, R^{16} представляет собой ОН.

В определенных вариантах осуществления, R^{16} представляет собой C_1 - C_6 алкокси. Подходящие алкокси включают, но не ограничены ими, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси и *n*-бутокси. В определенных вариантах осуществления, R^{16} представляет собой C_1 - C_6 алкилОС $_1$ - C_6 алкил. В определенных вариантах осуществления, R^{16} представляет собой СООН. В определенных вариантах осуществления, R^{16} представляет собой C_1 - C_6 алкилСООН. В определенных вариантах осуществления, R^{16} представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. В определенных вариантах осуществления, R^{16} представляет собой C_1 - C_6 алкил. Примеры C_1 - C_6 алкильных групп могут включать, но не ограничены ими, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, *n*-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, *n*-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-2-метилпропил и 1-этил-1-метилпропил. В определенных вариантах осуществления, R^{16} представляет собой галоген C_1 - C_6 алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают, но не ограничены ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 1,2-дифторэтил и 2,2-дифторэтил. В определенных вариантах осуществления, R^{16} представляет собой C_1 - C_6 алкилОН. Примеры подходящих спиртов включают, но не ограничены ими, метанол, этанол, пропанол, бутанол и изо-бутанол. В определенных вариантах осуществления, R^{16} представляет собой $CON(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^{16} представляет собой $N(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^{16} представляет собой C_1 - C_6 алкил $N(R^7)(R^8)$.

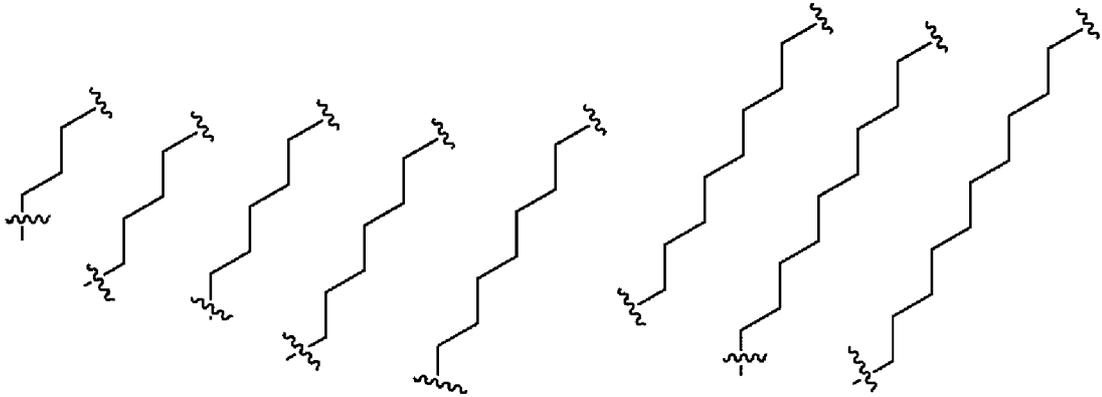
В вариантах осуществления соединений описанных в настоящем документе, *m* равен 0 или 1. В определенных вариантах осуществления, *m* равен 0. В определенных вариантах осуществления, *m* равен 1.

В вариантах осуществления соединений описанных в настоящем документе, *p* равен 0 или 1. В определенных вариантах осуществления, *p* равен 0. В определенных вариантах осуществления, *p* равен 1.

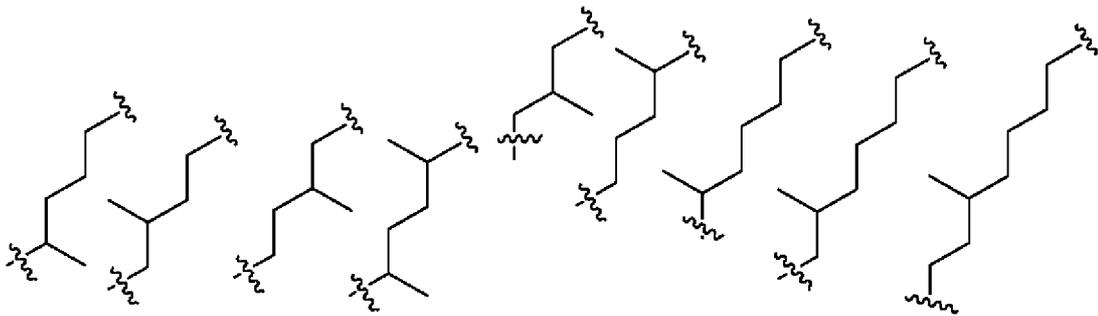
В вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, А представляет собой прямой или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный (C_3 - C_{10})алкилен, фенил(C_3 - C_{10})алкилен или циклоалкил(C_3 - C_{10})алкилен, содержащий по меньшей мере одну $-CH_2-$ группу, где одна или несколько дополнительных $-CH_2-$ групп в А необязательно и независимо замещены фрагментом, выбранным из группы, состоящей из О, S, NR, CONR, NRCO, SO_2 и SO_2NR и где один или несколько атомов водорода в А могут быть замещены группой, независимо выбранной из гидроксила, галогена и C_{1-3} галогеналкила. В определенных вариантах осуществления, А представляет собой прямой или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный (C_3 - C_{10})алкилен или циклоалкил(C_3 - C_{10})алкилен, где одна или несколько $-CH_2-$ групп в А необязательно и независимо

замещены фрагментом, выбранным из группы, состоящей из O, S и NH. В определенном варианте осуществления, А всегда будет иметь по меньшей мере одну $-CH_2-$ группу.

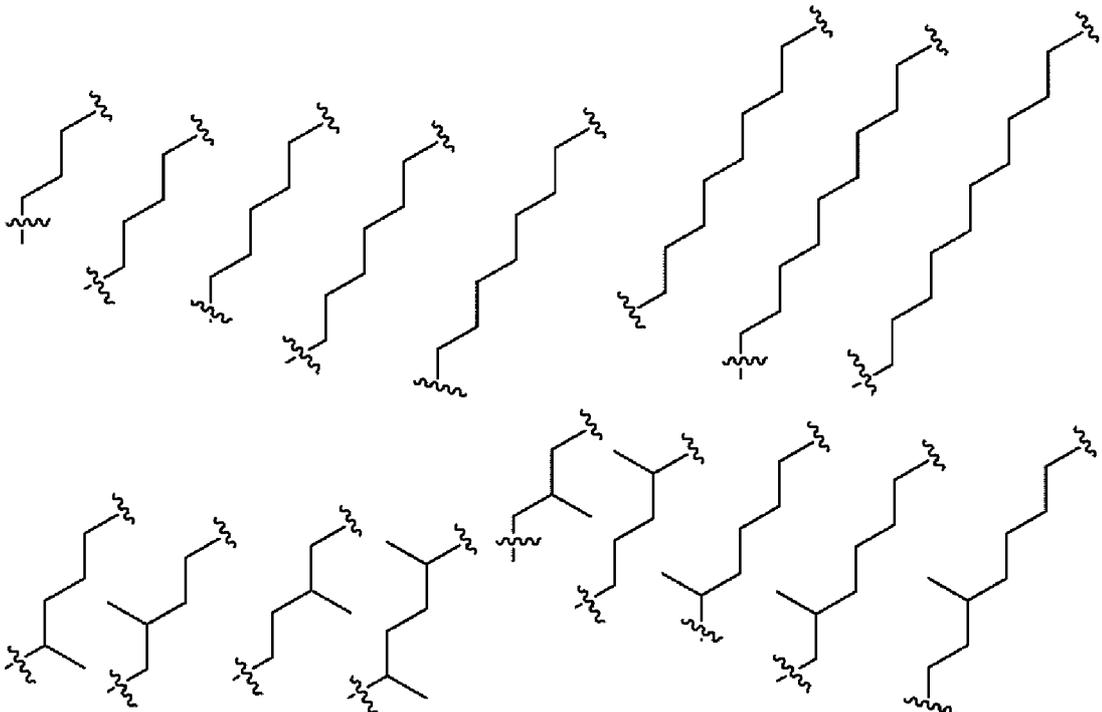
В определенных вариантах осуществления, А представляет собой прямой (C_3-C_{10})алкилен. Примеры прямых (C_3-C_{10})алкиленов включают,



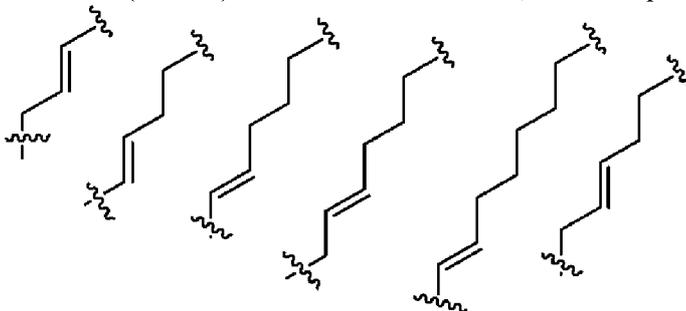
В определенных вариантах осуществления, А представляет собой разветвленный (C_3-C_{10})алкилен. Подходящие разветвленные (C_3-C_{10})алкилены включают, но не ограничены ими:



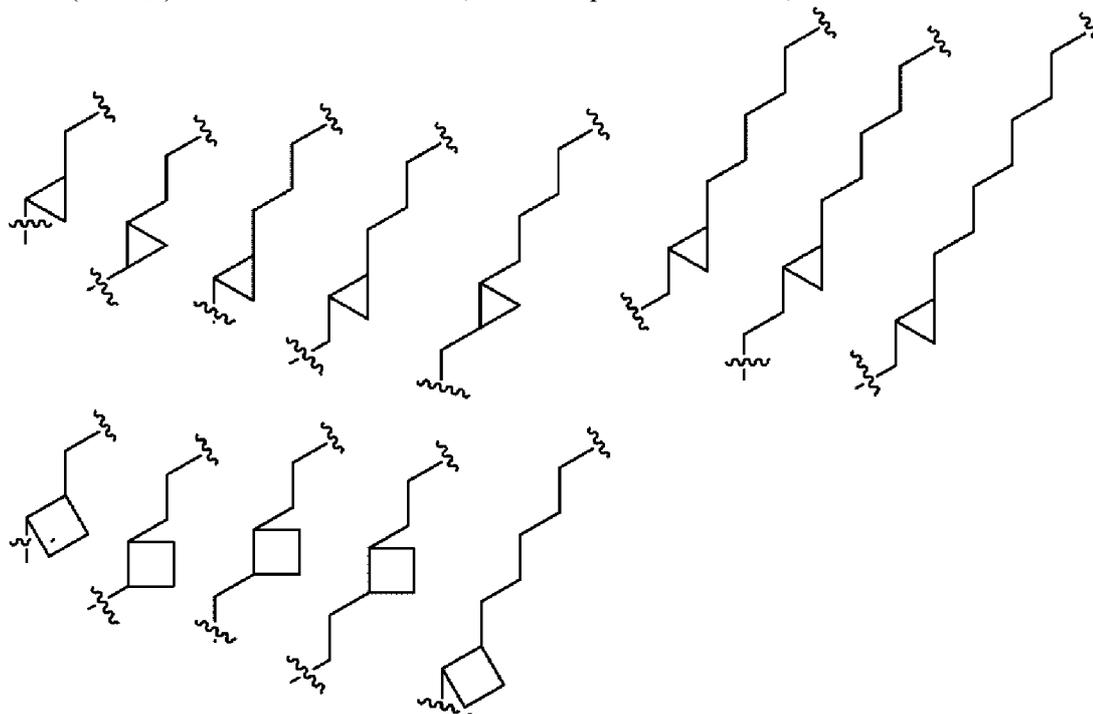
В определенных вариантах осуществления, А представляет собой насыщенный (C_3-C_{10})алкилен. Примеры включают



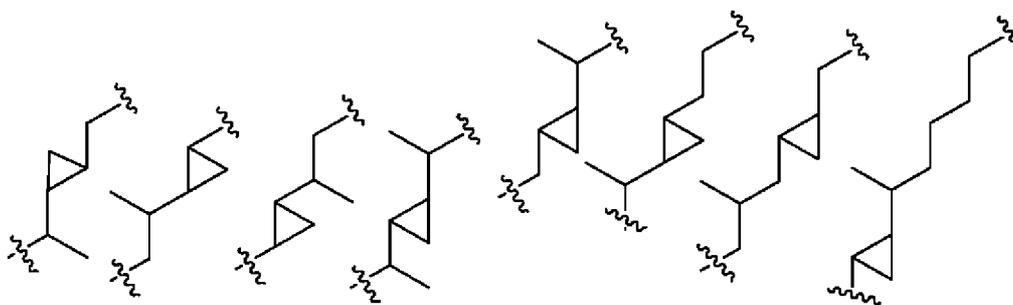
В определенных вариантах осуществления, А представляет собой ненасыщенный (C₃-C₁₀)алкилен. Подходящие ненасыщенные (C₃-C₁₀)алкилены включают любой из насыщенных (C₃-C₁₀)алкиленов, где атомы водорода удалены, и одна или несколько двойных или тройных связей существуют между соседними атомами углерода. Примеры ненасыщенных (C₃-C₁₀)алкиленов включают, но не ограничены ими,



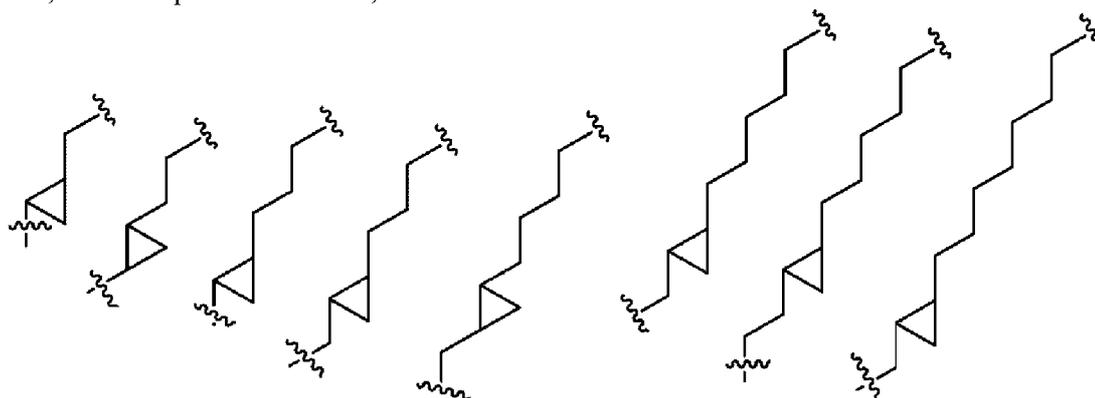
В других вариантах осуществления, А представляет собой прямой циклоалкил(C₃-C₁₀)алкилен. Подходящие прямые циклоалкил(C₃-C₁₀)алкилены включают циклоалкил(C₃-C₁₀)алкилен, где два углерода в цепи включены в (C₃-C₁₀)циклоалкил. Примеры прямых циклоалкил(C₃-C₁₀)алкиленов включают, но не ограничены ими,



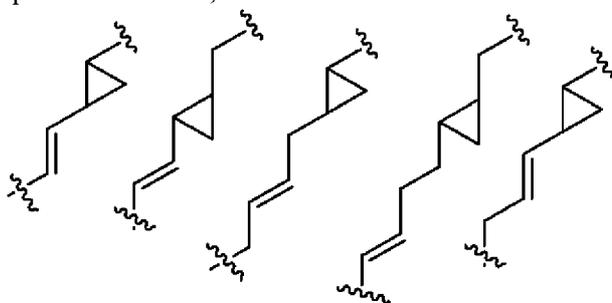
В определенных вариантах осуществления, А представляет собой разветвленный циклоалкил(C₃-C₁₀)алкилен. Подходящие разветвленные циклоалкил(C₃-C₁₀)алкилены включают разветвленный (C₃-C₁₀)алкилен, где два углерода в цепи включены в (C₃-C₁₀)циклоалкил. Примеры циклоалкил(C₃-C₁₀)алкиленов включают, но не ограничены ими,



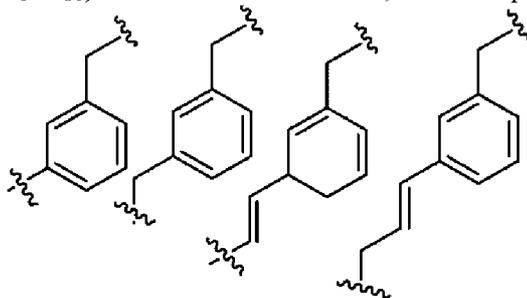
В определенных вариантах осуществления, А представляет собой насыщенный циклоалкил(C_3-C_{10})алкилен. Примеры насыщенных циклоалкил(C_3-C_{10})алкиленов включают, но не ограничены ими,



В определенных вариантах осуществления, А представляет собой ненасыщенный циклоалкил(C_3-C_{10})алкилен. Примеры ненасыщенных цикло(C_3-C_{10})алкиленов включают, но не ограничены ими,



В определенных вариантах осуществления, А представляет собой ненасыщенный или насыщенный фенил(C_3-C_{10})алкилен. Примеры ненасыщенных и насыщенных фенил(C_3-C_{10})алкиленов включают, но не ограничены ими,



В других вариантах осуществления, одна или несколько $-CH_2-$ групп в А необязательно и независимо замещены фрагментом, выбранным из группы, состоящей из

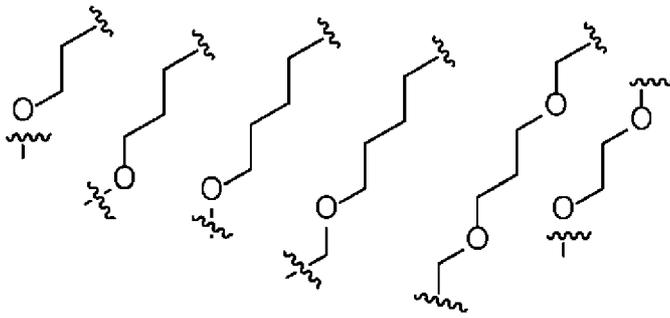
O, S, NR, CONR, NRCO, SO₂ и SO₂NR. В других вариантах осуществления, одна или несколько -CH₂- групп в А необязательно и независимо замещены фрагментом, выбранным из группы, состоящей из O, S и NH. В других вариантах осуществления, одна или несколько -CH₂- групп в А необязательно и независимо замещены O. В других вариантах осуществления, одна или несколько -CH₂- групп в А необязательно и независимо замещены S. В других вариантах осуществления, одна или несколько -CH₂- групп в А необязательно и независимо замещены NR. В других вариантах осуществления, одна или несколько -CH₂- групп в А необязательно и независимо замещены CONR. В других вариантах осуществления, одна или несколько -CH₂- групп в А необязательно и независимо замещены NRCO. В других вариантах осуществления, одна или несколько -CH₂- групп в А необязательно и независимо замещены SO₂. В других вариантах осуществления, одна или несколько -CH₂- групп в А необязательно и независимо замещены и SO₂NR. R будет более подробно описан ниже.

В вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, R представляет собой водород, C₁-C₆алкилCOOH, COOH, C₃-C₆циклоалкил, C₁-C₆алкил, галогенC₁-C₆алкил, C₁-C₆алкилOH, СОС₁-C₆алкил или COOC₁-C₆алкил. В определенных вариантах осуществления, R представляет собой водород, C₁-C₆алкилCOOH, COOH, C₃-C₆циклоалкил, C₁-C₆алкил, галогенC₁-C₆алкил или C₁-C₆алкилOH.

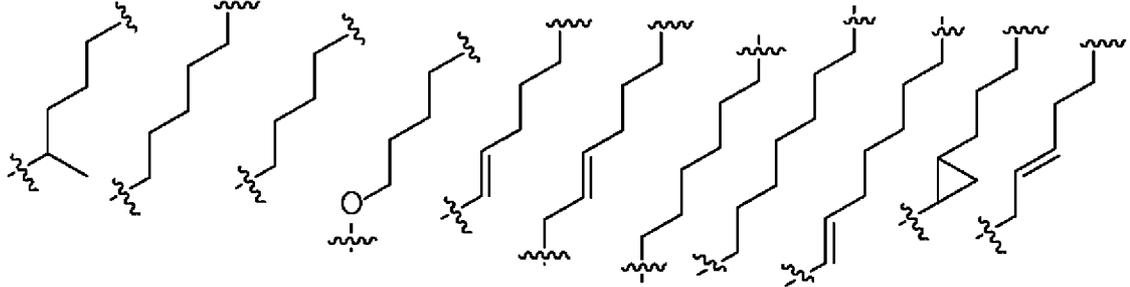
В определенных вариантах осуществления, R представляет собой водород. В определенных вариантах осуществления, R представляет собой C₁-C₆алкилCOOH. В определенных вариантах осуществления, R представляет собой COOH. В определенных вариантах осуществления, R представляет собой C₃-C₆циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. В определенных вариантах осуществления, R представляет собой C₁-C₆алкил. Примеры C₁-C₆алкильных групп могут включать, но не ограничены ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, н-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-2-метилпропил и 1-этил-1-метилпропил. В определенных вариантах осуществления, R представляет собой галогенC₁-C₆алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают, но не ограничены ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 1,2-дифторэтил и 2,2-дифторэтил. В определенных вариантах осуществления, R представляет собой C₁-C₆алкилOH. Примеры подходящих спиртов включают, но не ограничены ими, метанол, этанол, пропанол, бутанол и изо-бутанол.

В определенных вариантах осуществления, R представляет собой СОС₁-C₆алкил. Подходящие примеры включают, но не ограничены ими, СОСН₃. В определенных вариантах осуществления, R представляет собой COOC₁-C₆алкил. Подходящие примеры включают, но не ограничены ими, COOCН₃.

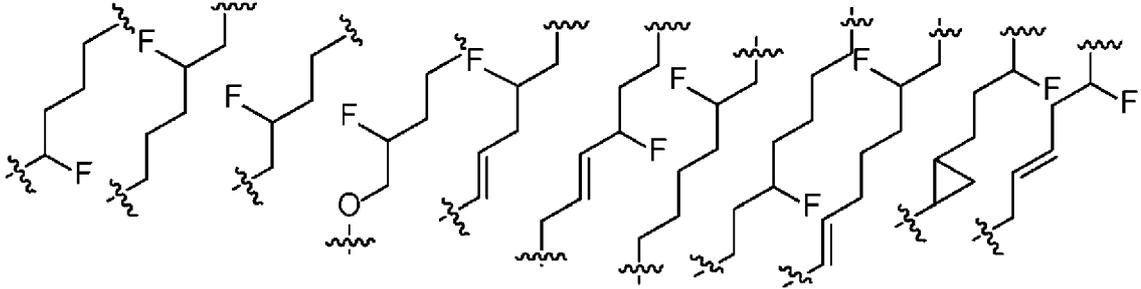
Примеры таких вариантов осуществления включают, но не ограничены ими,



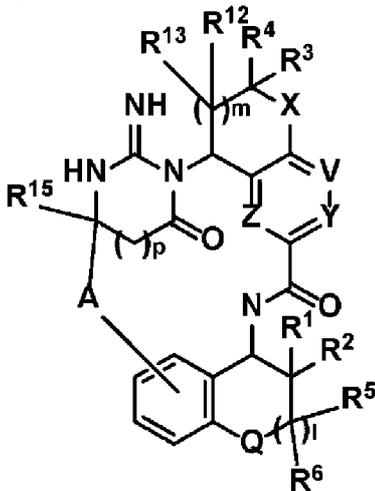
В определенных вариантах осуществления, А представляет собой



В определенных вариантах осуществления, один или несколько атомов водорода в А могут быть замещены группой, независимо выбранной из гидроксила, галогена и C₁₋₃ галогеналкила. Примеры подходящих галогенов включают хлор, бром, фтор и йод. В определенных вариантах осуществления, А представляет собой



Также в настоящем документе описаны соединения, имеющие структурную Формулу (III):



(III)

где, А представляет собой прямой или разветвленный, насыщенный или

ненасыщенный (C₃-C₁₀)алкилен, фенил(C₃-C₁₀)алкилен или циклоалкил(C₃-C₁₀)алкилен содержащий по меньшей мере одну -CH₂- группу, где одна или несколько дополнительных -CH₂- групп в А необязательно и независимо замещены фрагментом, выбранным из группы, состоящей из O, S, NR, CONR, NRCO, SO₂ и SO₂NR, и где один или несколько атомов водорода в А могут быть замещены группой, независимо выбранной из гидроксила, галогена и C₁₋₃ галогеналкила;

Q представляет собой C(R¹⁶)₂, O, S, SO, SO₂ или NH;

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

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

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

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

R представляет собой водород, C₁-C₆алкилCOOH, COOH, C₃-C₆циклоалкил, C₁-C₆алкил, галогенC₁-C₆алкил, C₁-C₆алкилOH, СОС₁-C₆алкил или COOC₁-C₆алкил;

R¹ представляет собой водород, галоген, CN, OH, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкилOC₁-C₆алкил, C₁-C₆алкилCOOH, COOH, оксо, COOC₁-C₆алкил, C₁-C₆алкилCOOC₁-C₆алкил, C₃-C₆циклоалкил, C₁-C₆алкилC₃-C₆циклоалкил, C₁-C₆алкил, -C₁-C₆алкилOгалогенC₁-C₆алкил, галогенC₁-C₆алкил, C₁-C₆алкилOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) или C₁-C₆алкилN(R⁷)(R⁸);

R² представляет собой водород, галоген, CN, OH, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкилOC₁-C₆алкил, C₁-C₆алкилCOOH, COOH, оксо, COOC₁-C₆алкил, C₁-C₆алкилCOOC₁-C₆алкил, C₃-C₆циклоалкил, C₁-C₆алкилC₃-C₆циклоалкил, C₁-C₆алкил, -C₁-C₆алкилOгалогенC₁-C₆алкил, галогенC₁-C₆алкил, C₁-C₆алкилOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) или C₁-C₆алкилN(R⁷)(R⁸);

R³ представляет собой водород, галоген, CN, OH, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкилOC₁-C₆алкил, C₁-C₆алкилCOOH, COOH, C₃-C₆циклоалкил, C₁-C₆алкил, галогенC₁-C₆алкил, C₁-C₆алкилOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸), C₁-C₆алкилN(R⁷)(R⁸), C₁-C₆алкил(OCH₂CH₂)_nN(R⁷)(R⁸) или C₁-C₆алкилOгалогенC₁-C₆алкил или взятый с R⁴ образует C₃-C₆циклоалкил или C₃-C₆гетероциклоалкил;

R⁴ представляет собой водород, галоген, CN, OH, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкилOC₁-C₆алкил, C₁-C₆алкилCOOH, COOH, C₃-C₆циклоалкил, C₁-C₆алкил, галогенC₁-C₆алкил, C₁-C₆алкилOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸), C₁-C₆алкилN(R⁷)(R⁸), C₁-C₆алкил(OCH₂CH₂)_nN(R⁷)(R⁸) или C₁-C₆алкилOгалогенC₁-C₆алкил или взятый с R³ образует C₃-C₆циклоалкил или C₃-C₆гетероциклоалкил;

R⁵ представляет собой водород, галоген, CN, OH, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкилOC₁-C₆алкил, C₁-C₆алкилCOOH, COOH, C₃-C₆циклоалкил, C₁-C₆алкил, галогенC₁-C₆алкил, C₁-C₆алкилOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) или C₁-C₆алкилN(R⁷)(R⁸);

R⁶ представляет собой водород, галоген, CN, OH, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкилOC₁-C₆алкил, C₁-C₆алкилCOOH, COOH, C₃-C₆циклоалкил, C₁-C₆алкил, галогенC₁-C₆алкил, C₁-C₆алкилOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) или C₁-C₆алкилN(R⁷)(R⁸);

R^7 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкилCOOH, COOH, C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_6 алкил, галоген C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилОН, СОС $_1$ - C_6 алкил или СООС $_1$ - C_6 алкил;

R^8 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкилCOOH, COOH, C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_6 алкил, галоген C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилОН, СОС $_1$ - C_6 алкил или СООС $_1$ - C_6 алкил;

R^9 представляет собой водород, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкилОС $_1$ - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилCOOH, COOH, C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_6 алкил, галоген C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилОН, CON(R^7)(R^8), N(R^7)(R^8) или C_1 - C_6 алкилN(R^7)(R^8);

R^{10} представляет собой водород, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкилОС $_1$ - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилCOOH, COOH, C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_6 алкил, галоген C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилОН, CON(R^7)(R^8), N(R^7)(R^8) или C_1 - C_6 алкилN(R^7)(R^8);

R^{11} представляет собой водород, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкилОС $_1$ - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилCOOH, COOH, C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_6 алкил, галоген C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилОН, CON(R^7)(R^8), N(R^7)(R^8) или C_1 - C_6 алкилN(R^7)(R^8);

R^{12} представляет собой водород, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкилОС $_1$ - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилCOOH, COOH, C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_6 алкил, галоген C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилОН, CON(R^7)(R^8), N(R^7)(R^8) или C_1 - C_6 алкилN(R^7)(R^8);

R^{13} представляет собой водород, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкилОС $_1$ - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилCOOH, COOH, C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_6 алкил, галоген C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилОН, CON(R^7)(R^8), N(R^7)(R^8) или C_1 - C_6 алкилN(R^7)(R^8);

каждый случай R^{14} независимо выбран из группы, состоящей из водород, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкилОС $_1$ - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилCOOH, COOH, C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_6 алкил, галоген C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилОН, CON(R^7)(R^8), N(R^7)(R^8) и C_1 - C_6 алкилN(R^7)(R^8);

R^{15} представляет собой водород, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкилОС $_1$ - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилCOOH, COOH, C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_6 алкил, галоген C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилОН, CON(R^7)(R^8), N(R^7)(R^8) или C_1 - C_6 алкилN(R^7)(R^8);

каждый случай R^{16} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, CN, OH, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкилОС $_1$ - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкилCOOH, COOH, C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 алкила, галоген C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкилОН, CON(R^7)(R^8), N(R^7)(R^8) и C_1 - C_6 алкилN(R^7)(R^8);

l равен 0 или 1;

m равен 0 или 1;

n равен 1, 2, 3 или 4; и

r равен 0 или 1.

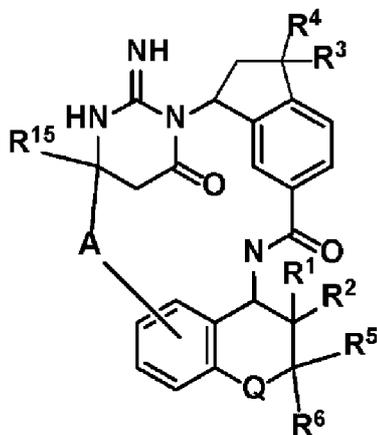
В вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, Q представляет собой $C(R^{16})_2$, O, S, SO, SO₂ или NH. В определенных вариантах осуществления, Q представляет собой $C(R^{16})_2$, где R^{16} более подробно обсуждается ниже. В определенных вариантах осуществления, Q представляет собой CH₂, CH(CH₃), C(CH₃)₂, O, CH(OCH₃), SO₂ или CF₂. В других вариантах осуществления, Q представляет собой CH₂, O, S, SO, SO₂ или NH. В определенных вариантах осуществления, Q представляет собой CH₂. В

представляет собой CR^{10} и Y представляет собой CR^9 .

В определенных вариантах осуществления, X представляет собой O, Y и V каждый представляет собой CH и Z представляет собой N. В определенных вариантах осуществления, X представляет собой O, Y и Z каждый представляет собой CH и V представляет собой N. В определенных вариантах осуществления, X представляет собой O и V, Y и Z все одновременно представляют собой CH.

В определенных вариантах осуществления, X представляет собой связь, Y и V каждый представляет собой CH и Z представляет собой N. В определенных вариантах осуществления, X представляет собой связь, Y и Z каждый представляет собой CH и V представляет собой N. В определенных вариантах осуществления, X представляет собой связь и V, Y и Z все одновременно представляют собой CH.

Также в настоящем документе описаны соединения Формулы III, представленные структурной Формулой (IIIА):

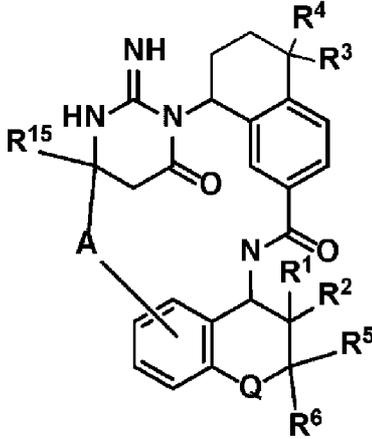


(IIIА)

где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{15} , A и Q такие, как описаны в настоящем документе. Вариант осуществления настоящего изобретения реализуется, когда R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{15} , A и Q такие, как описаны в Формуле III. Другой вариант осуществления Формулы IIIА реализуется, когда R^3 и R^4 оба представляют собой водород, метил, этил или галоген. Другой вариант осуществления Формулы IIIА реализуется, когда R^3 и R^4 оба представляют собой галоген, выбранный из хлора и фтора. Другой вариант осуществления Формулы IIIА реализуется, когда Q представляет собой CH_2 , $CH(CH_3)$, $C(CH_3)_2$, O, $CH(OCH_3)$, SO_2 или CF_2 . В других вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, Q в Формуле IIIА представляет собой O или SO_2 . В еще одних вариантах осуществления описанных в настоящем документе, Q в Формуле IIIА представляет собой O или CH_2 . Другой вариант осуществления Формулы IIIА реализуется, когда A представляет собой прямой или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный (C_3 - C_{10})алкилен содержащий по меньшей мере одну $-CH_2-$ группу, где одна или несколько дополнительных $-CH_2-$ групп в A необязательно и независимо замещены фрагментом, выбранным из группы, состоящей из O, S, NR, CONR, NRCO, SO_2 и SO_2NR и где один или несколько атомов водорода в A могут быть замещены группой, независимо выбранной из

гидроксила, галогена и C_{1-3} галогеналкила.

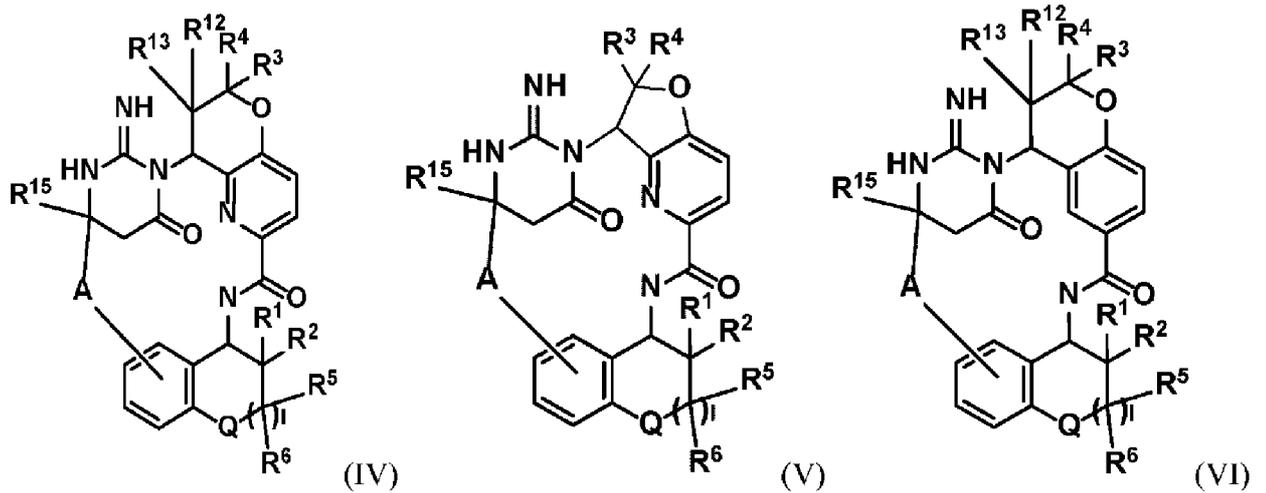
Также в настоящем документе описаны соединения Формулы III, представленные структурной Формулой (IIIВ):



(IIIВ)

где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{15} , А и Q, такие, как описаны в настоящем документе. Вариант осуществления настоящего изобретения реализуется, когда R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{15} , А и Q такие, как описаны в Формуле III. Другой вариант осуществления Формулы IIIВ реализуется, когда R^3 и R^4 оба представляют собой водород, метил, этил или галоген. Другой вариант осуществления Формулы IIIВ реализуется, когда R^3 и R^4 оба представляют собой галоген, выбранный из хлора и фтора. Другой вариант осуществления Формулы IIIВ реализуется, когда Q представляет собой CH_2 , $CH(CH_3)$, $C(CH_3)_2$, O, $CH(OCH_3)$, SO_2 или CF_2 . В других вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, Q в Формуле IIIВ представляет собой O или SO_2 . В еще одних вариантах осуществления описанных в настоящем документе, Q в Формуле IIIВ представляет собой O или CH_2 . Другой вариант осуществления Формулы IIIВ реализуется, когда А представляет собой прямой или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный (C_3 - C_{10})алкилен содержащий по меньшей мере одну $-CH_2-$ группу, где одна или несколько дополнительных $-CH_2-$ групп в А необязательно и независимо замещены фрагментом, выбранным из группы, состоящей из O, S, NR, CONR, NRCO, SO_2 и SO_2NR и где один или несколько атомов водорода в А могут быть замещены группой, независимо выбранной из гидроксила, галогена и C_{1-3} галогеналкила.

Определенные варианты осуществления представлены Формулами IV - VI:



В вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, R^1 представляет собой водород, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкилОС $_1$ - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилСООН, СООН, оксо, $COOC_1$ - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкил $COOC_1$ - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_6 алкил C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_6 алкил, $-C_1$ - C_6 алкилОгалоген C_1 - C_6 алкил, галоген C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилОН, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ или C_1 - C_6 алкил $N(R^7)(R^8)$.

В определенных вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, R^1 представляет собой водород.

В определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой галоген. Примеры подходящих галогенов включают хлор, бром, фтор и йод.

В определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой CN.

В определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой OH.

В определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкокси. Подходящие алкокси включают, но не ограничены ими, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси и *n*-бутокси.

В определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкилОС $_1$ - C_6 алкил.

В определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкилСООН.

В определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой СООН.

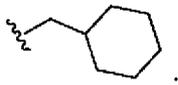
В определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой оксогруппу.

В определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой $COOC_1$ - C_6 алкил.

В определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил $COOC_1$ - C_6 алкил.

В определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

В определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил C_3 - C_6 циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не ограничены ими



В определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил. Примеры C_1 - C_6 алкильных групп могут включать, но не ограничены ими, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, *n*-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, *n*-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-2-метилпропил и 1-этил-1-метилпропил.

В определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкилОгалоген C_1 - C_6 алкил. Подходящие примеры C_1 - C_6 алкилОгалоген C_1 - C_6 алкилов

включают, но не ограничены ими,

В определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой галоген C_1 - C_6 алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают, но не ограничены ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 1,2-дифторэтил и 2,2-дифторэтил.

В определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкилОН. Подходящие спирты включают, но не ограничены ими, метанол, этанол, пропанол, бутанол и изо-бутанол.

В определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой $CON(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой $N(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил $N(R^7)(R^8)$, где R^7 и R^8 более подробно будут описаны ниже.

В определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой водород, бром, фтор, хлор, метил, ОН, галоген, CN оксо, метоксиметил, $COOCH_2CH_3$ или трифторметил.

В вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, R^2 представляет собой водород, галоген, CN, ОН, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкилО C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилCOOH, COOH, оксо, $COOC_1$ - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилCOO C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_6 алкил C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_6 алкил, $-C_1$ - C_6 алкилОгалоген C_1 - C_6 алкил, галоген C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилОН, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ или C_1 - C_6 алкил $N(R^7)(R^8)$.

В определенных вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, R^2 представляет собой водород.

В определенных вариантах осуществления, R^2 представляет собой галоген. Примеры подходящих галогенов включают хлор, бром, фтор и йод.

В определенных вариантах осуществления, R^2 представляет собой CN.

В определенных вариантах осуществления, R^2 представляет собой ОН.

В определенных вариантах осуществления, R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкокси. Подходящие алкокси включают, но не ограничены ими, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси и *n*-бутокси.

В определенных вариантах осуществления, R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкилОС $_1$ - C_6 алкил.

В определенных вариантах осуществления, R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкилСООН.

В определенных вариантах осуществления, R^2 представляет собой СООН.

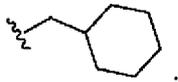
В определенных вариантах осуществления, R^2 представляет собой оксогруппу.

В определенных вариантах осуществления, R^2 представляет собой $COOC_1$ - C_6 алкил.

В определенных вариантах осуществления, R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкил $COOC_1$ - C_6 алкил.

В определенных вариантах осуществления, R^2 представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

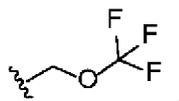
В определенных вариантах осуществления, R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкил C_3 - C_6 циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не ограничены ими



В определенных вариантах осуществления, R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкил. Примеры C_1 - C_6 алкильных групп могут включать, но не ограничены ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, н-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-2-метилпропил и 1-этил-1-метилпропил.

В определенных вариантах осуществления, R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкилОгалоген C_1 - C_6 алкил. Подходящие примеры C_1 - C_6 алкилОгалоген C_1 - C_6 алкилов

включают, но не ограничены ими,



В определенных вариантах осуществления, R^2 представляет собой галоген C_1 - C_6 алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают, но не ограничены ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 1,2-дифторэтил и 2,2-дифторэтил.

В определенных вариантах осуществления, R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкилОН. Подходящие спирты включают, но не ограничены ими, метанол, этанол, пропанол, бутанол и изо-бутанол.

В определенных вариантах осуществления, R^2 представляет собой $CON(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой $N(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкил $N(R^7)(R^8)$, где R^7 и R^8 более подробно будут описаны ниже.

В определенных вариантах осуществления, R^2 представляет собой водород, бром, фтор, хлор, метил, ОН, галоген, CN оксо, метоксиметил, $COOCH_2CH_3$ или трифторметил.

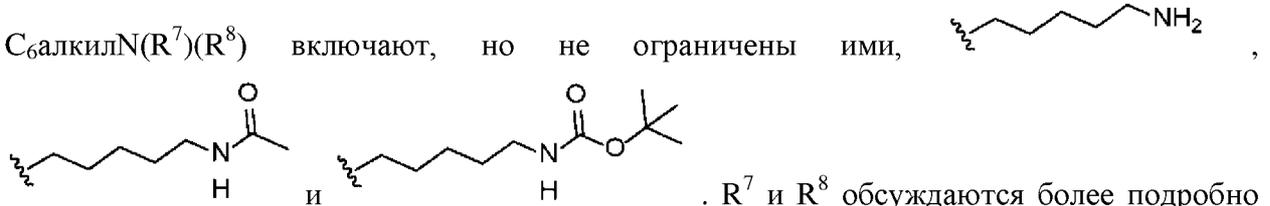
В определенных вариантах осуществления, R^1 и R^2 оба представляют собой водород. В определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой OH и R^2 представляет собой водород.

В вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, R^3 представляет собой водород, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкилОС $_1$ - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилСООН, СООН, C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_6 алкил, галоген C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилОН, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$, C_1 - C_6 алкил $N(R^7)(R^8)$, C_1 - C_6 алкил $(OCH_2CH_2)_nN(R^7)(R^8)$ или C_1 - C_6 алкилОгалоген C_1 - C_6 алкил или взятый с R^4 образует C_3 - C_6 циклоалкил или C_3 - C_6 гетероциклоалкил.

В определенных вариантах осуществления соединений описанных в настоящем документе, R^3 представляет собой водород, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкилОС $_1$ - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилСООН, СООН, C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_6 алкил, галоген C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилОН, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ или C_1 - C_6 алкил $N(R^7)(R^8)$ или взятый с R^4 образует C_3 - C_6 циклоалкил или C_3 - C_6 гетероциклоалкил. В определенных вариантах осуществления, R^3 представляет собой водород. В определенных вариантах осуществления, R^3 представляет собой галоген. Подходящие галогены включают фтор, хлор, бром и йод. В определенных вариантах осуществления, R^3 представляет собой CN. В определенных вариантах осуществления, R^3 представляет собой OH.

В определенных вариантах осуществления, R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкокси. Подходящие алкокси включают, но не ограничены ими, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси и *n*-бутокси. В определенных вариантах осуществления, R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкилОС $_1$ - C_6 алкил. В определенных вариантах осуществления, R^3 представляет собой СООН. В определенных вариантах осуществления, R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкилСООН. В определенных вариантах осуществления, R^3 представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. В определенных вариантах осуществления, R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил. Примеры C_1 - C_6 алкильных групп могут включать, но не ограничены ими, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, *n*-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, *n*-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-2-метилпропил и 1-этил-1-метилпропил. В определенных вариантах осуществления, R^3 представляет собой галоген C_1 - C_6 алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают, но не ограничены ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 1,2-дифторэтил и 2,2-дифторэтил. В определенных вариантах осуществления, R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкилОН. Примеры подходящих спиртов включают, но не ограничены ими,

метанол, этанол, пропанол, бутанол и изо-бутанол. В определенных вариантах осуществления, R^3 представляет собой $CON(R^7)(R^8)$. Подходящие примеры $N(R^7)(R^8)$ включают, но не ограничены ими, $CONH_2$ и $CON(CH_3)_2$. В определенных вариантах осуществления, R^3 представляет собой $N(R^7)(R^8)$. Подходящие примеры $N(R^7)(R^8)$ включают, но не ограничены ими, NH_2 и $N(CH_3)_2$. В определенных вариантах осуществления, R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил $N(R^7)(R^8)$. Подходящие примеры C_1 - C_6 алкил $N(R^7)(R^8)$ включают, но не ограничены ими,

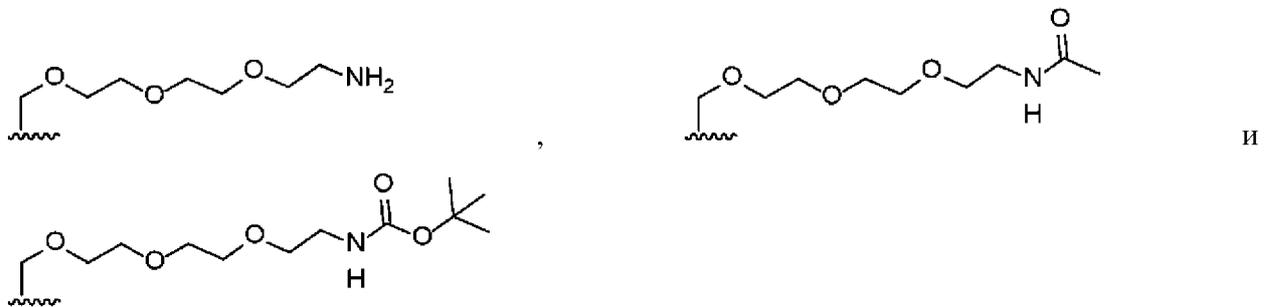


ниже.

В определенных вариантах осуществления, R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкилОгалоген C_1 - C_6 алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают, но не



В определенных вариантах осуществления, R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил $(OCH_2CH_2)_nN(R^7)(R^8)$. R^7 , R^8 и n обсуждаются подробно ниже. Подходящие примеры C_1 - C_6 алкил $(OCH_2CH_2)_nN(R^7)(R^8)$ включают, но не ограничены ими,

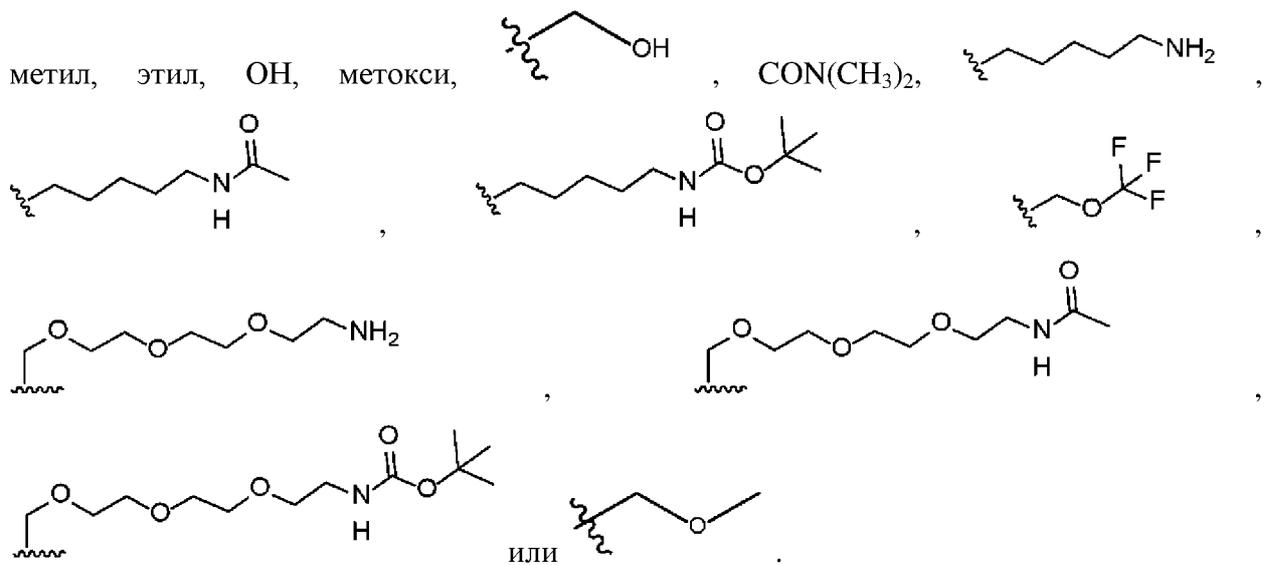


Что касается соединений описанных в настоящем документе, n равен 1, 2, 3 или 4. В определенных вариантах осуществления, n равен 1. В определенных вариантах осуществления, n равен 2. В определенных вариантах осуществления, n равен 3. В определенных вариантах осуществления, n равен 4.

В определенных вариантах осуществления, R^3 взят с R^4 и образует C_3 - C_6 циклоалкил или C_3 - C_6 гетероциклоалкил. В определенных вариантах осуществления, R^3 взят с R^4 и образует C_3 - C_6 циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. В определенных вариантах осуществления, R^3 взят с R^4 и образует C_3 - C_6 гетероциклоалкил. Подходящие примеры гетероциклоалкилов включают, но не ограничены ими, пиперидил, оксетанил, пирролил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиазолидинил, 1,4-диоксанил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, *бета* лактам, *гамма* лактам, *дельта*

лактам, *бета* лактон, *гамма* лактон, *дельта* лактон и пирролидинон и их оксиды.

В определенных вариантах осуществления, R^3 представляет собой водород, фтор,



В определенных вариантах осуществления, R^3 представляет собой водород, метил,



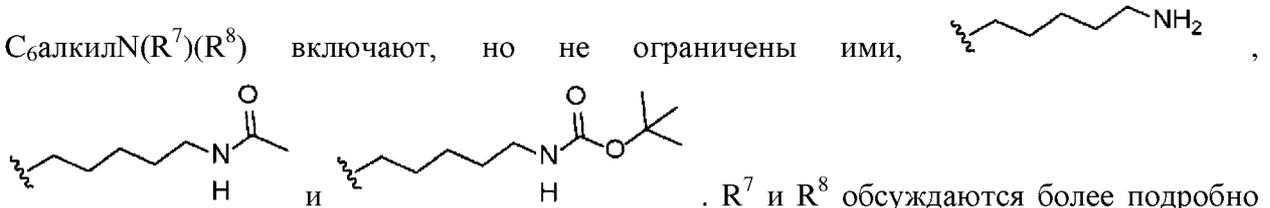
В определенных вариантах осуществления, R^3 взят с R^4 с образованием оксетанила.

В определенных вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, R^4 представляет собой водород, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкилОС $_1$ - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилСООН, СООН, C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_6 алкил, галоген C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилОН, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$, C_1 - C_6 алкил $N(R^7)(R^8)$, C_1 - C_6 алкил $(OCH_2CH_2)_nN(R^7)(R^8)$ или C_1 - C_6 алкилОгалоген C_1 - C_6 алкил, или взятый с R^3 образует C_3 - C_6 циклоалкил или C_3 - C_6 гетероциклоалкил. В определенных вариантах осуществления соединений описанных в настоящем документе, R^4 представляет собой водород, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкилОС $_1$ - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилСООН, СООН, C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_6 алкил, галоген C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилОН, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ или C_1 - C_6 алкил $N(R^7)(R^8)$, или взятый с R^3 образует C_3 - C_6 циклоалкил или C_3 - C_6 гетероциклоалкил. В определенных вариантах осуществления, R^4 представляет собой водород. В определенных вариантах осуществления, R^4 представляет собой галоген. Подходящие галогены включают фтор, хлор, бром или йод. В определенных вариантах осуществления, R^4 представляет собой CN. В определенных вариантах осуществления, R^4 представляет собой OH.

В определенных вариантах осуществления, R^4 представляет собой C_1 - C_6 алкокси.

Подходящие алкокси включают, но не ограничены ими, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси и *n*-бутокси. В определенных вариантах осуществления, R^4 представляет собой C_1 - C_6 алкилОС $_1$ - C_6 алкил. В определенных вариантах осуществления, R^4 представляет собой СООН. В определенных вариантах осуществления, R^4 представляет собой C_1 - C_6 алкилСООН. В определенных вариантах осуществления, R^4 представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не

ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. В определенных вариантах осуществления, R^4 представляет собой C_1 - C_6 алкил. Примеры C_1 - C_6 алкильных групп могут включать, но не ограничены ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, н-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-2-метилпропил и 1-этил-1-метилпропил. В определенных вариантах осуществления, R^4 представляет собой галоген C_1 - C_6 алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают, но не ограничены ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 1,2-дифторэтил и 2,2-дифторэтил. В определенных вариантах осуществления, R^4 представляет собой C_1 - C_6 алкилОН. Примеры подходящих спиртов включают, но не ограничены ими, метанол, этанол, пропанол, бутанол и изо-бутанол. В определенных вариантах осуществления, R^4 представляет собой $CON(R^7)(R^8)$. Подходящие примеры $N(R^7)(R^8)$ включают, но не ограничены ими, $CONH_2$ и $CON(CH_3)_2$. В определенных вариантах осуществления, R^4 представляет собой $N(R^7)(R^8)$. Подходящие примеры $N(R^7)(R^8)$ включают, но не ограничены ими, NH_2 и $N(CH_3)_2$. В определенных вариантах осуществления, R^4 представляет собой C_1 - C_6 алкил $N(R^7)(R^8)$. Подходящие примеры C_1 - C_6 алкил $N(R^7)(R^8)$ включают, но не ограничены ими,

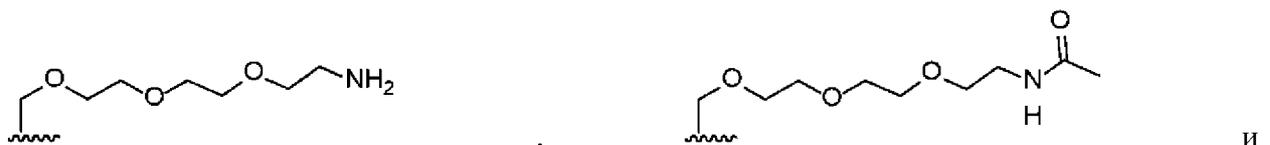


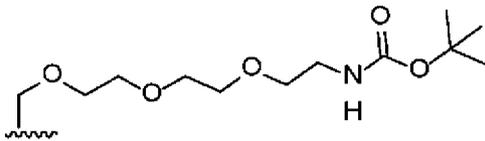
ниже.

В определенных вариантах осуществления, R^4 представляет собой C_1 - C_6 алкилОгалоген C_1 - C_6 алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают, но не

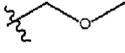


В определенных вариантах осуществления, R^4 представляет собой C_1 - C_6 алкил $(OCH_2CH_2)_nN(R^7)(R^8)$. R^7 , R^8 обсуждаются подробно ниже и n обсуждается выше. Подходящие примеры C_1 - C_6 алкил $(OCH_2CH_2)_nN(R^7)(R^8)$ включают, но не ограничены ими,





В определенных вариантах осуществления, R^4 взят с R^3 и образует C_3 - C_6 циклоалкил или C_3 - C_6 гетероциклоалкил. В определенных вариантах осуществления, R^4 взят с R^3 и образует C_3 - C_6 циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. В определенных вариантах осуществления, R^4 взят с R^3 и образует C_3 - C_6 гетероциклоалкил. Подходящие примеры гетероциклоалкилов включают, но не ограничены ими, пиперидил, оксетанил, пирролил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиазолидинил, 1,4-диоксанил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, *бета* лактам, *гамма* лактам, *дельта* лактам, *бета* лактон, *гамма* лактон, *дельта* лактон и пирролидинон и их оксиды.

В определенных вариантах осуществления, R^4 представляет собой водород или метил. В определенных вариантах осуществления, R^4 представляет собой водород, метил, этил или . В определенных вариантах осуществления, R^4 взят с R^3 с образованием оксетанила. В определенных вариантах осуществления, R^3 и R^4 оба представляют собой водород, метил или этил.

В определенных вариантах осуществления, R^3 представляет собой водород и R^4 представляет собой водород.

В вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, R^5 представляет собой водород, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкилОС $_1$ - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилСООН, СООН, оксо, СООС $_1$ - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилСООС $_1$ - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_6 алкилС $_3$ - C_6 циклоалкил, C_1 - C_6 алкил, - C_1 - C_6 алкилОгалогенС $_1$ - C_6 алкил, галогенС $_1$ - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилОН, CON(R^7)(R^8), N(R^7)(R^8) или C_1 - C_6 алкилN(R^7)(R^8).

В определенных вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, R^5 представляет собой водород.

В определенных вариантах осуществления, R^5 представляет собой галоген. Примеры подходящих галогенов включают хлор, бром, фтор и йод.

В определенных вариантах осуществления, R^5 представляет собой CN.

В определенных вариантах осуществления, R^5 представляет собой OH.

В определенных вариантах осуществления, R^5 представляет собой C_1 - C_6 алкокси. Подходящие алкокси включают, но не ограничены ими, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси и *n*-бутокси.

В определенных вариантах осуществления, R^5 представляет собой C_1 - C_6 алкилОС $_1$ - C_6 алкил.

В определенных вариантах осуществления, R^5 представляет собой C_1 - C_6 алкилСООН.

В определенных вариантах осуществления, R^5 представляет собой СООН.

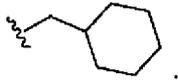
В определенных вариантах осуществления, R^5 представляет собой оксогруппу.

В определенных вариантах осуществления, R^5 представляет собой $COOC_1-C_6$ алкил.

В определенных вариантах осуществления, R^5 представляет собой C_1-C_6 алкил $COOC_1-C_6$ алкил.

В определенных вариантах осуществления, R^5 представляет собой C_3-C_6 циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

В определенных вариантах осуществления, R^5 представляет собой C_1-C_6 алкил C_3-C_6 циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не ограничены ими



В определенных вариантах осуществления, R^5 представляет собой C_1-C_6 алкил. Примеры C_1-C_6 алкильных групп могут включать, но не ограничены ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, н-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-2-метилпропил и 1-этил-1-метилпропил. В определенных вариантах осуществления, R^5 представляет собой метил.

В определенных вариантах осуществления, R^5 представляет собой C_1-C_6 алкилОгалоген C_1-C_6 алкил. Подходящие примеры C_1-C_6 алкилОгалоген C_1-C_6 алкилов



В определенных вариантах осуществления, R^5 представляет собой галоген C_1-C_6 алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают, но не ограничены ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 1,2-дифторэтил и 2,2-дифторэтил.

В определенных вариантах осуществления, R^5 представляет собой C_1-C_6 алкилОН. Подходящие спирты включают, но не ограничены ими, метанол, этанол, пропанол, бутанол и изо-бутанол.

В определенных вариантах осуществления, R^5 представляет собой $CON(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой $N(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^5 представляет собой C_1-C_6 алкил $N(R^7)(R^8)$, где R^7 и R^8 более подробно будут описаны ниже.

В определенных вариантах осуществления, R^5 представляет собой водород, метил, этил или *m*-бутил.

В вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, R^6 представляет собой водород, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилOC $_1-C_6$ алкил, C_1-C_6 алкилCOOH, COOH, оксо, $COOC_1-C_6$ алкил, C_1-C_6 алкил $COOC_1-C_6$ алкил, C_3-C_6 циклоалкил, C_1-C_6 алкил C_3-C_6 циклоалкил, C_1-C_6 алкил, $-C_1-C_6$ алкилОгалоген C_1-C_6 алкил,

галогенC₁-C₆алкил, C₁-C₆алкилОН, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) или C₁-C₆алкилN(R⁷)(R⁸).

В определенных вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, R⁶ представляет собой водород.

В определенных вариантах осуществления, R⁶ представляет собой галоген. Примеры подходящих галогенов включают хлор, бром, фтор и йод.

В определенных вариантах осуществления, R⁶ представляет собой CN.

В определенных вариантах осуществления, R⁶ представляет собой OH.

В определенных вариантах осуществления, R⁶ представляет собой C₁-C₆алкокси. Подходящие алкокси включают, но не ограничены ими, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси и *n*-бутокси.

В определенных вариантах осуществления, R⁶ представляет собой C₁-C₆алкилOC₁-C₆алкил.

В определенных вариантах осуществления, R⁶ представляет собой C₁-C₆алкилCOOH.

В определенных вариантах осуществления, R⁶ представляет собой COOH.

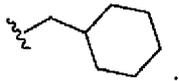
В определенных вариантах осуществления, R⁶ представляет собой оксогруппу.

В определенных вариантах осуществления, R⁶ представляет собой COOC₁-C₆алкил.

В определенных вариантах осуществления, R⁶ представляет собой C₁-C₆алкилCOOC₁-C₆алкил.

В определенных вариантах осуществления, R⁶ представляет собой C₃-C₆циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

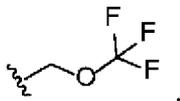
В определенных вариантах осуществления, R⁶ представляет собой C₁-C₆алкилC₃-C₆циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не ограничены ими



В определенных вариантах осуществления, R⁶ представляет собой C₁-C₆алкил. Примеры C₁-C₆алкильных групп могут включать, но не ограничены ими, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, *n*-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, *n*-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-2-метилпропил и 1-этил-1-метилпропил. В определенных вариантах осуществления, R⁶ представляет собой метил.

В определенных вариантах осуществления, R⁶ представляет собой C₁-C₆алкилOгалогенC₁-C₆алкил. Подходящие примеры C₁-C₆алкилOгалогенC₁-C₆алкилов

включают, но не ограничены ими,



В определенных вариантах осуществления, R⁶ представляет собой галогенC₁-

С₆алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают, но не ограничены ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 1,2-дифторэтил и 2,2-дифторэтил.

В определенных вариантах осуществления, R⁶ представляет собой С₁-С₆алкилОН. Подходящие спирты включают, но не ограничены ими, метанол, этанол, пропанол, бутанол и изо-бутанол.

В определенных вариантах осуществления, R⁶ представляет собой CON(R⁷)(R⁸). В определенных вариантах осуществления, R¹ представляет собой N(R⁷)(R⁸). В определенных вариантах осуществления, R⁶ представляет собой С₁-С₆алкилN(R⁷)(R⁸), где R⁷ и R⁸ более подробно будут описаны ниже.

В определенных вариантах осуществления, R⁶ представляет собой водород, метил, этил или *m*-бутил.

В вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, R⁷ представляет собой водород, С₁-С₆алкилСООН, СООН, С₃-С₆циклоалкил, С₁-С₆алкил, галогенС₁-С₆алкил, С₁-С₆алкилОН, СОС₁-С₆алкил или СООС₁-С₆алкил. В определенных вариантах осуществления, R⁷ представляет собой водород, С₁-С₆алкилСООН, СООН, С₃-С₆циклоалкил, С₁-С₆алкил, галогенС₁-С₆алкил или С₁-С₆алкилОН.

В определенных вариантах осуществления, R⁷ представляет собой водород. В определенных вариантах осуществления, R⁷ представляет собой С₁-С₆алкилСООН. В определенных вариантах осуществления, R⁷ представляет собой СООН. В определенных вариантах осуществления, R⁷ представляет собой С₃-С₆циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. В определенных вариантах осуществления, R⁷ представляет собой С₁-С₆алкил. Примеры С₁-С₆алкильных групп могут включать, но не ограничены ими, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, *n*-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, *n*-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-2-метилпропил и 1-этил-1-метилпропил. В определенных вариантах осуществления, R⁷ представляет собой галогенС₁-С₆алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают, но не ограничены ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 1,2-дифторэтил и 2,2-дифторэтил. В определенных вариантах осуществления, R⁷ представляет собой С₁-С₆алкилОН. Примеры подходящих спиртов включают, но не ограничены ими, метанол, этанол, пропанол, бутанол и изо-бутанол.

В определенных вариантах осуществления, R⁷ представляет собой СОС₁-С₆алкил. Подходящие примеры включают, но не ограничены ими, СОСН₃. В определенных вариантах осуществления, R⁷ представляет собой СООС₁-С₆алкил. Подходящие примеры включают, но не ограничены ими, СООСН₃.

В вариантах осуществления описанных в настоящем документе, R⁸ представляет собой водород, С₁-С₆алкилСООН, СООН, С₃-С₆циклоалкил, С₁-С₆алкил, галогенС₁-С₆алкил, С₁-С₆алкилОН, СОС₁-С₆алкил или СООС₁-С₆алкил. В определенных вариантах

осуществления, R^8 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкилCOOH, COOH, C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_6 алкил, галоген C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 алкилОН.

В определенных вариантах осуществления, R^8 представляет собой водород. В определенных вариантах осуществления, R^8 представляет собой C_1 - C_6 алкилCOOH. В определенных вариантах осуществления, R^8 представляет собой COOH. В определенных вариантах осуществления, R^8 представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. В определенных вариантах осуществления, R^8 представляет собой C_1 - C_6 алкил. Примеры C_1 - C_6 алкильных групп могут включать, но не ограничены ими, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, *n*-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, *n*-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-2-метилпропил и 1-этил-1-метилпропил. В определенных вариантах осуществления, R^8 представляет собой галоген C_1 - C_6 алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают, но не ограничены ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 1,2-дифторэтил и 2,2-дифторэтил. В определенных вариантах осуществления, R^8 представляет собой C_1 - C_6 алкилОН. Примеры подходящих спиртов включают, но не ограничены ими, метанол, этанол, пропанол, бутанол и изо-бутанол.

В определенных вариантах осуществления, R^8 представляет собой COC_1 - C_6 алкил. Подходящие примеры включают, но не ограничены ими, $COCH_3$. В определенных вариантах осуществления, R^8 представляет собой $COOC_1$ - C_6 алкил. Подходящие примеры включают, но не ограничены ими, $COOCH_3$.

В вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, R^9 представляет собой водород, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкилOC $_1$ - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилCOOH, COOH, C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_6 алкил, галоген C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилОН, $CON(R^7)(R^8)$ и $N(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^9 представляет собой водород. В определенных вариантах осуществления, R^9 представляет собой галоген. Подходящие галогены включают фтор, хлор, бром или йод.

В определенных вариантах осуществления, R^9 представляет собой CN. В определенных вариантах осуществления, R^9 представляет собой OH.

В определенных вариантах осуществления, R^9 представляет собой C_1 - C_6 алкокси. Подходящие алкокси включают, но не ограничены ими, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси и *n*-бутокси. В определенных вариантах осуществления, R^9 представляет собой C_1 - C_6 алкилOC $_1$ - C_6 алкил. В определенных вариантах осуществления, R^9 представляет собой COOH. В определенных вариантах осуществления, R^9 представляет собой C_1 - C_6 алкилCOOH. В определенных вариантах осуществления, R^9 представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. В определенных вариантах осуществления, R^9 представляет собой C_1 - C_6 алкил. Примеры C_1 - C_6 алкильных

групп могут включать, но не ограничены ими, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, *n*-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, *n*-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-2-метилпропил и 1-этил-1-метилпропил. В определенных вариантах осуществления, R^9 представляет собой галоген C_1 - C_6 алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают, но не ограничены ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 1,2-дифторэтил и 2,2-дифторэтил. В определенных вариантах осуществления, R^9 представляет собой C_1 - C_6 алкилОН. Примеры подходящих спиртов включают, но не ограничены ими, метанол, этанол, пропанол, бутанол и изо-бутанол. В определенных вариантах осуществления, R^9 представляет собой $CON(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^9 представляет собой $N(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^9 представляет собой C_1 - C_6 алкил $N(R^7)(R^8)$.

Что касается соединений описанных в настоящем документе, R^{10} представляет собой водород, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкилО C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилCOOH, COOH, C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_6 алкил, галоген C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилОН, $CON(R^7)(R^8)$ и $N(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^{10} представляет собой водород. В определенных вариантах осуществления, R^{10} представляет собой галоген. Подходящие галогены включают фтор, хлор, бром или йод. В определенных вариантах осуществления, R^{10} представляет собой CN. В определенных вариантах осуществления, R^{10} представляет собой OH.

В определенных вариантах осуществления, R^{10} представляет собой C_1 - C_6 алкокси. Подходящие алкокси включают, но не ограничены ими, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси и *n*-бутокси. В определенных вариантах осуществления, R^{10} представляет собой C_1 - C_6 алкилО C_1 - C_6 алкил. В определенных вариантах осуществления, R^{10} представляет собой COOH. В определенных вариантах осуществления, R^{10} представляет собой C_1 - C_6 алкилCOOH. В определенных вариантах осуществления, R^{10} представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

В определенных вариантах осуществления, R^{10} представляет собой C_1 - C_6 алкил. Примеры C_1 - C_6 алкильных групп могут включать, но не ограничены ими, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, *n*-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, *n*-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-2-метилпропил и 1-этил-1-метилпропил. В определенных вариантах осуществления, R^{10} представляет собой галоген C_1 - C_6 алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают, но не ограничены ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 1,2-дифторэтил и 2,2-дифторэтил. В определенных вариантах

осуществления, R^{10} представляет собой C_1 - C_6 алкилОН. Примеры подходящих спиртов включают, но не ограничены ими, метанол, этанол, пропанол, бутанол и изо-бутанол. В определенных вариантах осуществления, R^{10} представляет собой $CON(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^{10} представляет собой $N(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^{10} представляет собой C_1 - C_6 алкил $N(R^7)(R^8)$.

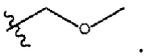
В вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, R^{11} представляет собой водород, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкилОС C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилСООН, СООН, C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_6 алкил, галоген C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилОН, $CON(R^7)(R^8)$ и $N(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^{11} представляет собой водород. В определенных вариантах осуществления, R^{11} представляет собой галоген. Подходящие галогены включают фтор, хлор, бром или йод. В определенных вариантах осуществления, R^{11} представляет собой CN. В определенных вариантах осуществления, R^{11} представляет собой OH.

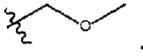
В определенных вариантах осуществления, R^{11} представляет собой C_1 - C_6 алкокси. Подходящие алкокси включают, но не ограничены ими, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси и *n*-бутокси. В определенных вариантах осуществления, R^{11} представляет собой C_1 - C_6 алкилОС C_1 - C_6 алкил. В определенных вариантах осуществления, R^{11} представляет собой СООН. В определенных вариантах осуществления, R^{11} представляет собой C_1 - C_6 алкилСООН. В определенных вариантах осуществления, R^{11} представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. В определенных вариантах осуществления, R^{11} представляет собой C_1 - C_6 алкил. Примеры C_1 - C_6 алкильных групп могут включать, но не ограничены ими, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, *n*-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, *n*-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-2-метилпропил и 1-этил-1-метилпропил. В определенных вариантах осуществления, R^{11} представляет собой галоген C_1 - C_6 алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают, но не ограничены ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 1,2-дифторэтил и 2,2-дифторэтил. В определенных вариантах осуществления, R^{11} представляет собой C_1 - C_6 алкилОН. Примеры подходящих спиртов включают, но не ограничены ими, метанол, этанол, пропанол, бутанол и изо-бутанол. В определенных вариантах осуществления, R^{11} представляет собой $CON(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^{11} представляет собой $N(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^{11} представляет собой C_1 - C_6 алкил $N(R^7)(R^8)$.

В вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, R^{12} представляет собой водород, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкилОС C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилСООН, СООН, C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_6 алкил, галоген C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилОН, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ или C_1 - C_6 алкил $N(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах

осуществления, R^{12} представляет собой водород. В определенных вариантах осуществления, R^{12} представляет собой галоген. Подходящие галогены включают фтор, хлор, бром или йод. В определенных вариантах осуществления, R^{12} представляет собой CN. В определенных вариантах осуществления, R^{12} представляет собой OH.

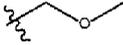
В определенных вариантах осуществления, R^{12} представляет собой C_1 - C_6 алкокси. Подходящие алкоксигруппы включают, но не ограничены ими, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси и *n*-бутокси. В определенных вариантах осуществления, R^{12} представляет собой C_1 - C_6 алкилОС $_1$ - C_6 алкил. В определенных вариантах осуществления, R^{12} представляет собой COOH. В определенных вариантах осуществления, R^{12} представляет собой C_1 - C_6 алкилCOOH. В определенных вариантах осуществления, R^{12} представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. В определенных вариантах осуществления, R^{12} представляет собой C_1 - C_6 алкил. Примеры C_1 - C_6 алкильных групп могут включать, но не ограничены ими, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, *n*-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, *n*-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-2-метилпропил и 1-этил-1-метилпропил. В определенных вариантах осуществления, R^{12} представляет собой галоген C_1 - C_6 алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают, но не ограничены ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 1,2-дифторэтил и 2,2-дифторэтил. В определенных вариантах осуществления, R^{12} представляет собой C_1 - C_6 алкилOH. Примеры подходящих спиртов включают, но не ограничены ими, метанол, этанол, пропанол, бутанол и изо-бутанол. В определенных вариантах осуществления, R^{12} представляет собой CON(R^7)(R^8). В определенных вариантах осуществления, R^{12} представляет собой N(R^7)(R^8). В определенных вариантах осуществления, R^{12} представляет собой C_1 - C_6 алкилN(R^7)(R^8).

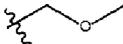
В определенных вариантах осуществления, R^{12} представляет собой водород, метил, этил, метокси, OH или .

В определенных вариантах осуществления, R^{12} представляет собой водород или .

В вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, R^{13} представляет собой водород, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкилОС $_1$ - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилCOOH, COOH, C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_6 алкил, галоген C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилOH, CON(R^7)(R^8), N(R^7)(R^8) или C_1 - C_6 алкилN(R^7)(R^8). В определенных вариантах осуществления, R^{13} представляет собой водород. В определенных вариантах осуществления, R^{13} представляет собой галоген. Подходящие галогены включают фтор, хлор, бром или йод. В определенных вариантах осуществления, R^{13} представляет собой CN. В определенных вариантах осуществления, R^{13} представляет собой OH.

В определенных вариантах осуществления, R^{13} представляет собой C_1 - C_6 алкокси. Подходящие алкоксигруппы включают, но не ограничены ими, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси и *n*-бутокси. В определенных вариантах осуществления, R^{13} представляет собой C_1 - C_6 алкилОС $_1$ - C_6 алкил. В определенных вариантах осуществления, R^{13} представляет собой СООН. В определенных вариантах осуществления, R^{13} представляет собой C_1 - C_6 алкилСООН. В определенных вариантах осуществления, R^{13} представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. В определенных вариантах осуществления, R^{13} представляет собой C_1 - C_6 алкил. Примеры C_1 - C_6 алкильных групп могут включать, но не ограничены ими, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, *n*-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, *n*-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-2-метилпропил и 1-этил-1-метилпропил. В определенных вариантах осуществления, R^{13} представляет собой галоген C_1 - C_6 алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают, но не ограничены ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 1,2-дифторэтил и 2,2-дифторэтил. В определенных вариантах осуществления, R^{13} представляет собой C_1 - C_6 алкилОН. Примеры подходящих спиртов включают, но не ограничены ими, метанол, этанол, пропанол, бутанол и изо-бутанол. В определенных вариантах осуществления, R^{13} представляет собой $CON(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^{13} представляет собой $N(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^{13} представляет собой C_1 - C_6 алкил $N(R^7)(R^8)$.

В определенных вариантах осуществления, R^{13} представляет собой водород, метил, этил, метокси, ОН или .

В определенных вариантах осуществления, R^{13} представляет собой водород или .

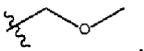
В определенных вариантах осуществления, R^{12} и R^{13} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкилОС $_1$ - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкила.

В определенных вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, каждый случай R^{14} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, CN, ОН, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкилОС $_1$ - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкилСООН, СООН, C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 алкила, галоген C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкилОН, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ или C_1 - C_6 алкил $N(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^{14} представляет собой водород. В определенных вариантах осуществления, R^{14} представляет собой галоген. Подходящие галогены включают фтор, хлор, бром или йод. В определенных вариантах осуществления, R^{14} представляет собой CN. В определенных вариантах осуществления, R^{14} представляет собой ОН.

В определенных вариантах осуществления, R^{14} представляет собой C_1 - C_6 алкокси.

Подходящие алкоксигруппы включают, но не ограничены ими, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси и *n*-бутокси. В определенных вариантах осуществления, R^{14} представляет собой C_1 - C_6 алкилОС $_1$ - C_6 алкил. В определенных вариантах осуществления, R^{14} представляет собой СООН. В определенных вариантах осуществления, R^{14} представляет собой C_1 - C_6 алкилСООН. В определенных вариантах осуществления, R^{14} представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. В определенных вариантах осуществления, R^{14} представляет собой C_1 - C_6 алкил. Примеры C_1 - C_6 алкил групп могут включать, но не ограничены ими, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, *n*-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, *n*-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-2-метилпропил и 1-этил-1-метилпропил. В определенных вариантах осуществления, R^{14} представляет собой галоген C_1 - C_6 алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают, но не ограничены ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 1,2-дифторэтил и 2,2-дифторэтил. В определенных вариантах осуществления, R^{14} представляет собой C_1 - C_6 алкилОН. Примеры подходящих спиртов включают, но не ограничены ими, метанол, этанол, пропанол, бутанол и изо-бутанол. В определенных вариантах осуществления, R^{14} представляет собой $CON(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^{14} представляет собой $N(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^{14} представляет собой C_1 - C_6 алкил $N(R^7)(R^8)$.

В определенных вариантах осуществления, где X представляет собой $C(R^{14})_2$, R^{14} независимо выбран из группы, состоящей из водород, галоген, ОН, C_1 - C_6 алкилОН, C_1 - C_6 алкилалкокси, C_1 - C_6 алкилОС $_1$ - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкил.

В определенных вариантах осуществления, R^{14} представляет собой водород, метил, этил, метокси, ОН или .

В вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, R^{15} представляет собой водород, галоген, CN, ОН, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкилОС $_1$ - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилСООН, СООН, C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_6 алкил, галоген C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилОН, $CON(R^7)(R^8)$ и $N(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^{15} представляет собой водород. В определенных вариантах осуществления, R^{15} представляет собой галоген. Подходящие галогены включают фтор, хлор, бром или йод. В определенных вариантах осуществления, R^{15} представляет собой CN. В определенных вариантах осуществления, R^{15} представляет собой ОН.

В определенных вариантах осуществления, R^{15} представляет собой C_1 - C_6 алкокси. Подходящие алкокси включают, но не ограничены ими, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси и *n*-бутокси. В определенных вариантах осуществления, R^{15} представляет собой C_1 - C_6 алкилОС $_1$ - C_6 алкил. В определенных вариантах осуществления, R^{15}

представляет собой COOH. В определенных вариантах осуществления, R^{15} представляет собой C_1 - C_6 алкилCOOH. В определенных вариантах осуществления, R^{15} представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. В определенных вариантах осуществления, R^{15} представляет собой C_1 - C_6 алкил. Примеры C_1 - C_6 алкильных групп могут включать, но не ограничены ими, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, *n*-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, *n*-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-2-метилпропил и 1-этил-1-метилпропил. В определенных вариантах осуществления, R^{15} представляет собой этил.

В определенных вариантах осуществления, R^{15} представляет собой галоген C_1 - C_6 алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают, но не ограничены ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 1,2-дифторэтил и 2,2-дифторэтил. В определенных вариантах осуществления, R^{15} представляет собой C_1 - C_6 алкилОН. Примеры подходящих спиртов включают, но не ограничены ими, метанол, этанол, пропанол, бутанол и изо-бутанол. В определенных вариантах осуществления, R^{15} представляет собой $CON(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^{15} представляет собой $N(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^{15} представляет собой C_1 - C_6 алкил $N(R^7)(R^8)$.

В определенных вариантах осуществления, R^{15} представляет собой метил или этил.

В вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, R^{16} представляет собой водород, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкилOC $_1$ - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилCOOH, COOH, C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_6 алкил, галоген C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилОН, $CON(R^7)(R^8)$ и $N(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^{16} представляет собой водород. В определенных вариантах осуществления, R^{16} представляет собой галоген. Подходящие галогены включают фтор, хлор, бром или йод. В определенных вариантах осуществления, R^{16} представляет собой CN. В определенных вариантах осуществления, R^{16} представляет собой OH.

В определенных вариантах осуществления, R^{16} представляет собой C_1 - C_6 алкокси. Подходящие алкокси включают, но не ограничены ими, метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси и *n*-бутокси. В определенных вариантах осуществления, R^{16} представляет собой C_1 - C_6 алкилOC $_1$ - C_6 алкил. В определенных вариантах осуществления, R^{16} представляет собой COOH. В определенных вариантах осуществления, R^{16} представляет собой C_1 - C_6 алкилCOOH. В определенных вариантах осуществления, R^{16} представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

В определенных вариантах осуществления, R^{16} представляет собой C_1 - C_6 алкил. Примеры C_1 - C_6 алкильных групп могут включать, но не ограничены ими, метил, этил, *n*-

пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, н-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-2-метилпропил и 1-этил-1-метилпропил. В определенных вариантах осуществления, R^{16} представляет собой галоген C_1 - C_6 алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают, но не ограничены ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 1,2-дифторэтил и 2,2-дифторэтил. В определенных вариантах осуществления, R^{16} представляет собой C_1 - C_6 алкилОН. Примеры подходящих спиртов включают, но не ограничены ими, метанол, этанол, пропанол, бутанол и изо-бутанол. В определенных вариантах осуществления, R^{16} представляет собой $CON(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^{16} представляет собой $N(R^7)(R^8)$. В определенных вариантах осуществления, R^{16} представляет собой C_1 - C_6 алкил $N(R^7)(R^8)$.

В вариантах осуществления соединений описанных в настоящем документе, l равен 0 или 1. В определенных вариантах осуществления, l равен 0. В определенных вариантах осуществления, l равен 1.

В вариантах осуществления соединений описанных в настоящем документе, m равен 0 или 1. В определенных вариантах осуществления, m равен 0. В определенных вариантах осуществления, m равен 1.

В вариантах осуществления соединений описанных в настоящем документе, p равен 0 или 1. В определенных вариантах осуществления, p равен 0. В определенных вариантах осуществления, p равен 1.

В определенных вариантах осуществления, m и p равны 1 и X представляет собой O .

В определенных вариантах осуществления, m и p равны 1 и X представляет собой CH_2 .

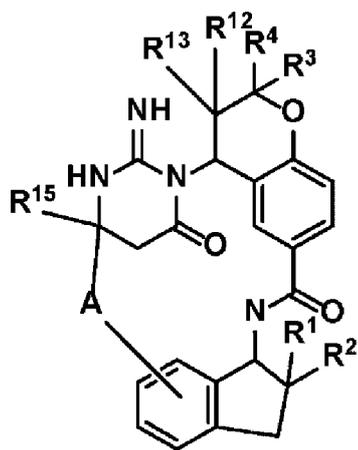
В определенных вариантах осуществления, m равен 0, p равен 1 и X представляет собой O .

В определенных вариантах осуществления, m и p равны 1 и X представляет собой SO_2 .

В определенных вариантах осуществления, m равен 0, p равен 1 и X представляет собой $C(R^{14})_2$, где каждый случай R^{14} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, OH , C_1 - C_6 алкокси и C_1 - C_6 алкила.

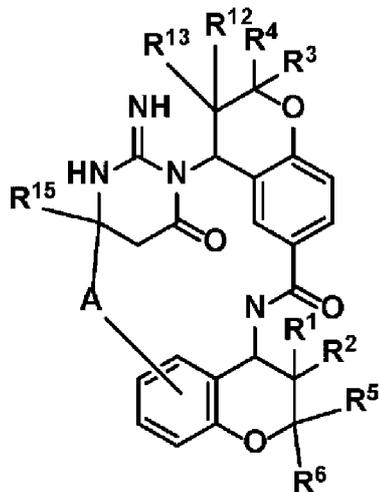
В определенных вариантах осуществления, m равен 1 и X представляет собой $C(R^{14})_2$, где каждый случай R^{14} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, OH , C_1 - C_6 алкокси и C_1 - C_6 алкила.

Например, в определенных вариантах осуществления Формулы (I), l равен 0; m равен 1; p равен 1; X представляет собой O ; V , Y и Z представляют собой CH ; и Q представляет собой CH_2 как показано в Формуле (VII).



(VII).

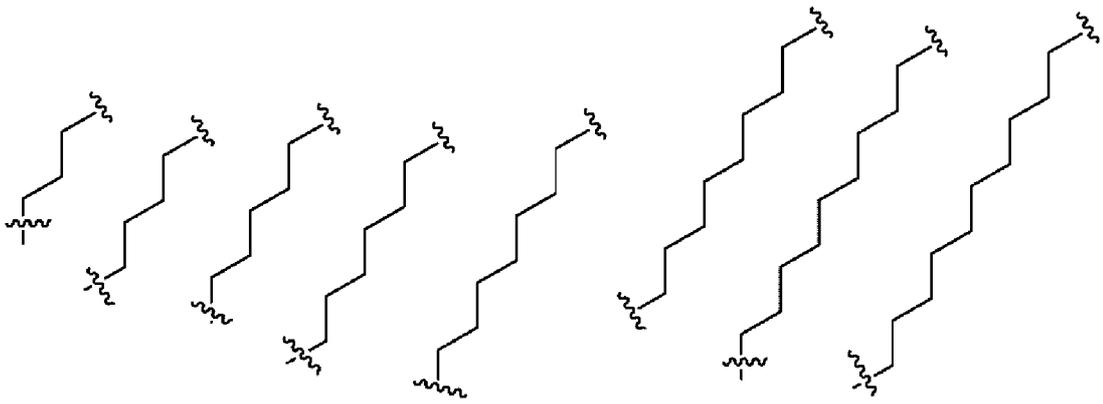
Например, в определенных вариантах осуществления Формулы (I), l, m и p равны 1; X представляет собой O; V, Y и Z представляют собой CH; и Q представляет собой O как показано в Формуле (VIII).



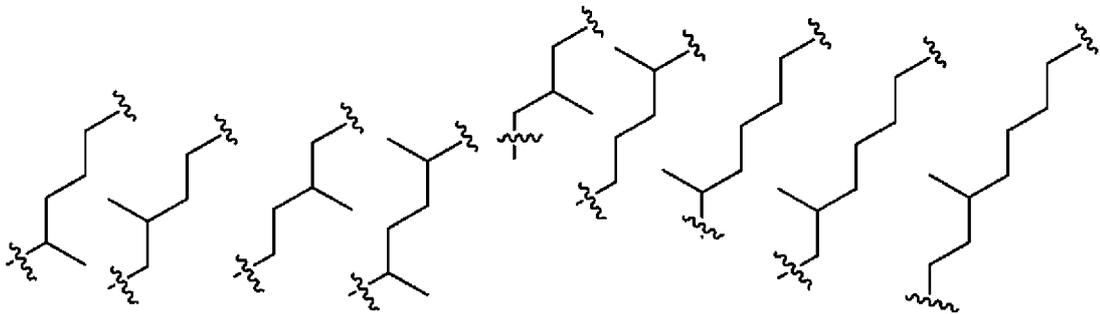
(VIII).

В вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, А представляет собой прямой или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный (C₃-C₁₀)алкилен, фенил(C₃-C₁₀)алкилен или циклоалкил(C₃-C₁₀)алкилен, содержащий по меньшей мере одну -CH₂- группу, где одна или несколько дополнительных -CH₂- групп в А необязательно и независимо замещены фрагментом, выбранным из группы, состоящей из O, S, NR, CONR, NRCO, SO₂ и SO₂NR, и где один или несколько атомов водорода в А могут быть замещены группой, независимо выбранной из гидроксила, галогена и C₁₋₃ галогеналкила. В определенных вариантах осуществления, А представляет собой прямой или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный (C₃-C₁₀)алкилен или циклоалкил(C₃-C₁₀)алкилен, где одна или несколько -CH₂- групп в А необязательно и независимо замещены фрагментом, выбранным из группы, состоящей из O, S и NH. В определенном варианте осуществления, А всегда будет иметь по меньшей мере одну -CH₂- группу.

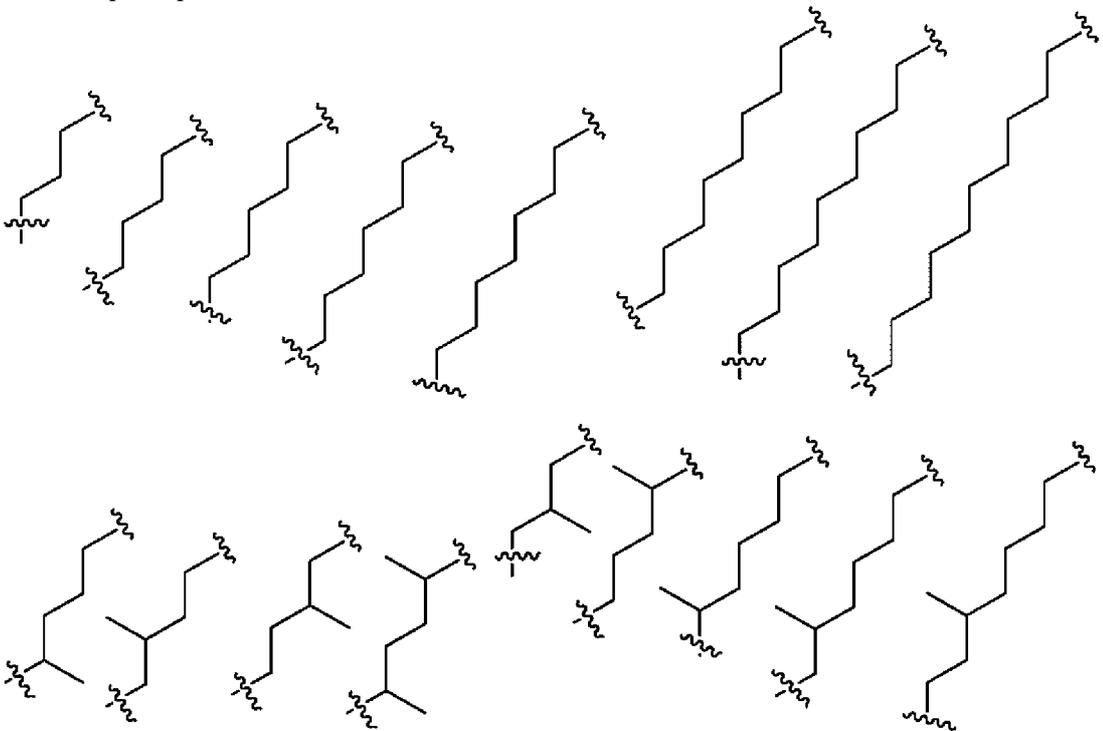
В определенных вариантах осуществления, А представляет собой прямой (C₃-C₁₀)алкилен. Примеры прямых (C₃-C₁₀)алкиленов включают,



В определенных вариантах осуществления, А представляет собой разветвленный (C₃-C₁₀)алкилен. Подходящие разветвленные (C₃-C₁₀)алкилены включают, но не ограничены ими:

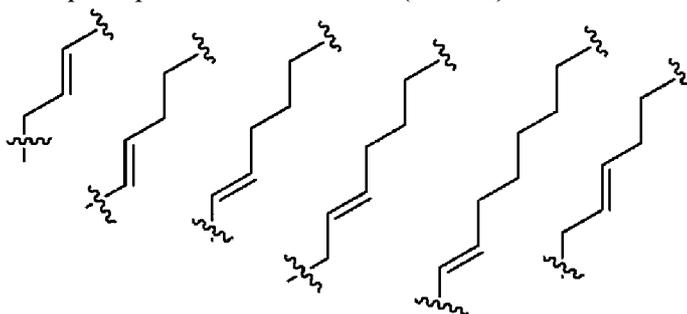


В определенных вариантах осуществления, А представляет собой насыщенный (C₃-C₁₀)алкилен. Примеры включают,

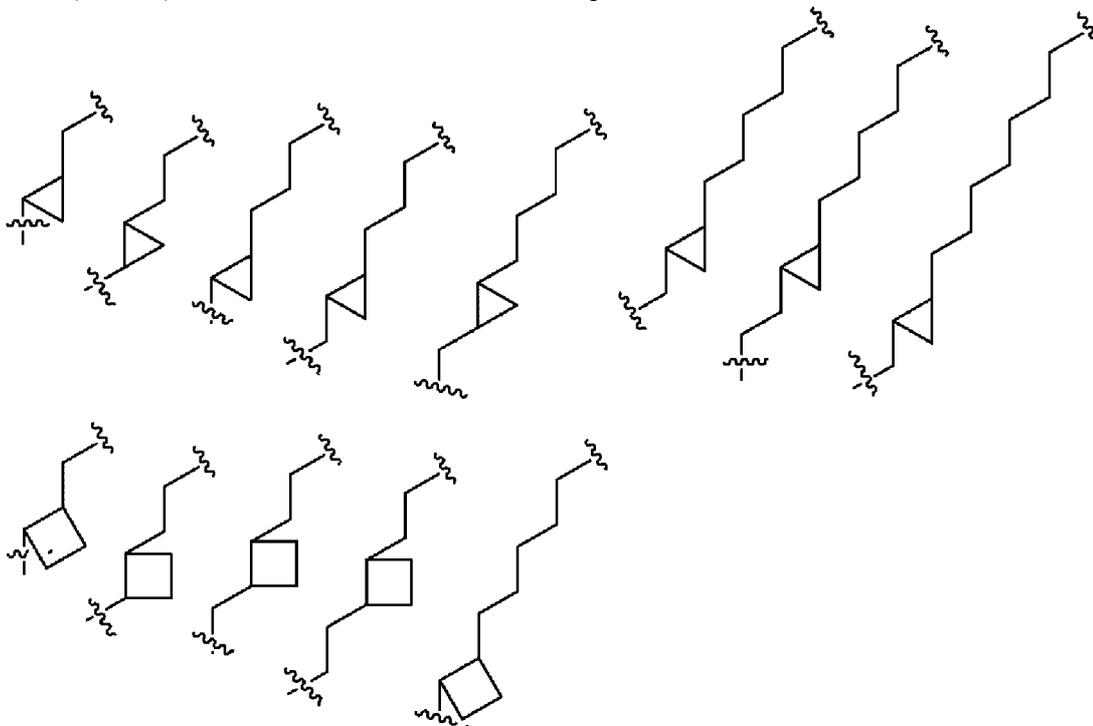


В определенных вариантах осуществления, А представляет собой ненасыщенный (C₃-C₁₀)алкилен. Подходящие ненасыщенные (C₃-C₁₀)алкилены включают любой из насыщенных (C₃-C₁₀)алкиленов, где атомы водорода были удалены, и одна или несколько

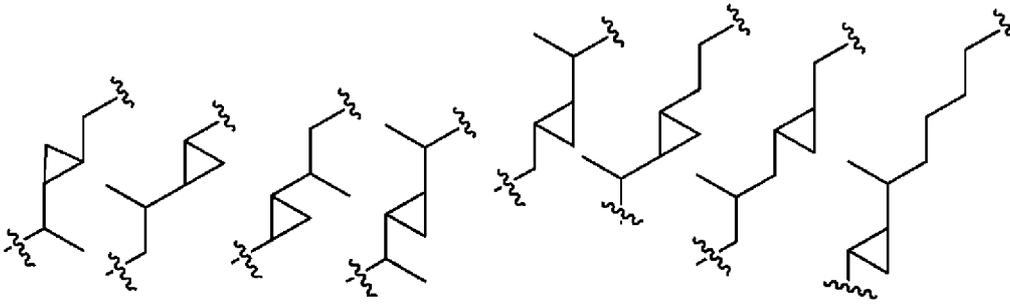
двойных или тройных ковалентных связей существуют между соседними атомами углерода. Примеры ненасыщенных (C_3-C_{10})алкиленов включают, но не ограничены ими,



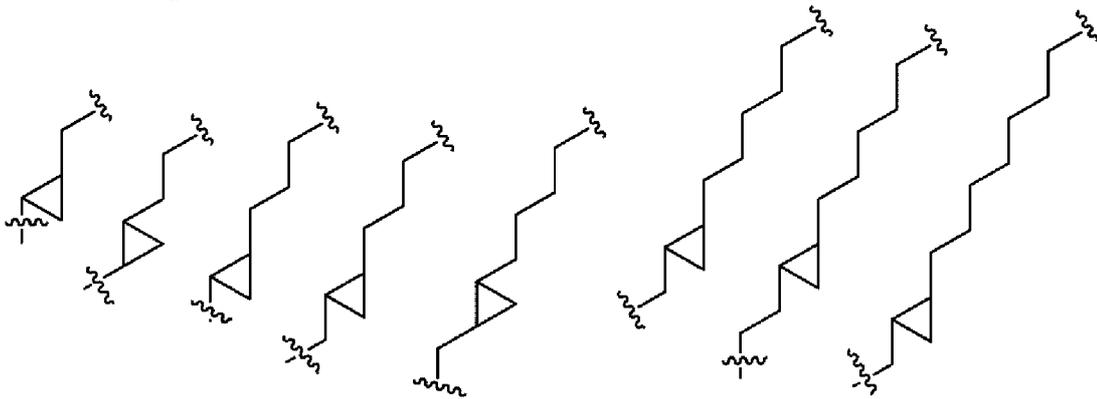
В других вариантах осуществления, А представляет собой прямой циклоалкил(C_3-C_{10})алкилен. Подходящие прямые циклоалкил(C_3-C_{10})алкилены включают циклоалкил(C_3-C_{10})алкилен где два углерода в цепи включены в (C_3-C_{10})циклоалкил. Примеры прямых циклоалкил(C_3-C_{10})алкиленов включают, но не ограничены ими,



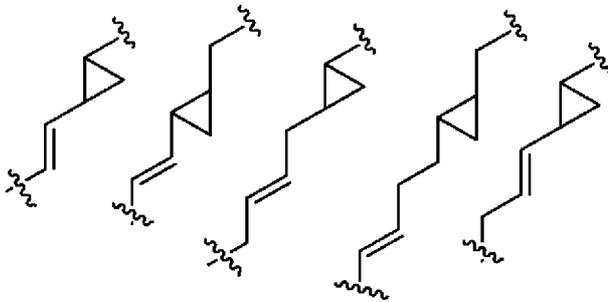
В определенных вариантах осуществления, А представляет собой разветвленный циклоалкил(C_3-C_{10})алкилен. Подходящие разветвленные циклоалкил(C_3-C_{10})алкилены включают разветвленный (C_3-C_{10})алкилен, в котором два углерода в цепи включены в (C_3-C_{10})циклоалкил. Примеры циклоалкил(C_3-C_{10})алкиленов включают, но не ограничены ими,



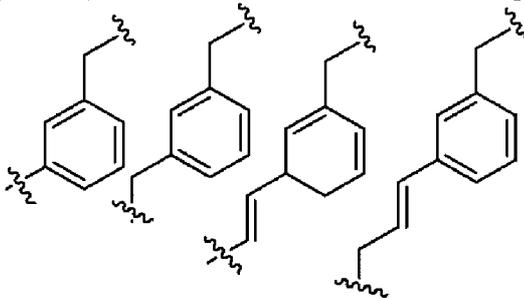
В определенных вариантах осуществления, А представляет собой насыщенный циклоалкил(C_3-C_{10})алкилен. Примеры насыщенных циклоалкил(C_3-C_{10})алкиленов включают, но не ограничены ими,



В определенных вариантах осуществления, А представляет собой ненасыщенный циклоалкил(C_3-C_{10})алкилен. Примеры ненасыщенных цикло(C_3-C_{10})алкиленов включают, но не ограничены ими,



В определенных вариантах осуществления, А представляет собой ненасыщенный или насыщенный фенил(C_3-C_{10})алкилен. Примеры ненасыщенных и насыщенных фенил(C_3-C_{10})алкиленов включают, но не ограничены ими,



В других вариантах осуществления, одна или несколько $-CH_2-$ групп в А необязательно и независимо замещены фрагментом, выбранным из группы, состоящей из

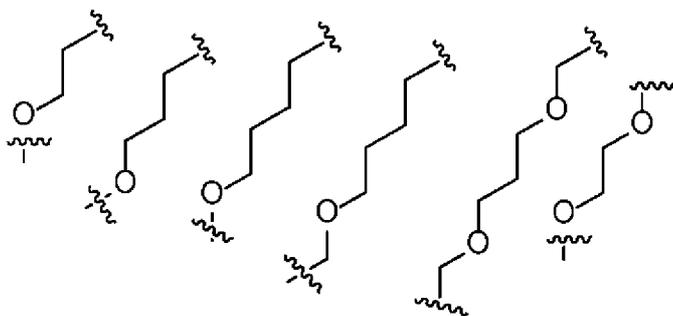
O, S, NR, CONR, NRCO, SO₂ и SO₂NR. В других вариантах осуществления, одна или несколько -CH₂- групп в А необязательно и независимо замещены фрагментом, выбранным из группы, состоящей из O, S и NH. В других вариантах осуществления, одна или несколько -CH₂- групп в А необязательно и независимо замещены O. В других вариантах осуществления, одна или несколько -CH₂- групп в А необязательно и независимо замещены S. В других вариантах осуществления, одна или несколько -CH₂- групп в А необязательно и независимо замещены NR. В других вариантах осуществления, одна или несколько -CH₂- групп в А необязательно и независимо замещены CONR. В других вариантах осуществления, одна или несколько -CH₂- групп в А необязательно и независимо замещены NRCO. В других вариантах осуществления, одна или несколько -CH₂- групп в А необязательно и независимо замещены SO₂. В других вариантах осуществления, одна или несколько -CH₂- групп в А необязательно и независимо замещены и SO₂NR. R будет более подробно описан ниже.

В вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, R представляет собой водород, C₁-C₆алкилCOOH, COOH, C₃-C₆циклоалкил, C₁-C₆алкил, галогенC₁-C₆алкил, C₁-C₆алкилOH, СОС₁-C₆алкил или COOC₁-C₆алкил. В определенных вариантах осуществления, R представляет собой водород, C₁-C₆алкилCOOH, COOH, C₃-C₆циклоалкил, C₁-C₆алкил, галогенC₁-C₆алкил или C₁-C₆алкилOH.

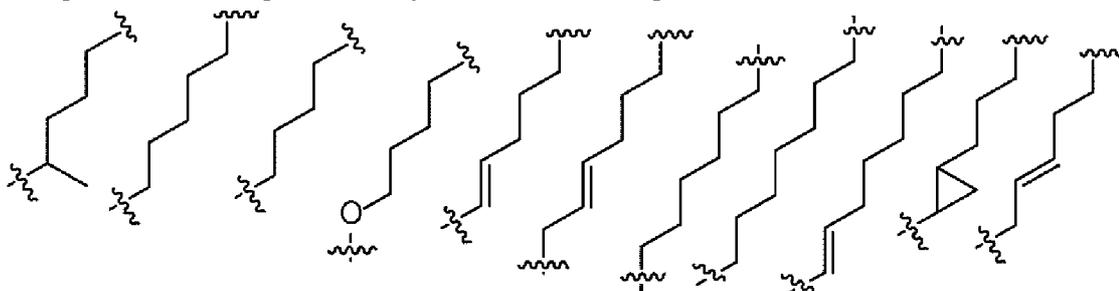
В определенных вариантах осуществления, R представляет собой водород. В определенных вариантах осуществления, R представляет собой C₁-C₆алкилCOOH. В определенных вариантах осуществления, R представляет собой COOH. В определенных вариантах осуществления, R представляет собой C₃-C₆циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкилов включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. В определенных вариантах осуществления, R представляет собой C₁-C₆алкил. Примеры C₁-C₆алкильных групп могут включать, но не ограничены ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, н-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-2-метилпропил и 1-этил-1-метилпропил. В определенных вариантах осуществления, R представляет собой галогенC₁-C₆алкил. Подходящие примеры галогеналкилов включают, но не ограничены ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 1,2-дифторэтил и 2,2-дифторэтил. В определенных вариантах осуществления, R представляет собой C₁-C₆алкилOH. Примеры подходящих спиртов включают, но не ограничены ими, метанол, этанол, пропанол, бутанол и изо-бутанол.

В определенных вариантах осуществления, R представляет собой СОС₁-C₆алкил. Подходящие примеры включают, но не ограничены ими, СОСН₃. В определенных вариантах осуществления, R представляет собой COOC₁-C₆алкил. Подходящие примеры включают, но не ограничены ими, COOCН₃.

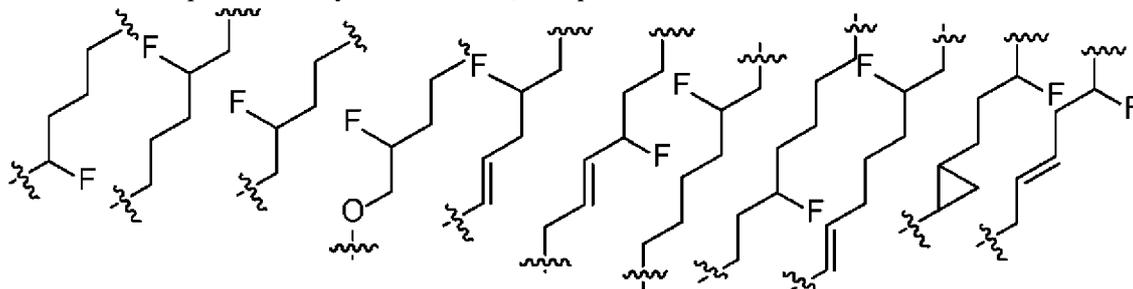
Примеры таких вариантов осуществления включают, но не ограничены ими,



В определенных вариантах осуществления, А представляет собой



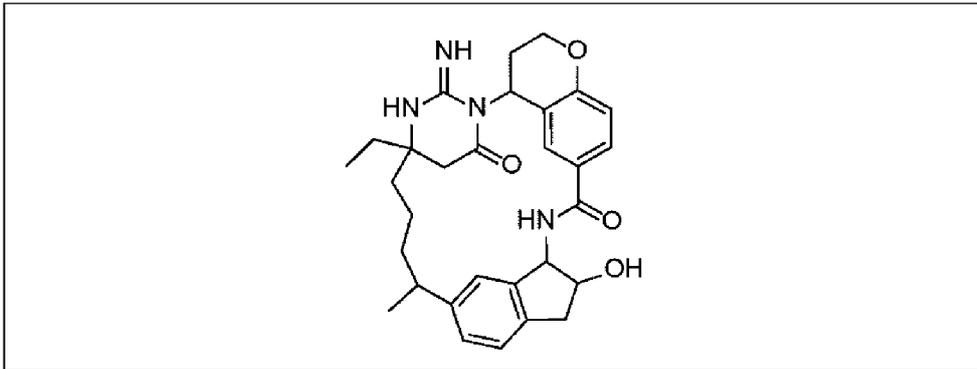
В определенных вариантах осуществления, один или несколько атомов водорода в А могут быть замещены группой, независимо выбранной из гидроксила, галогена и C₁₋₃ галогеналкила. Примеры подходящих галогенов включают хлор, бром, фтор и йод. В определенных вариантах осуществления, А представляет собой

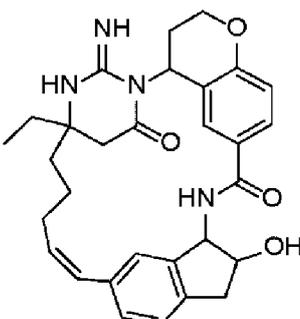
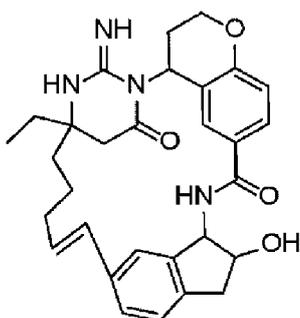
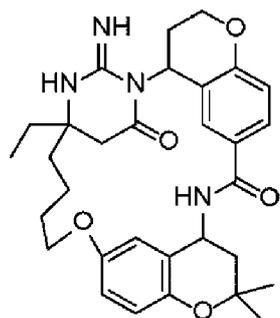
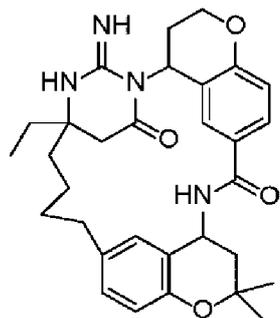
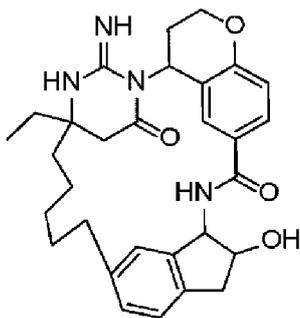


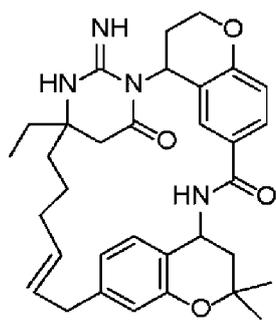
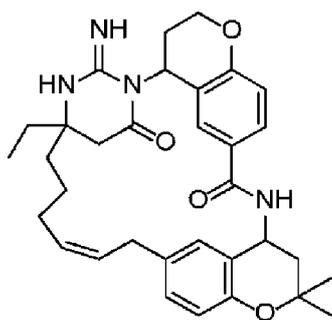
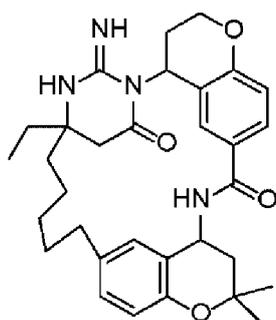
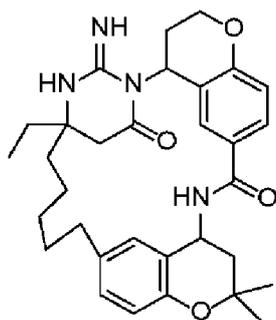
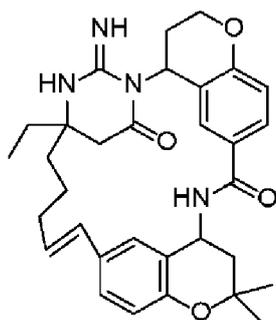
В каждом из различных вариантов осуществления изобретения, в соединениях, используемых в способах по настоящему изобретению, каждая переменная (включая переменные в каждой из Формул (I)-(VIII) и их различных вариантах осуществления) должна пониматься так, что каждая переменная должна быть выбрана независимо от других, если не указано иное.

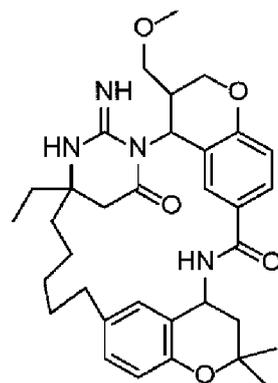
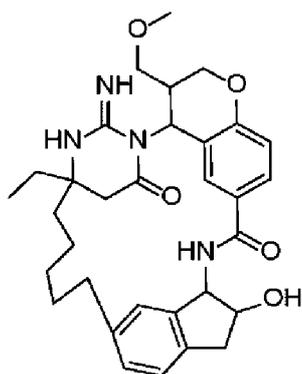
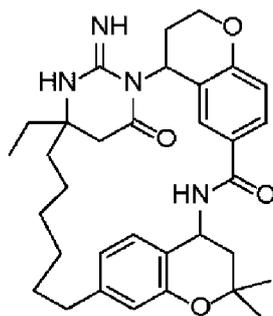
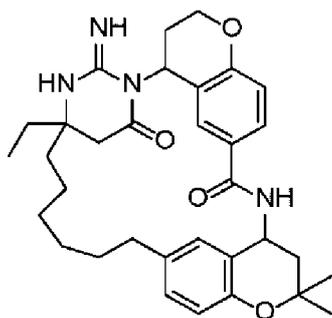
В каждом из различных вариантов осуществления изобретения, соединения, описанные в настоящем документе, включая соединения в каждой из Формул (I)-(VIII) и их различных вариантах осуществления, могут существовать в различных формах соединений, таких как, например, любые сольваты, гидраты, стереоизомеры и таутомеры указанных соединений и любых их фармацевтически приемлемых солей.

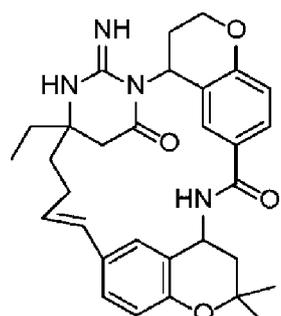
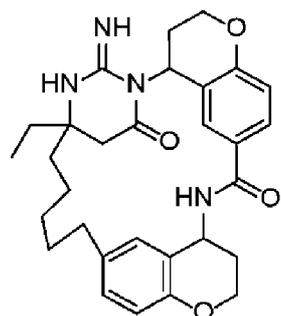
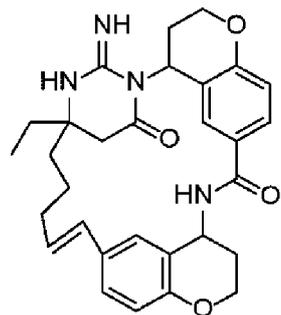
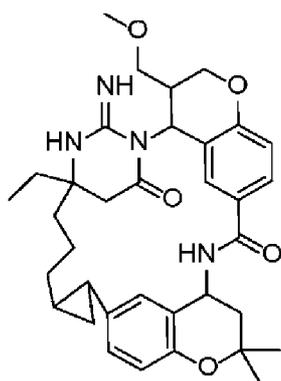
В определенных вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, включают:

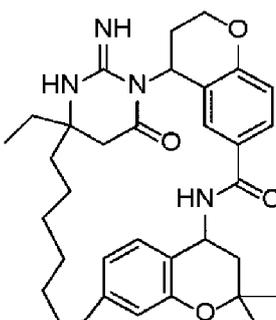
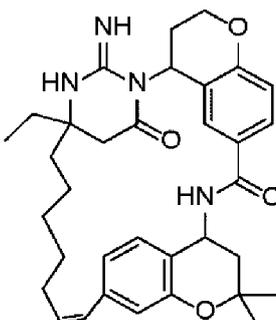
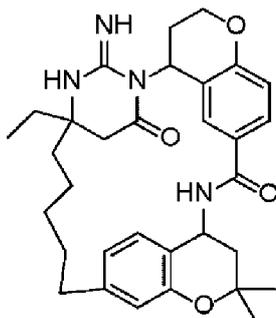
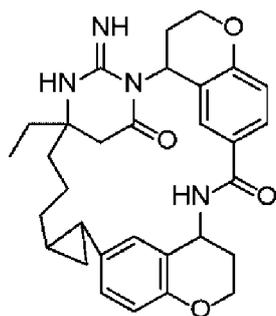


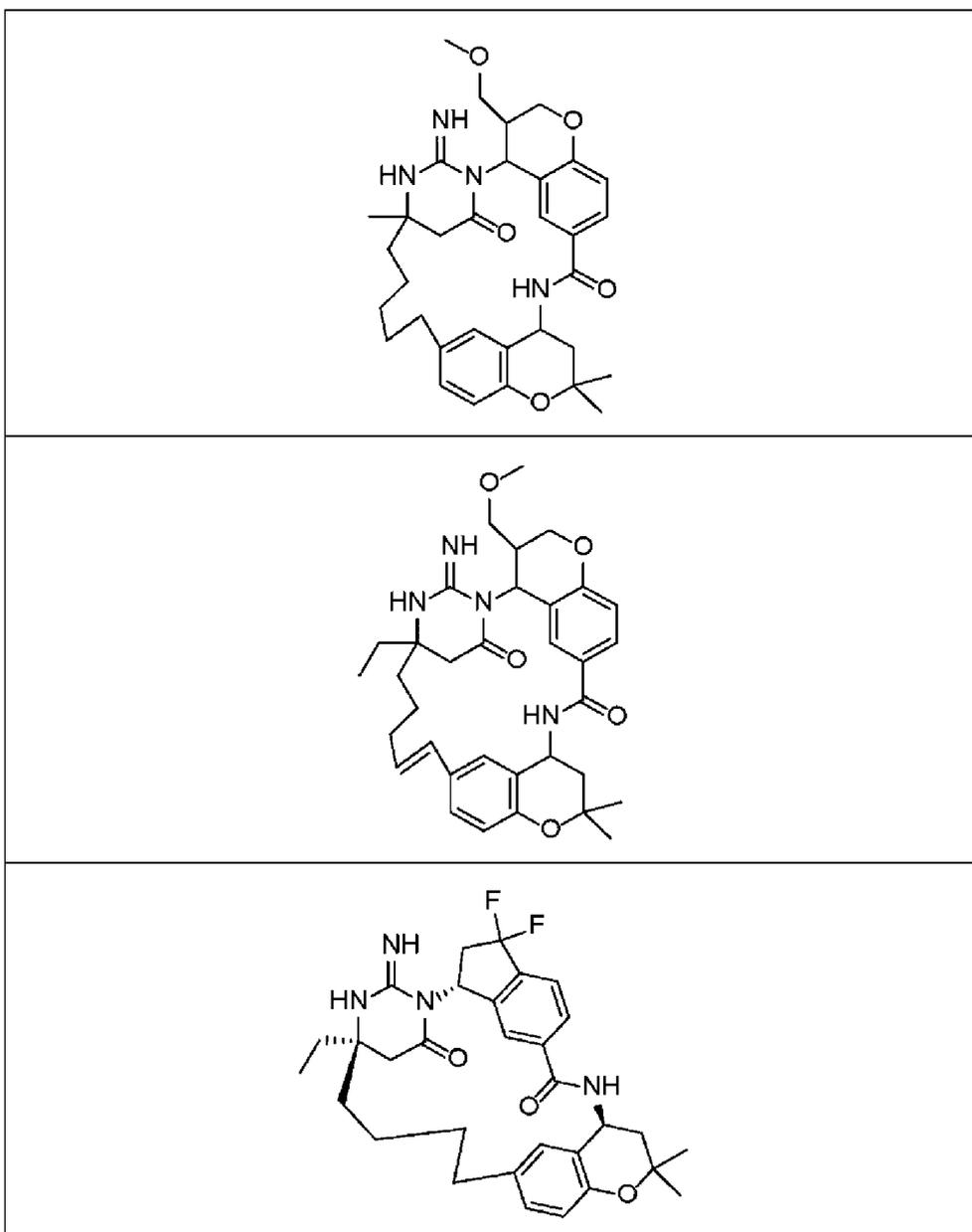




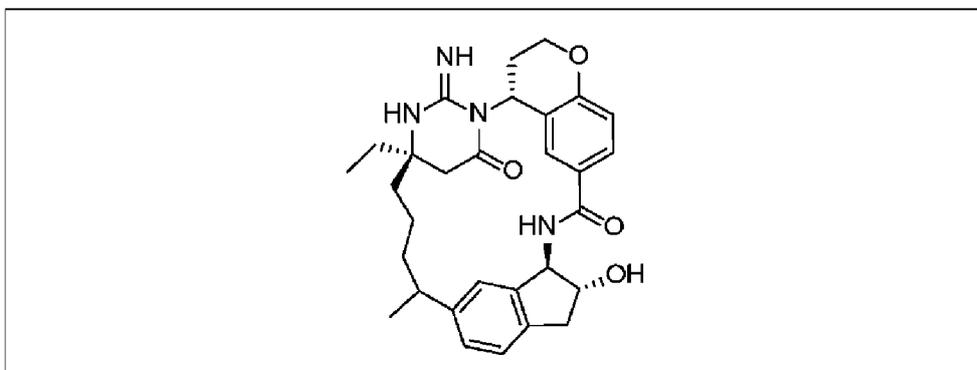


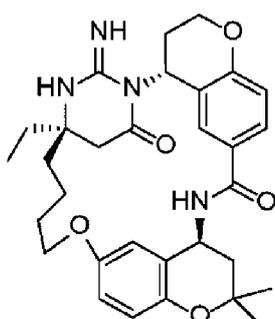
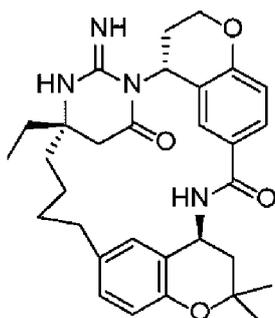
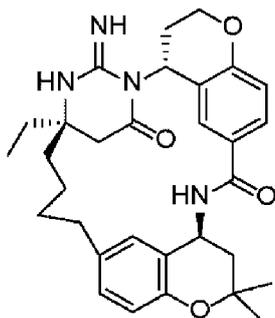
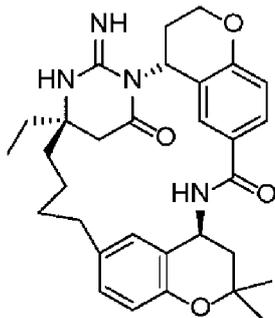
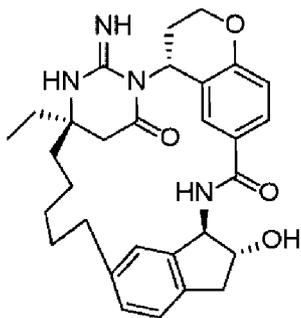


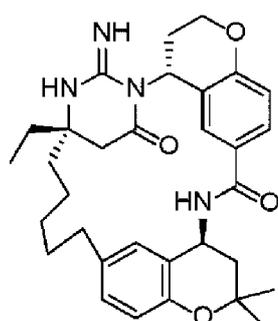
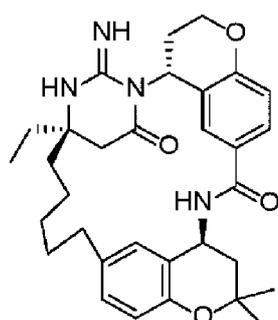
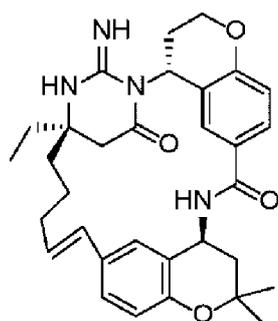
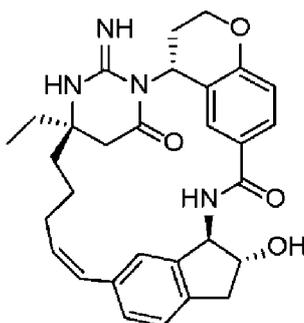
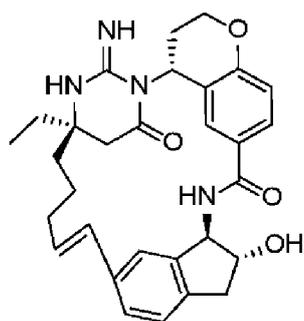


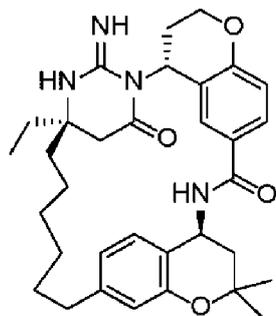
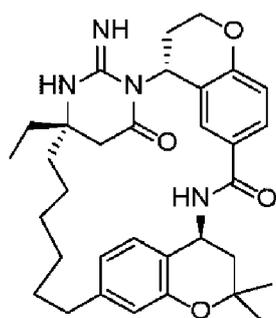
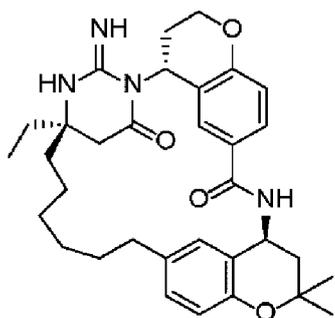
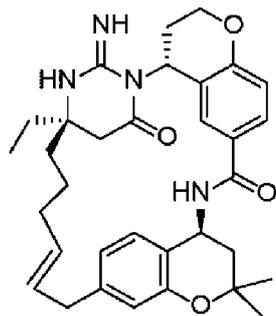
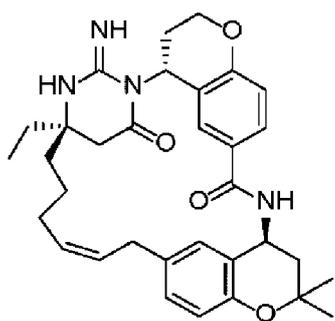


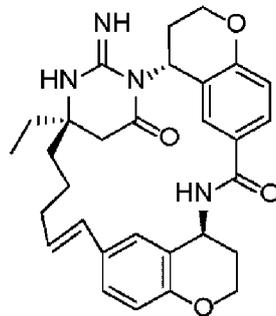
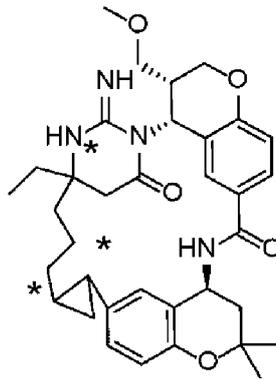
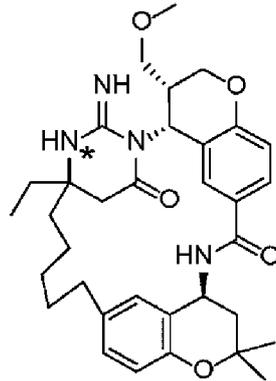
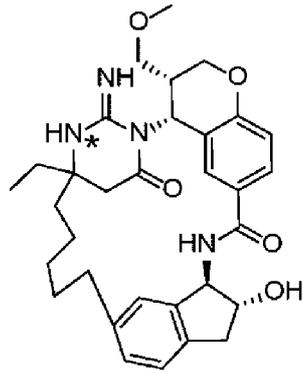
В определенных вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, включают:

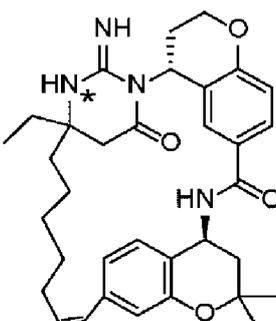
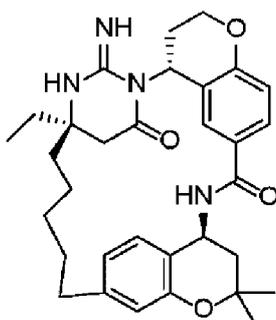
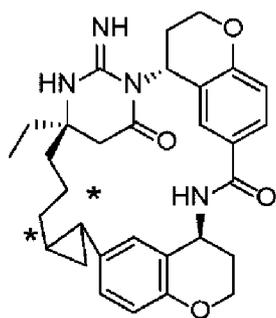
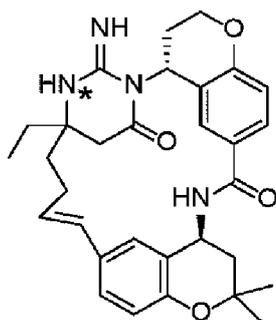
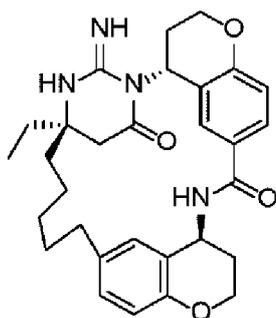


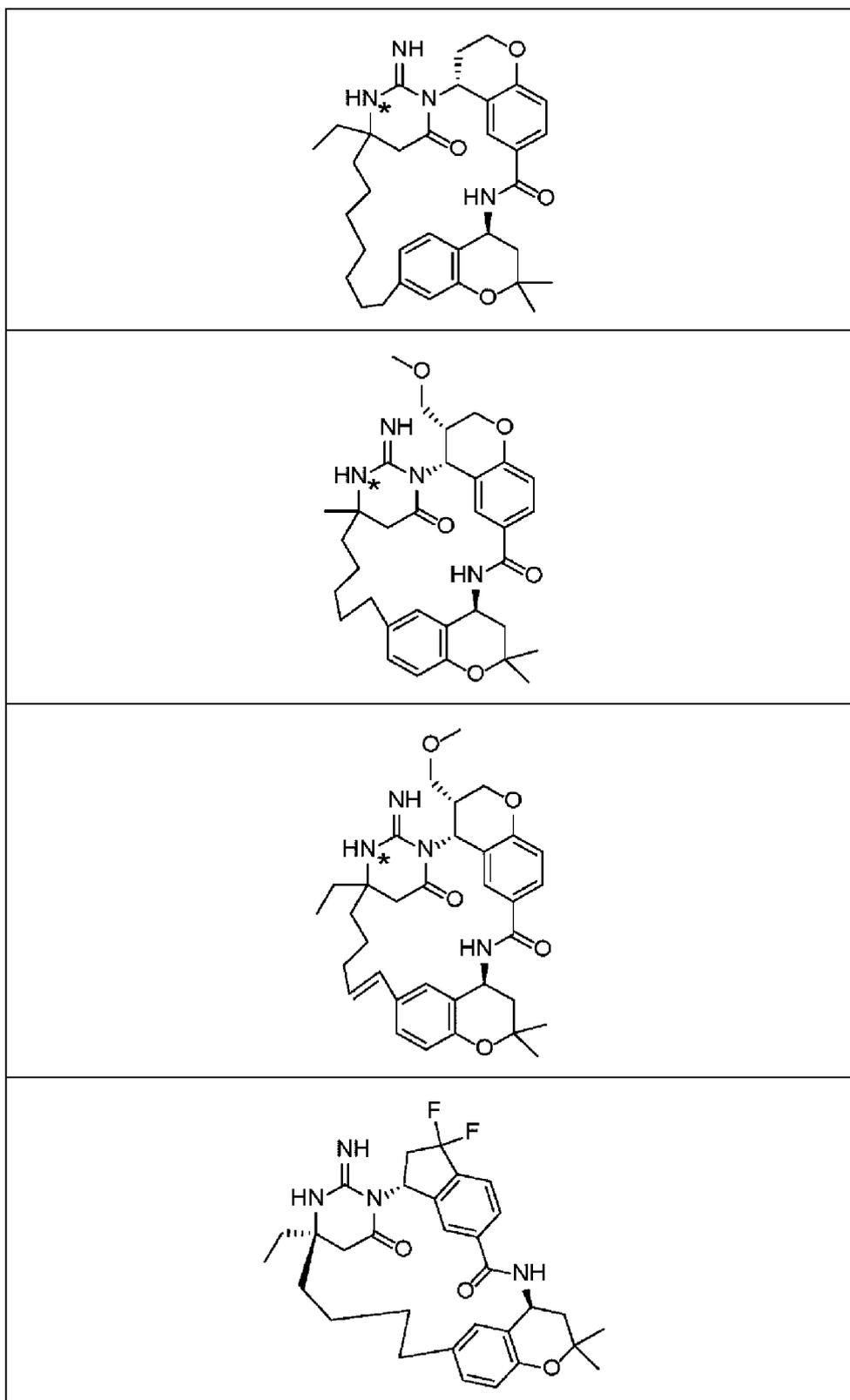












или их фармацевтически приемлемые соли.

Определения и сокращения:

Термины, используемые в настоящем документе, имеют свое обычное значение, и значение таких терминов не зависит от каждого их употребления. Несмотря на это, и за исключением случаев, когда указано иное, следующие определения применяются во всем описании и формуле изобретения. Химические названия, общие названия и химические

структуры могут использоваться взаимозаменяемо для описания одной и той же структуры. Эти определения применяются независимо от того, используется ли термин сам по себе или в комбинации с другими терминами, если не указано иное. Следовательно, определение «алкил» применимо к «алкилу», а также к «алкильной» части «гидроксиалкила», «галогеналкила», арилалкила, алкиларила, «алкокси» и т. д.

Следует понимать, что в различных вариантах осуществления изобретения, описанных в настоящем документе, любая переменная, не определенная явно в контексте варианта осуществления, имеет значение, определенное в формуле (I).

В различных вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, каждая переменная выбрана независимо от других, если не указано иное.

«Лекарственно-резистентный» означает в отношении штамма паразита *Plasmodium* вид *Plasmodium*, который больше не чувствителен по меньшей мере к одному ранее эффективному лекарственному средству; который развил способность противостоять 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 связана со случайными генетическими мутациями в бактериальной клетке, которые изменяют ее чувствительность к одному лекарственному средству или к различным лекарственным средствам.

«Пациент» включает в себя как человека, так и животных, не являющихся человеком. К животным, не являющимся человеком, относятся экспериментальные животные и животные-компаньоны, такие как мыши, крысы, приматы, обезьяны, шимпанзе, человекообразные обезьяны, собаки и домашние кошки.

«Фармацевтическая композиция» (или «фармацевтически приемлемая композиция») означает композицию, пригодную для введения пациенту. Такие композиции могут содержать чистое соединение (или соединения) по изобретению или их смеси, или его соли, сольваты, пролекарства, изомеры или таутомеры, а также один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или разбавителей. Термин «фармацевтическая композиция» также охватывает как нерасфасованную композицию, так и отдельные дозированные единицы, содержащие один или несколько (например, два) фармацевтически активных агентов, таких как, например, соединение по настоящему изобретению и дополнительный агент, выбранный из списков дополнительных агентов, описанных в настоящем документе, вместе с любыми фармацевтически неактивными эксципиентами. Нерасфасованная композиция и каждая отдельная дозированная единица могут содержать фиксированные количества вышеупомянутых «более чем одного фармацевтически активного агента». Нерасфасованная композиция представляет собой материал, который еще не сформирован в отдельные дозированные единицы. Иллюстративной дозированной единицей является пероральная дозированная единица, такая как таблетки, пилюли и подобные. Аналогичным образом, описанный в настоящем документе способ лечения пациента путем введения фармацевтической композиции по

настоящему изобретению также предназначен для введения вышеупомянутой нерасфасованной композиции и отдельных дозированных единиц.

«Галоген» и «гало» означают фтор, хлор, бром или йод. Предпочтительными являются фтор, хлор и бром.

«Алкилен», сам по себе или как часть другого заместителя, означает двухвалентный радикал с углеводородной цепью, имеющий указанное число атомов углерода. Например, $-(C_1-C_5)$ алкилен может включать, *например*, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ или $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$. Прямой алкилен означает алкилен означает двухвалентный радикал с прямой углеводородной цепью, имеющий указанное количество атомов углерода. Разветвленный алкилен означает двухвалентный радикал с разветвленной углеводородной цепью, имеющий указанное количество атомов углерода. Ненасыщенный алкилен означает двухвалентный углеводородный радикал, имеющий указанное количество атомов углерода и одну или несколько двойных или тройных ковалентных связей внутри цепи. Циклоалкилен означает двухвалентный углеводородный радикал, имеющий указанное количество атомов углерода и циклоалкильный фрагмент внутри цепи.

«Алкил» означает алифатическую углеводородную группу, которая может быть прямой или разветвленной и содержит от примерно 1 до примерно 20 атомов углерода в цепи. Предпочтительные алкильные группы содержат от примерно 1 до примерно 12 атомов углерода в цепи. Более предпочтительные алкильные группы содержат от примерно 1 до примерно 6 атомов углерода в цепи. Разветвленный означает, что одна или несколько низших алкильных групп, таких как метил, этил или пропил, присоединены к линейной алкильной цепи. «Низший алкил» означает группу, имеющую от примерно 1 до примерно 6 атомов углерода в цепи, которая может быть прямой или разветвленной. Неограничивающие примеры подходящих алкильных групп включают метил, этил, *n*-пропил, изопропил и трет-бутил.

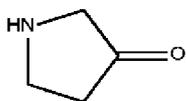
«Галогеналкил» означает алкил, определенный выше, в котором один или несколько атомов водорода в алкиле заменены галогеновой группой, определенной выше.

«Арил» означает ароматическую моноциклическую или мультициклическую кольцевую систему, содержащую от примерно 6 до примерно 14 атомов углерода, предпочтительно, от примерно 6 до примерно 10 атомов углерода. Арильная группа может быть необязательно замещена одним или несколькими «заместителями кольцевой системы», которые могут быть одинаковыми или разными и определены в настоящем документе. Неограничивающие примеры подходящих арильных групп включают фенил и нафтил. «Моноциклический арил» означает фенил.

«Циклоалкил» означает неароматическую моно- или мультициклическую кольцевую систему, содержащую от примерно 3 до примерно 12 атомов углерода, предпочтительно, от примерно 3 до примерно 10 атомов углерода. Предпочтительные циклоалкильные кольца содержат от примерно 5 до примерно 10 кольцевых атомов. Циклоалкил может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями,

которые могут быть одинаковыми или разными, как описано в настоящем документе. Моноциклический циклоалкил относится к моноциклическим вариантам циклоалкильных фрагментов, описанных в настоящем документе. Неограничивающие примеры подходящих моноциклических циклоалкилов включают циклопропил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и подобные. Мультициклические циклоалкилы относятся к мультициклическим, включая бициклические, кольцам, которые включают неароматическое кольцо. Неограничивающие примеры подходящих мультициклических циклоалкилов включают 1-декалинил, норборнил, адамантил и подобные. В некоторых вариантах осуществления, неароматическое кольцо конденсировано с ароматическим кольцом.

«Гетероциклоалкил» (или «гетероциклил») означает неароматическую, насыщенную или частично насыщенную моноциклическую или мультициклическую кольцевую систему, содержащую от примерно 3 до примерно 10 кольцевых атомов, предпочтительно, от примерно 5 до примерно 10 кольцевых атомов, в которой один или несколько атомов в кольцевой системе представляет собой элемент, отличный от углерода, например азот, кислород или серу, по отдельности или в комбинации. В кольцевой системе нет соседних атомов кислорода и/или серы. Предпочтительные гетероциклилы содержат от примерно 5 до примерно 6 кольцевых атомов. Префикс аза, окса или тиа перед названием гетероциклильного корневого имени означает, что в качестве атома кольца присутствует по меньшей мере атом азота, кислорода или серы, соответственно. Любой -NH в гетероциклильном кольце может быть защищен, например, группой -N(Вос), -N(CBz), -N(Tos) и подобной; такая защита также считается частью настоящего изобретения. Гетероциклил может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, как описано в настоящем документе. Атом азота или серы гетероциклила может быть необязательно окислен до соответствующего N-оксида, S-оксида или S, S-диоксида. Таким образом, термин «оксид», когда он появляется в определении переменной в общей структуре, описанной в настоящем документе, относится к соответствующему N-оксиду, S-оксиду или S, S-диоксиду. «Гетероциклил» также включает кольца, в которых =O заменяет два доступных водорода у одного и того же атома углерода (т.е. гетероциклил включает кольца, имеющие карбонильную группу в кольце). Такие группы =O могут называться в настоящем документе «оксо». Примером такого фрагмента является пирролидинон (или



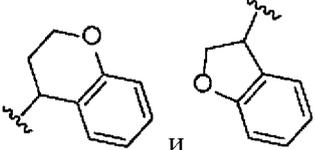
пирролидон):

. Используемый в настоящем документе термин «моноциклический гетероциклоалкил» относится к моноциклическим вариантам гетероциклоалкильных фрагментов, описанных в настоящем документе, и включает 4-7-

членные моноциклические гетероциклоалкильные группы, содержащие от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, где указанные кольцевые гетероатомы независимо выбраны из группы, состоящей из N, N-оксида, O, S, S-оксида, S(O) и S(O)₂. Точкой присоединения к исходному фрагменту является любой доступный кольцевой углерод или кольцевой гетероатом. Неограничивающие примеры моноциклических гетероциклоалкильных групп включают пиперидил, оксетанил, пирролил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиазолидинил, 1,4-диоксанил, тетрагидрофуранил, тетрагидротииофенил, *бета*-лактам, *гамма*-лактам, *дельта*-лактам, *бета*-лактон, *гамма*-лактон, *дельта*-лактон и пирролидинон, и их оксиды. Неограничивающий пример моноциклической

гетероциклоалкильной группы включает фрагмент: .

Неограничивающие примеры мультициклических гетероциклоалкильных групп включают бициклические гетероциклоалкильные группы. Конкретные примеры

включают, но не ограничены ими, .

«Алкокси» означает группу алкил-O-, в которой алкильная группа такая, как описано ранее. Неограничивающие примеры подходящих алкоксигрупп включают метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси и *n*-бутокси. Связь с исходной группой осуществляется через атом кислорода простого эфира.

Термин «замещенный» означает, что один или несколько атомов водорода в обозначенном атоме замещены выбранными из указанной группы, при условии, что нормальная валентность обозначенного атома в существующих обстоятельствах не превышает, и что замещение приводит к образованию стабильного соединения. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы только в том случае, если такие комбинации приводят к образованию стабильных соединений. Под «стабильным соединением» или «стабильной структурой» подразумевают соединение, которое является достаточно прочным, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси с полезной степенью чистоты и превращение в эффективный терапевтический агент.

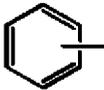
Термин «необязательно замещенный» означает необязательное замещение указанными группами, радикалами или фрагментами.

Когда переменная появляется более одного раза в группе, например, R⁸ в -N(R⁸)₂, или переменная появляется более одного раза в представленной в настоящем документе структуре, переменные могут быть одинаковыми или разными.

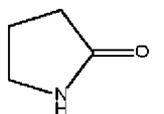
Сплошная линия  в качестве связи обычно указывает на смесь или любой из возможных изомеров, например, содержащих (R)- и (S)-стереохимию. Например:



Волнистая линия , используемая в настоящем документе, пересекает линию, обозначающую химическую связь, и указывает точку присоединения к остальной части

соединения. Линии, нарисованные в кольцевых системах, например, , указывают на то, что указанная линия (связь) может быть присоединена к любому из замещаемых атомов кольца.

«Оксо» определен как атом кислорода, который связан двойной связью с углеродным кольцом в циклоалкиле, циклоалкениле, гетероциклоалкиле, гетероциклоалкениле или другом кольце, описанном в настоящем документе, например,



В этом описании, где имеется несколько атомов кислорода и/или серы в кольцевой системе, в указанной кольцевой системе не может быть какого-либо соседнего кислорода и/или серы.

Как хорошо известно в данной области техники, связь, образованная конкретным атомом, в которой на концевой части связи не изображен фрагмент, указывает на метильную группу, связанную через эту связь с атомом, если не указано иное. Например:



В другом варианте соединения, полезные в способах по изобретению, и/или содержащие их композиции, полезные в указанных способах, присутствуют в выделенной и/или очищенной форме. Термин «очищенный», «в очищенной форме» или «в выделенной и очищенной форме» в отношении соединения относится к физическому состоянию указанного соединения после выделения в результате процесса синтеза (например, из реакционной смеси) или природного источника или их комбинации. Таким образом, термин «очищенный», «в очищенной форме» или «в выделенной и очищенной форме» в отношении соединения относится к физическому состоянию указанного соединения (или его таутомера или стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли или сольвата указанного соединения, указанного стереоизомера или указанного таутомера) после его получения в результате процесса или процессов очистки, описанных в настоящем документе или хорошо известных специалисту в данной области техники (например, хроматографии, перекристаллизации и подобного), с достаточной чистотой,

чтобы быть подходящим для использования *in vivo* или в медицинских целях и/или быть охарактеризованным стандартными аналитическими методами, описанными в настоящем документе или хорошо известными специалисту в данной области техники.

Следует понимать, что любой углерод, а также гетероатом с неудовлетворенной валентностью в тексте, схемах, примерах и таблицах в настоящем документе, как предполагается, имеет достаточное количество атомов водорода для удовлетворения валентностей.

Когда функциональная группа в соединении называется «защищенной», это означает, что группа находится в модифицированной форме, чтобы предотвратить нежелательные побочные реакции в защищенном сайте, когда соединение подвергается реакции. Подходящие защитные группы будут понятны специалистам в данной области техники, а также путем ссылки на стандартные учебники, такие как, например, T. W. Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis* (1991), Wiley, New York.

В другом варианте осуществления предложены пролекарства и/или сольваты соединений по изобретению. Обсуждение пролекарств представлено в T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series, и в *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press. Термин «пролекарство» означает соединение (например, предшественник лекарственного средства), которое трансформируется *in vivo* с получением соединения по изобретению или фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата соединения. Трансформация может происходить различными механизмами (например, посредством метаболических или химических процессов), например, посредством гидролиза в крови. Обсуждение использования пролекарств представлено T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, и в *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Например, если соединение, применимое в способах по настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемая соль содержит функциональную группу карбоновой кислоты, пролекарство может содержать сложный эфир, образованный заменой атома водорода кислотной группы на такую группу, как , например, (C₁-C₈)алкил, (C₂-C₁₂)алканоилоксиметил, 1-(алканоилокси)этил, имеющий от 4 до 9 атомов углерода, 1-метил-1-(алканоилокси)-этил, имеющий от 5 до 10 атомов углерода, алкоксикарбонилоксиметил, имеющий от 3 до 6 атомов углерода, 1-(алкоксикарбонилокси)этил, имеющий от 4 до 7 атомов углерода, 1-метил-1-(алкоксикарбонилокси)этил, имеющий от 5 до 8 атомов углерода, N-(алкоксикарбонил)аминометил, имеющий от 3 до 9 атомов углерода, 1-(N-(алкоксикарбонил)амино)этил, имеющий от 4 до 10 атомов углерода, 3-фталидил, 4-критонолактонил, гамма-бутиролактон-4-ил, ди-N, N-(C₁-C₂)алкиламино(C₂-C₃)алкил (такой как β-диметиламиноэтил), карбамоил-(C₁-C₂)алкил, N, N-ди(C₁-C₂)алкилкарбамоил-(C₁-C₂)алкил и пиперидино-, пирролидино- или морфолино(C₂-C₃)алкил и подобные.

Аналогично, если соединение, используемое в способах изобретения, содержит спиртовую функциональную группу, пролекарство может быть образовано заменой атома водорода спиртовой группы на такую группу, как, например, (C₁-C₆)алканоилоксиметил, 1-((C₁-C₆)алканоилокси)этил, 1-метил-1-((C₁-C₆)алканоилокси)этил, (C₁-C₆)алкоксикарбонилоксиметил, N-(C₁-C₆)алкоксикарбониламинометил, сукциноил, (C₁-C₆)алканоил, α-амино(C₁-C₄)алканил, арилацил и α-аминоацил или α-аминоацил-α-аминоацил, где каждая α-аминоацильная группа независимо выбрана из встречающихся в природе L-аминокислот, P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁-C₆)алкил)₂ или гликозила (радикала, образующегося в результате удаления гидроксильной группы полуацетальной формы углевода) и подобные.

Если соединение, используемое в способах по настоящему изобретению, включает аминную функциональную группу, пролекарство может быть образовано заменой атома водорода в аминной группе такой группой, как, например, R-карбонил, RO-карбонил, NRR'-карбонил, где каждый из R и R' независимо представляет собой (C₁-C₁₀)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил, бензил, или R-карбонил представляет собой природный α-аминоацил или природный α-аминоацил, -C(OH)C(O)OY¹, где Y¹ представляет собой H, (C₁-C₆)алкил или бензил, -C(OY²)Y³, где Y² представляет собой (C₁-C₄)алкил и Y³ представляет собой (C₁-C₆)алкил, карбокси (C₁-C₆)алкил, амино(C₁-C₄)алкил или моно-N- или ди-N, N-(C₁-C₆)алкиламиноалкил, -C(Y⁴)Y⁵, где Y⁴ представляет собой H или метил, и Y⁵ представляет собой моно-N- или ди-N, N-(C₁-C₆)алкиламино морфолино, пиперидин-1-ил или пирролидин-1-ил и подобные.

Одно или несколько соединений, используемых в способах по изобретению, могут существовать как в не сольватированных, так и в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и подобные, и предполагается, что изобретение охватывает как сольватированные, так и не сольватированные формы. «Сольват» означает физическую ассоциацию соединения по изобретению с одной или несколькими молекулами растворителя. Эта физическая ассоциация включает в себя различные степени ионной и ковалентной связи, включая водородную связь. В некоторых случаях, сольват будет способен к выделению, например, когда одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку твердого кристаллического вещества. «Сольват» включает как растворенные, так и выделяемые сольваты. Неограничивающие примеры подходящих сольватов включают этанолаты, метанолаты и подобные. «Гидрат» представляет собой сольват, в котором молекулой растворителя является H₂O.

Одно или несколько соединений, используемых в способах по изобретению, необязательно могут быть превращены в сольват. Получение сольватов общеизвестно. Так, например, M. Caira et al., *J. Pharmaceutical Sci.*, **1993**, 3, 601-611, описывают получение сольватов противогрибкового флуконазола в этилацетате, а также из воды. Подобные препараты сольватов, гемисольватов, гидратов и подобных описаны E. C. van Tonder et al., *AAPS PharmSciTech.*, 5(1), article 12 (2004); и A. L. Bingham et al., *Chem.*

Commun., 603-604 (2001). Типовой, неограничивающий процесс включает растворение соединения по изобретению в желаемых количествах желаемого растворителя (органического или воды или их смесей) при температуре выше температуры окружающей среды, и охлаждение раствора со скоростью, достаточной для образования кристаллов, которые затем выделяют стандартными способами. Аналитические методы, такие как, например, ИК-спектроскопия, показывают наличие растворителя (или воды) в кристаллах в виде сольвата (или гидрата).

«Эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» означает количество соединения или композиции, используемое в способах настоящего изобретения, эффективное для ингибирования вышеупомянутых заболеваний или активности фермента и, таким образом, вызывающее желаемый терапевтический, улучшающий, ингибирующий или профилактический эффект.

Другой вариант осуществления предлагает фармацевтически приемлемые соли соединений, которые можно использовать в способах изобретения. Таким образом, ссылка на соединение, используемое в способах по изобретению, описанное в настоящем документе, включает ссылку на его соли, если не указано иное. Термин «соль(и)», используемый в настоящем документе, обозначает кислые соли, образованные неорганическими и/или органическими кислотами, а также основные соли, образованные неорганическими и/или органическими основаниями. Кроме того, когда соединение по изобретению содержит как основной фрагмент, такой как, но не ограничиваясь ими, пиридин или имидазол, так и кислотный фрагмент, такой как, но не ограничиваясь ими, карбоновая кислота, цвиттерионы («внутренние соли») могут быть образованы и включены в термин «соль(и)», используемый в настоящем документе. Предпочтительны фармацевтически приемлемые (т.е. нетоксичные, физиологически приемлемые) соли, хотя также полезны и другие соли. Соли соединений, используемых в способах изобретения, могут быть образованы, например, путем взаимодействия соединения изобретения с количеством кислоты или основания, например, эквивалентным количеством, в среде, такой как среда, в которой соль осаждается, или в водной среде с последующей лиофилизацией.

Примеры кислотно-аддитивных солей включают ацетаты, аскорбаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, бораты, бутираты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, фумараты, гидрохлориды, гидробромиды, гидройодиды, лактаты, малеаты, метансульфонаты, нафталинсульфонаты, нитраты, оксалаты, фосфаты, пропионаты, салицилаты, сукцинаты, сульфаты, тартараты, тиоцианаты, толуолсульфонаты (также известные как тозилаты) и подобные.

Кроме того, кислоты, которые обычно считаются подходящими для образования фармацевтически полезных солей из основных фармацевтических соединений, обсуждаются, например, в P. Stahl et al., Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use*. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986)

33 201-217; Anderson et al., *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; и в *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C., на их веб-сайте). Эти раскрытия включены в настоящий документ посредством ссылки.

Примеры основных солей включают соли аммония, соли щелочных металлов, такие как соли натрия, лития и калия, соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и магния, соли с органическими основаниями (например, органическими аминами), такими как дициклогексиламины, трет-бутиламины, и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и подобные. Основные азотсодержащие группы могут быть кватернизированы с такими агентами, как низшие алкилгалогениды (например, метил-, этил- и бутилхлориды, бромиды и иодиды), диалкилсульфаты (например, диметил-, диэтил- и дибутилсульфаты), галогениды с длинной цепью (например, децил-, лаурил- и стеарилхлориды, бромиды и йодиды), аралкилгалогениды (например, бензил- и фенетилбромиды) и другие.

Все такие соли кислот и оснований считаются фармацевтически приемлемыми солями в объеме изобретения, и все кислотные и основные соли считаются эквивалентными свободным формам соответствующих соединений для целей изобретения.

Другой вариант осуществления предлагает фармацевтически приемлемые сложные эфиры соединений, используемых в способах изобретения. Такие сложные эфиры включают следующие группы: (1) сложные эфиры карбоновых кислот, полученные эстерификацией гидроксигрупп, в которых не карбонильный фрагмент части карбоновой кислоты сложноэфирной группы выбран из алкила с прямой или разветвленной цепью (например, ацетила, н-пропила, трет-бутила или н-бутила), алкоксиалкила (например, метоксиметила), аралкила (например, бензила), арилоксиалкила (например, феноксиметила), арила (например, фенила, необязательно замещенного, например, галогеном, C₁₋₄алкилом или C₁₋₄алкокси или амино); (2) сложные эфиры сульфоната, такие как алкил- или аралкилсульфонил (например, метансульфонил); (3) сложные эфиры аминокислот (например, L-валила или L-изолейцила); (4) сложные эфиры фосфоната и (5) моно-, ди- или трифосфатные сложные эфиры. Сложные эфиры фосфата могут быть дополнительно эстерифицированы, например, C₁₋₂₀ спиртом или его реакционноспособным производным или 2,3-ди(C₆₋₂₄)ацилглицерином.

Как упомянуто в настоящем документе, в другом варианте осуществления предложены таутомеры соединений по настоящему изобретению для использования в способах по настоящему изобретению, а также соли, сольваты, сложные эфиры и пролекарства указанных таутомеров. Следует понимать, что все таутомерные формы таких соединений входят в объем соединений, используемых в способах изобретения. Например, в изобретение включены все кето-енольные и имин-енаминовые формы соединений, если они присутствуют.

Соединения, используемые в способах изобретения, могут содержать асимметричные или хиральные центры и, следовательно, существуют в разных

стереоизомерных формах. Предполагается, что все стереоизомерные формы соединений, используемых в способах по изобретению, а также их смеси, включая рацемические смеси, составляют часть настоящего изобретения. Кроме того, настоящее изобретение охватывает использование всех геометрических и позиционных изомеров. Например, если соединение, используемое в способах по настоящему изобретению, включает двойную связь или конденсированное кольцо, в объем изобретения входят как цис-, так и транс-формы, (E) и (Z) формы, а также их смеси.

Другой вариант осуществления предлагает диастереомерные смеси и отдельные энантиомеры соединений, используемых в способах изобретения. Диастереомерные смеси можно разделить на отдельные диастереомеры на основании их физико-химических различий способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, такими как, например, хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры можно разделить путем преобразования энантиомерной смеси в диастереомерную смесь путем реакции с соответствующим оптически активным соединением (например, хиральным вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорангидрид Мошера), разделением диастереомеров и превращением (например, гидролизом) отдельных диастереомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Кроме того, некоторые из соединений, используемых в способах по изобретению, могут быть атропоизомерами (например, замещенными биарилами) и рассматриваются как часть настоящего изобретения. Энантиомеры также можно разделить с помощью хиральной колонки ВЭЖХ.

Все стереоизомеры (например, геометрические изомеры, оптические изомеры и подобные) соединений, используемых в способах по изобретению (включая соли, сольваты, сложные эфиры и пролекарства соединений, а также соли, сольваты и сложные эфиры пролекарств), такие как те, которые могут существовать благодаря асимметричным атомам углерода в различных заместителях, включая энантиомерные формы (которые могут существовать даже в отсутствие асимметрических атомов углерода), ротамерные формы, атропомеры и диастереомерные формы, рассматриваются как варианты осуществления в рамках объема настоящего изобретения, а также позиционные изомеры (такие как, например, 4-пиридил и 3-пиридил). (Например, если соединение по изобретению включает двойную связь или конденсированное кольцо, то и цис-, и транс-формы, а также смеси, охватываются объемом изобретения. Также, например, все кето-енольные и имин-енаминовые формы соединений включены в способы по изобретению).

Отдельные стереоизомеры соединений по изобретению могут, например, по существу не содержать другие изомеры, или могут быть смешаны, например, в виде рацематов или со всеми другими или другими выбранными стереоизомерами. Хиральные центры настоящего изобретения могут иметь S- или R-конфигурацию, как определено Рекомендациями IUPAC 1974 года. Использование терминов «соль», «сольват», «эфир», «пролекарство» и т.п. предназначено в равной степени применяться к соли, сольвату, сложному эфиру и пролекарству энантиомеров, стереоизомеров, ротамеров, таутомеров,

позиционных изомеров, рацематов или пролекарств соединений изобретения.

Другой вариант осуществления предлагает меченные изотопами соединения, которые можно использовать в способах по изобретению. Такие соединения идентичны соединениям, перечисленным в настоящем документе, за исключением того факта, что один или несколько атомов замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличающееся от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl , соответственно.

Некоторые меченые изотопами соединения по настоящему изобретению (например, меченые ^3H и ^{14}C) применимы в анализах распределения соединения и/или субстрата в тканях. Изотопы трития (т.е. ^3H) и углерода-14 (т.е. ^{14}C) особенно предпочтительны из-за простоты их получения и возможности обнаружения. Кроме того, замена более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т.е. ^2H), может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью (например, увеличение периода полужизни *in vivo* или снижение требований к дозировке) и, следовательно, может быть предпочтительна в некоторых обстоятельствах.

Меченые изотопами соединения изобретения обычно можно получить с помощью следующих процедур, аналогичных тем, которые раскрыты на схемах и/или в примерах ниже, путем замены подходящего меченого изотопом реагента не меченым изотопом реагентом.

В соединениях, используемых в способах по изобретению, атомы могут иметь естественное 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. Предполагается, что настоящее изобретение включает все подходящие изотопные варианты соединений изобретения. Например, различные изотопные формы водорода (H) включают протий (^1H) и дейтерий (^2H). Присутствие дейтерия в соединениях по изобретению обозначено буквой «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, полезное в качестве стандарта для характеристики биологических образцов. Изотопно-обогащенные соединения изобретения могут быть получены без излишних экспериментов обычными методами, хорошо известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными описанным в схемах и примерах в настоящем документе, с использованием соответствующих изотопно-обогащенных реагентов и/или промежуточных продуктов.

Полиморфные формы соединений, используемых в способах изобретения, а также

солей, сольватов, сложных эфиров и пролекарств соединений изобретения предназначены для включения в настоящее изобретение.

Способы лечения

Настоящее изобретение направлено на способы лечения инфекций *Plasmodium*, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли. Более конкретно, способы по изобретению включают введение соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления, соединения Формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят в форме фармацевтической композиции, дополнительно содержащей фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

Настоящее изобретение предлагает способ лечения инфекции *Plasmodium*, или лечения малярии, или ингибирования плазмепсина X, который включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, где указанное соединение имеет структурную Формулу (I), описанную в разделе «Сущность изобретения». В некоторых вариантах осуществления, соединения Формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят с фармацевтически приемлемым носителем в виде фармацевтической композиции. В настоящем документе также предложены различные варианты осуществления этих способов, как описано *ниже*.

Изобретение также относится к применению соединения Формул (I)-(VIII) или его фармацевтически приемлемой соли для ингибирования активности плазмепсина X, для лечения инфекции *Plasmodium* или для лечения малярии. Изобретение также относится к применению соединения Формул (I)-(VIII) или его фармацевтически приемлемой соли при производстве лекарственного средства для ингибирования активности плазмепсина X, для лечения инфекции *Plasmodium* или для лечения малярии. Соединения Формул (I)-(VIII) или их фармацевтически приемлемые соли, описанные в любом из вариантов осуществления настоящего изобретения, полезны для любого из вышеуказанных применений.

Настоящее изобретение предлагает способ лечения инфекции *Plasmodium*, или лечения малярии, или ингибирования плазмепсина IX, который включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, где указанное соединение имеет структурную Формулу (I), описанную в разделе «Сущность изобретения». В некоторых вариантах осуществления, соединения Формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят с фармацевтически приемлемым носителем в виде фармацевтической композиции. В настоящем документе также предложены различные варианты осуществления этих способов, как описано *ниже*.

Изобретение также относится к применению соединения Формул (I)-(VIII) или его фармацевтически приемлемой соли для ингибирования активности плазмепсина IX, для

лечения инфекции *Plasmodium* или для лечения малярии. Изобретение также относится к применению соединения Формул (I)-(VIII) или его фармацевтически приемлемой соли при производстве лекарственного средства для ингибирования активности плазмепсина IX, для лечения инфекции *Plasmodium* или для лечения малярии. Соединения Формул (I)-(VIII) или их фармацевтически приемлемые соли, описанные в любом из вариантов осуществления настоящего изобретения, полезны для любого из вышеуказанных применений.

Настоящее изобретение предлагает способ лечения инфекции *Plasmodium*, или лечения малярии, или ингибирования плазмепсина X и плазмепсина IX, который включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, где указанное соединение имеет структурную Формулу (I), описанную в разделе «Сущность изобретения». В некоторых вариантах осуществления, соединения Формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли вводят с фармацевтически приемлемым носителем в виде фармацевтической композиции. В настоящем документе также предложены различные варианты осуществления этих способов, как описано *ниже*.

Изобретение также относится к применению соединения Формул (I)-(VIII) или его фармацевтически приемлемой соли для ингибирования активности плазмепсина X и плазмепсина IX, для лечения инфекции *Plasmodium* или для лечения малярии. Изобретение также относится к применению соединения Формул (I)-(VIII) или его фармацевтически приемлемой соли при производстве лекарственного средства для ингибирования активности плазмепсина X и плазмепсина IX, для лечения инфекции *Plasmodium* или для лечения малярии. Соединения Формул (I)-(VIII) или их фармацевтически приемлемые соли, описанные в любом из вариантов осуществления настоящего изобретения, полезны для любого из вышеуказанных применений.

Способы настоящего изобретения полезны для лечения малярии тем, что они подавляют возникновение, рост или прогрессирование заболевания, облегчают симптомы состояния, вызывают регресс состояния, излечивают заболевание или иным образом улучшают общее самочувствие субъекта, страдающего этим заболеванием или подверженного риску этого заболевания. Таким образом, в соответствии с раскрытым в настоящем документе объектом изобретения, термины «лечить», «лечение» и их грамматические варианты, а также фраза «способ лечения» предназначены для охвата любого желаемого терапевтического вмешательства, включая, но не ограничиваясь ими, способ лечения существующей инфекции у инфицированного субъекта, например, у субъекта, который подвергся воздействию паразита, как описано в настоящем документе.

Варианты осуществления изобретения также включают одно или несколько соединений Формул (I)-(VIII), или его фармацевтически приемлемую соль (i) для применения в, (ii) для применения в качестве лекарственного средства или композиции для, или (iii) для применения при приготовлении лекарственного средства для: (a) терапии (например, организма человека); (b) медицины; (c) ингибирования роста

паразитов/*Plasmodium*, (d) лечения или профилактики заражения видами *Plasmodium*; (e) уменьшения прогрессирования, появления или тяжести патологических симптомов, связанных с инфекцией *Plasmodium*, и/или снижения вероятности тяжелой инфекции *Plasmodium*, или (f) лечения, профилактики или задержки начала, тяжести или прогрессирования *Plasmodium*-ассоциированных заболеваний, включая, но не ограничиваясь ими: малярию.

Соответственно, другой вариант осуществления предлагает способы лечения малярии или лечения инфекции *Plasmodium*, включающие введение комбинаций, содержащих количество по меньшей мере одного соединения Формул (I)-(VIII) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сложного эфира или пролекарства, и эффективное количество одного или нескольких дополнительных агентов, описанных ниже. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе описаны способы лечения малярии или лечения инфекции *Plasmodium*, включающие введение комбинаций, содержащих количество по меньшей мере одного соединения Формул (I)-(VIII) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сложного эфира или пролекарства, и эффективное количество одного или нескольких дополнительных противомаларийных агентов. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе описаны способы лечения малярии путем ингибирования плазмепсина X, IX и по меньшей мере одного другого механизма, включающие введение комбинаций, содержащих количество по меньшей мере одного соединения Формул (I)-(VIII) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сложного эфира или пролекарства, и эффективное количество одного или нескольких дополнительных противомаларийных агентов, где дополнительные противомаларийные агенты действуют по иному механизму, чем ингибирование плазмепсина IX или плазмепсина X. Фармакологические свойства соединения Формул (I)-(VIII) или их фармацевтически приемлемые соли могут быть подтверждены несколькими фармакологическими анализами.

Дозировка и введение

Другой вариант осуществления предлагает подходящие дозировки и дозированные формы соединений, используемых в способах изобретения. Подходящие дозы для введения пациентам соединений, используемых в способах по изобретению, могут легко определить специалисты в данной области техники, например, лечащий врач, фармацевт или другой квалифицированный работник, и они могут варьироваться в зависимости от состояния здоровья, возраста, веса пациента, частоты введения, использования с другими активными ингредиентами и/или показаний, по которым вводят соединения. Дозы могут находиться в диапазоне примерно от 0,001 до 500 мг/кг массы тела/день соединения по изобретению. В одном варианте осуществления, доза составляет от примерно 0,01 до примерно 25 мг/кг массы тела/день соединения по изобретению или фармацевтически приемлемой соли или сольвата указанного соединения. В другом варианте осуществления, количество активного соединения в стандартной дозе препарата можно варьировать или регулировать от примерно 1 мг до примерно 100 мг, в конкретных вариантах

осуществления, от примерно 1 мг до примерно 50 мг, в конкретных вариантах осуществления, от примерно 1 мг до примерно 25 мг в соответствии с конкретным применением. В другом варианте осуществления, типовая рекомендованная схема суточного дозирования для перорального введения может варьироваться от примерно 1 мг/день до примерно 500 мг/день, в конкретных вариантах осуществления, от 1 мг/день до 200 мг/день, двумя-четырьмя разделенными дозами.

Как обсуждалось выше, количество и частота введения соединений по изобретению и/или их фармацевтически приемлемых солей будут регулироваться по решению лечащего врача с учетом таких факторов, как возраст, состояние и размер пациента, а также тяжесть симптомов, подлежащих лечению.

К препаратам жидкой формы относятся растворы, суспензии и эмульсии. В качестве примера можно упомянуть воду или водно-пропиленгликолевые растворы для парентеральной инъекции или добавление подсластителей и загустителей для пероральных растворов, суспензий и эмульсий. Препараты в жидкой форме могут также включать растворы для интраназального введения.

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

Также включены препараты в твердой форме, которые предназначены для превращения, непосредственно перед применением, в препараты в жидкой форме для перорального или парентерального введения. К таким жидким формам относятся растворы, суспензии и эмульсии.

Другой вариант осуществления предлагает применение композиций, содержащих соединение Формул (I)-(VIII) или его фармацевтически приемлемую соль, составленных для трансдермальной доставки. Трансдермальные композиции могут принимать форму кремов, лосьонов, аэрозолей и/или эмульсий и могут быть включены в трансдермальные пластыри матричного или резервуарного типа, которые обычно используют для этой цели в данной области техники.

Другой вариант осуществления предлагает применение композиций, содержащих соединение Формул (I)-(VIII) или его фармацевтически приемлемую соль, составленных для подкожной доставки. Другой вариант осуществления предлагает применение композиций, подходящих для пероральной доставки. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтический препарат, содержащий одно или несколько соединений Формул (I)-(VIII) или их фармацевтически приемлемую соль, получают в стандартной дозированной форме. В таких формах, препарат подразделяют на стандартные дозы подходящего размера, содержащие соответствующие количества активного компонента, например, эффективное количество для достижения желаемой цели. Каждая из вышеупомянутых альтернатив рассматривается как включенная в различные варианты осуществления изобретения.

При использовании в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами («комбинированной терапии») соединения, используемые в способах данного изобретения, т.е. соединения Формул (I)-(VIII), можно вводить вместе или последовательно. При последовательном введении, соединения по изобретению можно вводить до или после одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов, как определено специалистами в данной области техники или по предпочтениям пациента.

Если они составлены в виде фиксированной дозы, в таких комбинированных продуктах используют соединения Формул (I)-(VIII) или их фармацевтически приемлемые соли в пределах диапазона доз, описанных в настоящем документе, и другой фармацевтически активный агент или лечение в пределах его дозировки.

Комбинированная терапия

Другой вариант осуществления предлагает способы лечения с использованием фармацевтически приемлемых композиций, содержащих соединение по изобретению либо в виде чистого химического вещества, либо необязательно дополнительно содержащих дополнительные ингредиенты. Такие композиции предусмотрены для получения и применения отдельно или в составе комбинированной терапии. Для приготовления фармацевтических композиций из соединений изобретения, инертные фармацевтически приемлемые носители могут быть твердыми или жидкими. Препараты в твердой форме включают порошки, таблетки, диспергируемые гранулы, капсулы, облатки и суппозитории. Порошки и таблетки могут содержать от примерно 5 до примерно 95 процентов активного ингредиента. Подходящие твердые носители известны в данной области техники, например, карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар или лактоза. Таблетки, порошки, облатки и капсулы можно использовать в качестве твердых дозированных форм, пригодных для перорального введения. Примеры фармацевтически приемлемых носителей и способы производства различных композиций можно найти в A. Gennaro (ed.), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

Неограничивающие примеры дополнительных лекарственных средств и активных агентов, полезных в комбинированной терапии для лечения малярии, включают следующие: Coartem® (Novartis International AG, Basel, Switzerland; артемизинин+люмефантрин), Eurartesim® (Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc., Rome, Italy; диgidроартемизинин-пипераквин), Pyramax® (Shin Poong Pharmaceutical Co., Ltd., Seoul, Korea; пиринаридин-артесунат), ASAQ Winthrop® (Sanofi SA (Gentilly, France)/DNDi (Geneva, Switzerland); артесунат+амодиаквин), ASMQ (Cipla Limited (Mumbai, India)/DNDi, артесунат+мефлоквин), SPAQ-CO™ (Guilin Pharmaceutical Co., Ltd. (Shanghai), амодиаквин+сульфадоксин, пириметамин), Artesun® (Guilin Pharmaceutical, артесунат), артемизинин, артесунат, диgidроартемизинин, люмефантрин, амодиаквин, мефлоквин, пипераквин, хинин, хлороквин, атоваквон и прогуанил и сульфадоксин-пириметамин, тафенохин (Glaxosmithkline), OZ439/PQP (Sanofi), OZ439/FQ (Sanofi),

КАЕ609 (Novartis), КАФ156 (Novartis), DSM265 (NIH/Takeda) и МК-4815 (Merck & Co., Inc., Powles *et al.*, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 56(5): 2414- 2419(2012)). Выбор таких дополнительных активных ингредиентов будет осуществляться в соответствии с имеющимися заболеваниями или нарушениями, лечение которых желательно, по решению лечащего врача или другого поставщика медицинских услуг.

Таким образом, изобретение также предлагает способы применения соединений Формул (I)-(VIII) или их фармацевтически приемлемых солей для ингибирования плазмепсина X, плазмепсина IX или плазмепсинов X и IX, для лечения инфекции *Plasmodium* или лечения малярии, где способ дополнительно включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, одного или нескольких дополнительных противомаларийных агентов. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько дополнительных противомаларийных агентов выбраны из группы, состоящей из: артеметера, люмефантрина, дигидроартемизинина, пипераквина, пиронаридина, артесуната, амодиаквина, мефлоквина, сульфадоксина, пириметамина, люмефантрина, хинина, хлороквина, атоваквона и прогуанила.

ПРИМЕРЫ

Значения сокращений в Примерах показаны ниже.

АЦН=MeCN=CH₃CN=ацетонитрил

AcOH=уксусная кислота

АИБН=азобисизобутиронитрил

Ar=аргон

BBr₃=трибромид бора

BF₃ Et₂O=эфират трехфтористого бора

Boc₂O=ди-трет-бутилдикарбонат

Cbz=карбоксибензил

CbzOSu=N-(Бензилоксикарбонилокси)сукцинимид

CBr₄=тетрабромметан

CCl₄=четырехлористый углерод

CELITE=диатомовая земля

Конц.=концентрированный

Cs₂CO₃=карбонат цезия

ДБУ=1,8-диазабицикло[5,4,0]ундец-7-ен

ДХЭ=дихлорэтан

ДХМ=дихлорметан

ДДХ=2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон

DIBALH=гидрид диизобутилалюминия

ДИПЭА=ДИЭА= N, N-диизопропилэтиламин или основание Хюнига

ДМА=диметилацетамид

ДМАП=4-диметиламинопиридин

ДМФ=N, N-диметилформамид

ПДМ=периодинан Десса-Мартина
 ДМСО=диметилсульфоксид
 ДФФЭ=1,2-бис(дифенилфосфино)этан
 ДФФФ=1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
 ЭДКИ=ЭДК=1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
 Et₂O=диэтиловый эфир
 EtOAc=этилацетат
 EtOH=этанол
 Et₃SiH=триэтилсилан
 ч=часы
 Н₂=водород
 ГАТУ=гексафторфосфат 3-оксида 1-[бис(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-
 триазоло[4,5-*b*]пиридиния
 HCl=хлористоводородная кислота
 ГФМК= гептафтормасляная кислота
 HOAc=уксусная кислота
 I₂=йод
 ИПС= изопропиловый спирт
 [Ir(cod)Cl]₂=димер хлорида циклооктадиениридия
 K₂CO₃=карбонат калия
 K₃PO₄=фосфат трикалия
 KF=фторид калия
 KNMDS=бис(триметилсилил)амид калия
 KOTMS=триметилсиланолат калия
 ЖХМС=жидкостная хроматография - масс-спектрометрия
 ДАЛ=диизопропиламид лития
 LHMDS=LiHMDS= бис(триметилсилил)амид лития
 LiAlH₄=алюмогидрид лития
 LiOH=гидроксид лития
 мин=минуты
 Me=метил
 MeCN=ацетонитрил
 MeOH=CH₃OH=метанол
 MgSO₄=сульфат магния
 MsCl=метансульфонилхлорид
 N₂=азот
 NaBH₄=боргидрат натрия
 NaNH=гидрид натрия
 NaHCO₃=гидрокарбонат натрия
 NaIO₄=периодат натрия

NaOH=гидроксид натрия
 Na₂CO₃=карбонат натрия
 Na₂SO₃=сульфит натрия
 Na₂SO₄=сульфат натрия
 NH₄Cl=хлорид аммония
 NH₄OH=гидроксид аммония
 NH₄OAc=ацетат аммония
 NaNMDS=бис(триметилсилил)амид натрия
 OMs=мезилат
 OTs=тозилат
 OTf=трифторметансульфонил
 Pd(OH)₂/C=катализатор Пирлмана - гидроксид палладия на угле-С
 Pd-C=палладий на угле-С
 [Pd(C₃H₅)Cl₂]=димер хлорида аллилпалладия(II)
 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂=[1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)
 PPh₃=Трифенилфосфин
 RuO₂.H₂O=гидрат оксида рутения(IV)
 ОФ-ВЭЖХ=обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография
 СЖХ=сверхкритическая жидкостная хроматография
 TBDPS-Cl=TBSCl=трет-бутил(хлор)дифенилсилан
 ТЭА=Et₃N=триэтиламин
 ФТБА=фторид тетра-н-бутиламмония
 ТФК=трифторуксусная кислота
 ТГФ=тетрагидрофуран
 Ti(EtO)₄=этоксид титана
 ТМС=триметилсилил
 TMSOTf=трифторметансульфонат триметилсилила
 TsOH=п-толуолсульфоновая кислота
 CDCl₃=тяжелый хлороформ
 CD₃OD=тяжелый метанол
 1 стандартная атмосфера [атм]=101325 паскалей [Па]=14,6959488 ф./кв.д.

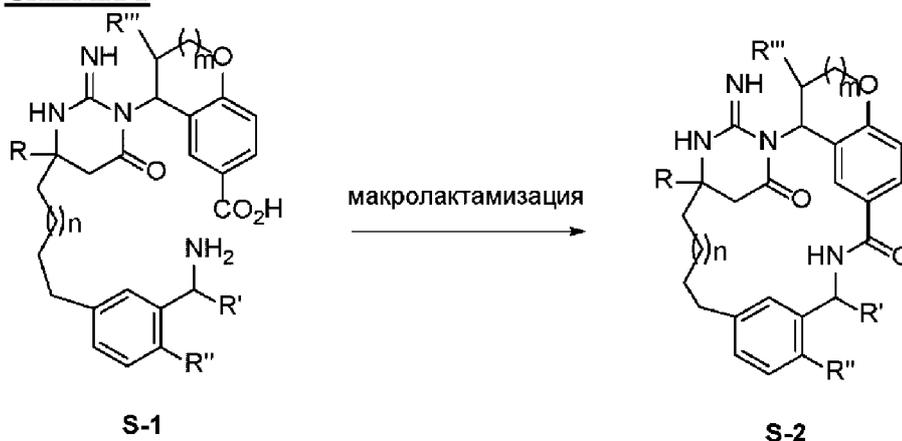
Значения сокращений в спектре ядерного магнитного резонанса показаны ниже:

с=синглет, д=дублет, дд=дублет дублетов, дт=двойной триплет, ддд=двойной дублет, септ=септет, т=триплет, м=мультиплет, ш=широкий, шс=широкий синглет, кв=квартет, J=константа сочетания и Гц=герц.

Несколько способов получения соединений изобретения описаны на следующих Схемах и Примерах. Исходные материалы и промежуточные соединения покупают коммерчески из известных источников или получают с применением известных методов или как показано другим способом. Некоторые пути, часто применяемые к соединениям Формулы I, описаны на представленных далее Схемах. В некоторых случаях, порядок

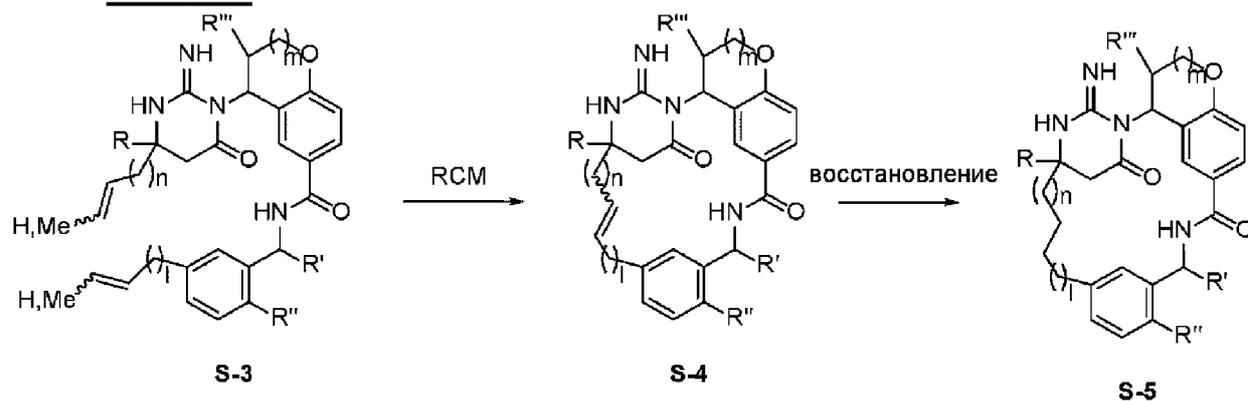
проведения стадий реакции на схемах может варьироваться для улучшения реакции или чтобы избежать нежелательных продуктов реакции.

СХЕМА 1



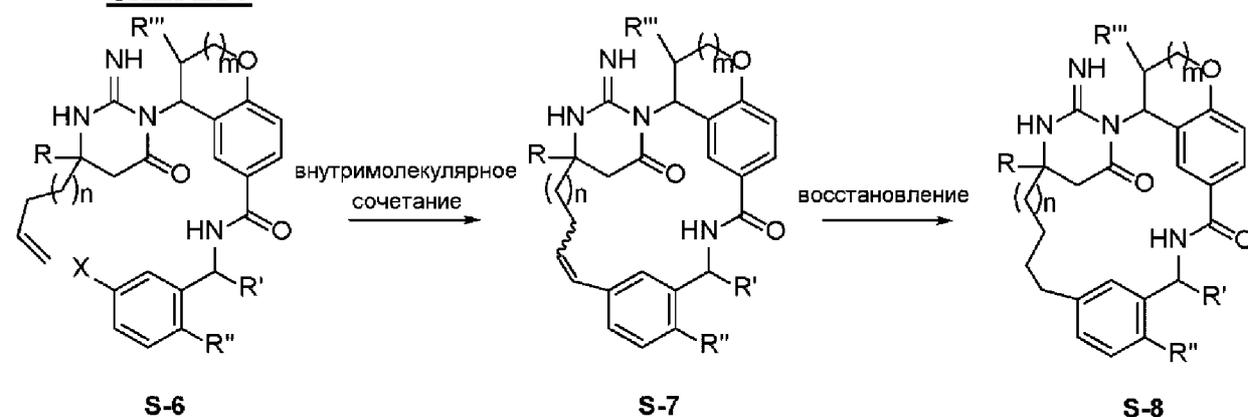
Соединения Формулы **S-2** получают из **S-1** макролактамизацией с применением реагентов амидного сочетания.

СХЕМА 2



Промежуточные соединения Формулы **S-4** получают из **S-3** после реакции обмена с замыканием цикла (RCM) с применением катализаторов, таких как катализаторы Граббса Жана и Говейды/Граббса 2 поколения. Двойные связи в **S-4** могут быть восстановлены, например, в условиях гидрогенизации с получением продуктов Формулы **S-5**.

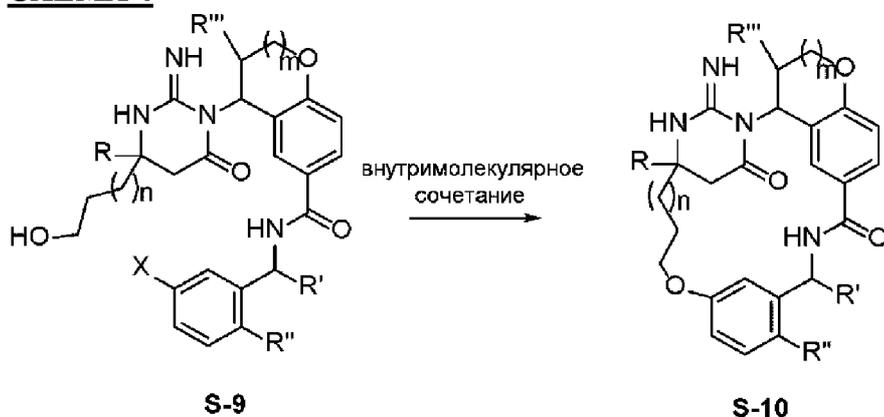
СХЕМА 3



Промежуточные соединения Формулы **S-7** получают из **S-6**, в котором X представляет собой галоген, такой как Cl, Br и I, после реакций внутримолекулярного

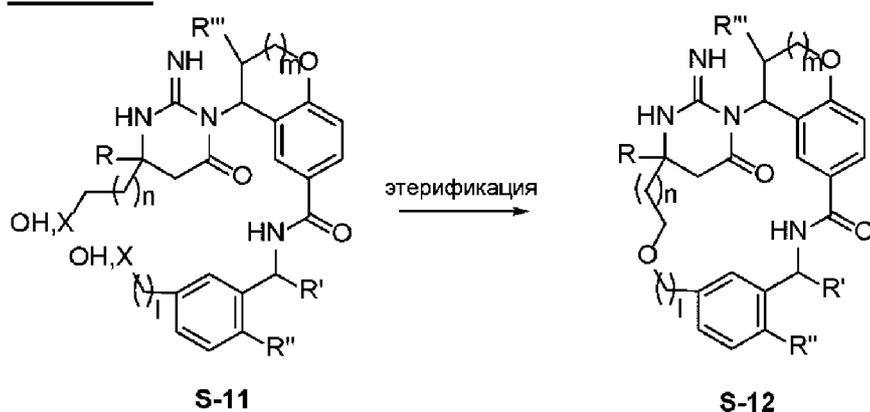
перекрестного сочетания, катализированного переходным металлом, таких как реакции Хека. Полученные двойные связи в **S-7** могут быть восстановлены, например, в условиях гидрогенизации с получением продуктов Формулы **S-8**.

СХЕМА 4



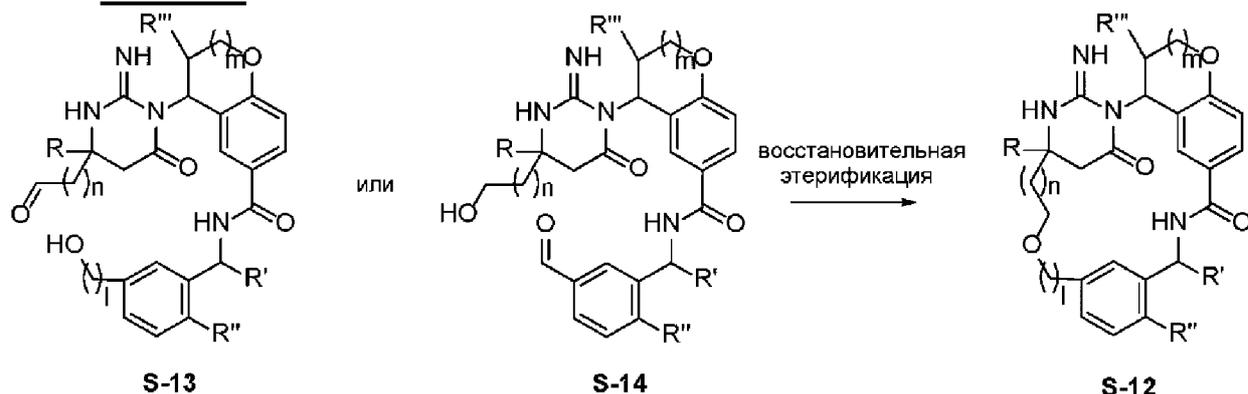
Продукты Формулы **S-10** получают из **S-9**, в котором X представляет собой галоген, такой как Cl, Br и I, после реакций внутримолекулярного перекрестного сочетания, катализированного переходным металлом, таких как реакции сочетания C-O, катализируемые палладием.

СХЕМА 5



Продукты Формулы **S-12** получают из **S-11** после межмолекулярных S_N2 реакций между спиртом и X, в которых X является уходящей группой, такой как Cl, Br, I, OMs, OTs или OTf. Продукты Формулы **S-12** также получают из **S-11** диолов в условиях дегидратации с применением кислоты или других дегидратирующих реагентов.

СХЕМА 6



Продукты Формулы **S-12** получают из промежуточных соединений **S-13** или **S-14** после межмолекулярной восстановительной этерификации с применением условий, таких как TMSOTf и Et₃SiH.

Реакции, чувствительные к влаге или воздуху, проводят внутри перчаточной камеры или под азотом или аргонном с применением безводных растворителей и реагентов. Развитие реакции определяют либо аналитической тонкослойной хроматографией (ТСХ), обычно проводимой на E. Merck предварительно покрытых ТСХ тарелках, силикагель 60F-254, толщина слоя 0,25 мм, либо жидкостной хроматографией - масс-спектрометрией (ЖХ/МС).

Обычно применяемая система аналитической ЖХ-МС состоит из платформы Waters ZQ™ и ионизацией электрораспылением в режиме обнаружения положительных ионов на Agilent 1100 series HPLC с автоматическим пробоотборником. Колонка обычно представляет собой Waters Xterra MS C18, 3,0 x 50 мм, 5 мкм или Waters Acquity UPLC® ВЕН C18 1,0x50 мм, 1,7 мкм. Скорость потока составляет 1 мл/мин, и объем впрыска составляет 10 мкл. УФ обнаружение проводят в диапазоне 210-400 нм. Подвижная фаза состоит из растворителя А (вода плюс 0,05% ТФК) и растворителя В (MeCN плюс 0,05% ТФК) с градиентом 100% растворителя А в течение 0,7 мин, меняющегося на 100% растворитель В в течение более 3,75 мин, сохраняющегося в течение 1,1 мин, затем возвращающегося к 100% растворителю А в течение более 0,2 мин.

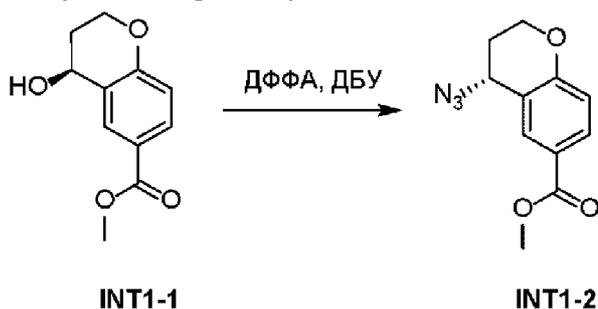
Очистку препаративной ВЭЖХ обычно проводят с применением либо направленной системы масс-спектрометрии, либо или не масс-управляемой системы. Обычно их проводят на рабочей хроматографической станции Waters, сконфигурированной с системой ЖХ-МС, состоящей из: Waters ZQ™ одноквадрупольной МС системы с ионизацией электрораспылением, градиентного насоса Waters 2525, инжектора/коллектора Waters 2767, детектора Waters 996 PDA, условий МС: 150-750 аем, положительное электрораспыление, сбор, запускаемый МС и колонка Waters SUNFIRE® C-18 5-микрон, 30 мм (вд) x 100 мм. Подвижная фаза состоит из смесей ацетонитрила (10-100%) в воде, содержащей 0,1% ТФК. Скорости потока сохраняют на уровне 50 мл/мин, объем впрыска составляет 1800 мкл и диапазон УФ обнаружения составляет 210-400 нм. Альтернативная применяемая система препаративной ВЭЖХ представляет собой рабочую станцию Gilson, состоящую из: инжектора/сборщика Gilson GX-281, детектора Gilson UV/VIS-155, насосов Gilson 333 и 334 и либо колонки Phenomenex Gemini-NX C-18 5-микрон, 50 мм (вд) x 250 мм или колонки Waters XBridge™ C-18 5-микрон OBD™, 30 мм (вд) x 250 мм. Подвижные фазы состоят из смесей ацетонитрила (0-75%) в воде, содержащей 5 ммоль (NH₄)НСО₃. Скорости потока поддерживают на уровне 50 мл/мин для колонки Waters Xbridge™ и 90 мл/мин для колонки Phenomenex Gemini. Объем впрыска варьируется от 1000-8000 мкл и диапазон УФ обнаружения составляет 210-400 нм. Градиенты подвижной фазы оптимизируют для индивидуальных соединений. Реакции, проводимые с применением микроволнового облучения, обычно проводят с применением Emrys Optimizer производства Personal Chemistry или Initiator производства

Biotage. Концентрирование растворов проводят на роторном испарителе под пониженным давлением. Флэш-хроматографию обычно проводят с применением либо аппарата Biotage® Flash Chromatography (Dyax Corp.), либо аппарата ISCO CombiFlash® Rf, либо ISCO CombiFlash® Companion XL на силикагеле (32-63 мкм, размер пор 60 Å) в заранее упакованных картриджах указанного размера. ¹H ЯМР спектр записывают на 500 МГц спектрометрах в растворах CDCl₃, если не указано иное. Химические сдвиги записывают в частях на миллион (ч/млн). Тетраметилсилан (ТМС) используют в качестве внутреннего стандарта в растворах CDCl₃ и пик остаточного CH₃OH или ТМС используют в качестве внутреннего стандарта в растворах CD₃OD. Константы сочетания (J) указывают в герцах (Гц). Хиральную аналитическую хроматографию наиболее часто проводят на колонках CHIRALPAK® AS, CHIRALPAK® AD, CHIRALCEL® OD, CHIRALCEL® IA или CHIRALCEL® OJ (250×4,6 мм) (Daicel Chemical Industries, Ltd.) с указанной долей либо этанола в гексане (%Et/Hex), либо изопропанола в гептане (%ИПС/Hept) в качестве изократных систем растворителей. Хиральную препаративную хроматографию проводят на одной из колонок CHIRALPAK AS, CHIRALPAK AD, CHIRALCEL® OD, CHIRALCEL® IA, CHIRALCEL® OJ (20×250 мм) (Daicel Chemical Industries, Ltd.) с желаемыми изократными системами растворителей, определенными в условиях хиральной аналитической хроматографии или сверхкритической жидкостной хроматографии (СЖХ).

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

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 1

Получение Промежуточного соединения 1-2

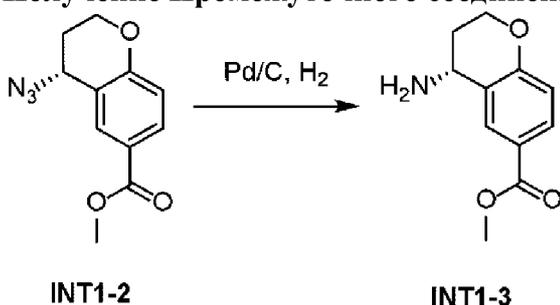


ДБУ (21,72 мл, 144 ммоль) и дифенилфосфинил добавляют к смеси метил (S)-4-гидроксихроман-6-карбоксилата (**INT1-1**) (10 г, 48,0 ммоль) в ТГФ (80 мл). Азид (35,0 г, 144 ммоль) затем добавляют под N₂. Смесь перемешивают при 50°C в течение 12 ч. Смесь гасят водой (100 мл) и экстрагируют EtOAc (3×100 мл). Органические слои промывают насыщенным раствором соли (80 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 330 г SepaFlash® Silica Flash Колонка, Элюент 15% EtOAc/Пет. эфир градиент @ 50 мл/мин) с получением метил (R)-4-азидохроман-6-карбоксилат (**INT1-2**).

МС (ИЭР) m/z 234,0(M+H⁺)

¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,93-7,96 (м, 2H), 6,91 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,65 (т, $J=3,5$ Гц, 1H), 4,29-4,35 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 2,14-2,26 (м, 1H), 2,06-2,12 (м, 1H)

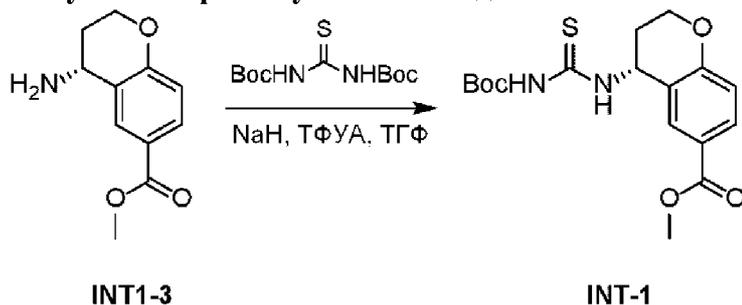
Получение Промежуточного соединения 1-3



Pd-C (2,510 г, 4,72 ммоль) добавляют к раствору метил (R)-4-азидохроман-6-карбоксилата (**INT1-2**) (11 г, 47,2 ммоль) в ТГФ (200 мл) под атмосферой N₂. Смесь дегазируют и повторно заполняют H₂ (три раза). Полученную смесь перемешивают при 25°C в течение 12 ч под атмосферой H₂ (15 ф./кв.д.). Катализатор отфильтровывают и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением метил (R)-4-аминохроман-6-карбоксилата (**INT1-3**).

МС (ИЭР) m/z : 191,1 (M-17+H⁺)

Получение Промежуточного соединения 1



Гидрид натрия (3,77 г, 94 ммоль) добавляют к раствору N, N-бисбок-тиомочевины (16,94 г, 61,3 ммоль) в ТГФ (250 мл) при 0°C порциями под атмосферой N₂. Через 1 час при этой температуре, 2,2,2-трифторуксусный ангидрид (8,82 мл, 61,3 ммоль) добавляют по каплям. Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Раствор метил (R)-4-аминохроман-6-карбоксилата (**INT1-3**) (9,77 г, 47,1 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляют по каплям при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч. Смесь гасят водой (80 мл) и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Органические слои промывают насыщенным раствором соли (40 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 220 г SepaFlash® Silica Flash Колонка, Элюент 20% EtOAc/Пет. эфир градиент @ 50 мл/мин) с получением метил (R)-4-(3-(трет-бутоксикарбонил)тиоуреидо)хроман-6-карбоксилата (**INT-1**).

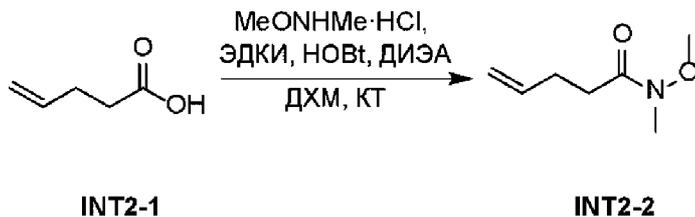
МС (ИЭР) m/z 367,1 (M+H⁺)

¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,01 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,89 (дд, $J=2,0, 9,0$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,34-4,41 (м, 1H), 4,19-4,26 (м, 1H), 3,88 (с, 3H),

2,25-2,40 (м, 2H), 1,47 (с, 9H)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 2

Получение Промежуточного соединения 2-2

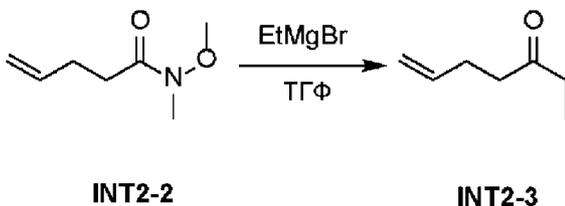


К раствору пент-4-еновой кислоты (**INT2-1**) (40 г, 400 ммоль), ЭДКИ (92 г, 479 ммоль), 1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ола (64,8 г, 479 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (279 мл, 1598 ммоль) в ДХМ (400 мл) добавляют гидрохлорид N, O-диметилгидроксиламина (54,6 г, 559 ммоль). Реакцию перемешивают при 25°C в течение 12 ч под атмосферой N₂. ЖХМС показывает желаемую массу. Смесь гасят водой (300 мл) и экстрагируют ДХМ (3×100 мл). Органические слои промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме и неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 220 г Agela Silica Flash Колонка, элюент 8% этилацетат/пет. эфир градиент @ 50 мл/мин) с получением N-метокси-N-метилпент-4-енамида (**INT2-2**).

МС (ИЭР) m/z 144,1 (M+H)⁺

¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 5,83-5,92 (м, 1H), 4,94-5,10 (м, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,18 (с, 3H), 2,50-2,56 (м, 2H), 2,35-2,42 (м, 2H)

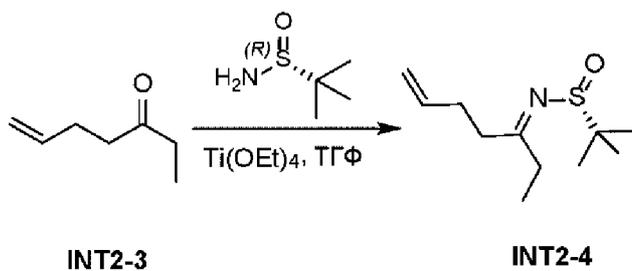
Получение Промежуточного соединения 2-3



В раствор N-метокси-N-метилпент-4-енамида (**INT2-2**) (20 г, 140 ммоль) в ТГФ (200 мл) под атмосферой N₂ при 0°C, затем добавляют бромид этилмагния (69,8 мл, 210 ммоль) по каплям при 0°C. Реакцию перемешивают при 25°C в течение 1 ч под атмосферой N₂. ТСХ показывает новое пятно. Смесь гасят насыщ. водн. NH₄Cl (100 мл) и водой (100 мл), экстрагируют EtOAc (3×100 мл). Органические слои промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме и неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 120 г Agela Silica Flash Колонка, элюент 5% этилацетат/пет. эфир градиент @ 40 мл/мин) с получением гепт-6-ен-3-она (**INT2-3**).

¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 5,78-5,83 (м, 1H), 4,92-5,07 (м, 2H), 2,48-2,54 (м, 2H), 2,43 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,29-2,37 (м, 2H), 1,06 (т, $J=7,0$ Гц, 3H)

Получение Промежуточного соединения 2-4

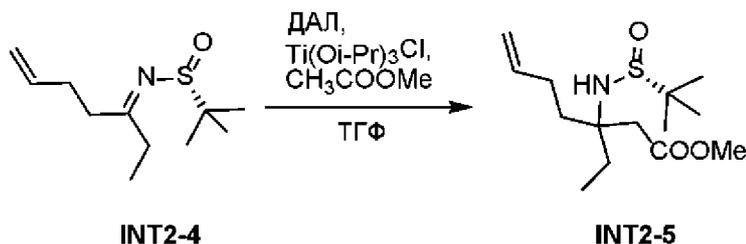


К раствору гепт-6-ен-3-он (**INT2-3**) (10 г, 89 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляют (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (12,97 г, 107 ммоль), затем $\text{Ti}(\text{EtO})_4$ (37,5 мл, 178 ммоль), затем реакцию перемешивают при 75°C в течение 12 ч под атмосферой N_2 . ТСХ показала новые пятна. Конечную смесь охлаждают до комнатной температуры, затем разбавляют ДХМ (200 мл), перемешивают 15 мин, затем ледяным насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и Na_2SO_4 затем фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 120 г Agela Silica Flash Колонка, элюент 8% этилацетат/пет. эфир градиент @ 40 мл/мин) с получением (R, E)-N-(гепт-6-ен-3-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**INT2-4**).

МС (ИЭР) m/z 216,2 (M+H)⁺

¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 5,73-5,88 (м, 1H), 4,94-5,10 (м, 2H), 2,64-2,87 (м, 2H), 2,31-2,58 (м, 4H), 1,22 (с, 9H), 1,05-1,20 (м, 3H)

Получение Промежуточного соединения 2-5

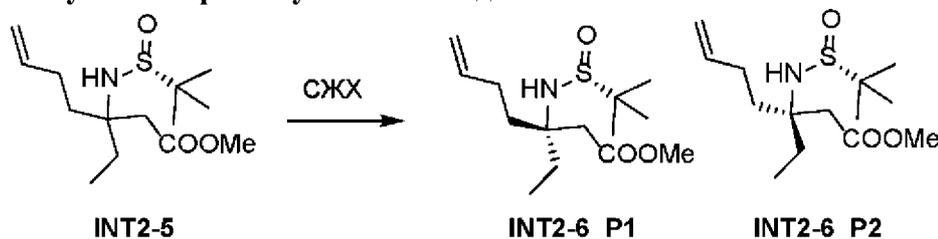


К раствору диизопропиламина (19,64 мл, 139 ммоль) в безводном ТГФ (40 мл) при -78°C добавляют бутиллитий (55,7 мл, 139 ммоль) по каплям под атмосферой N_2 . Реакцию перемешивают при 0°C в течение 30 мин для получения ДАЛ. Метилацетат (7,48 мл, 93 ммоль) и $\text{Ti}(\text{OiPr})_3\text{Cl}$ (116 мл, 116 ммоль) добавляют к безводному ТГФ (90 мл). ДАЛ (76 мл, 93 ммоль) затем добавляют по каплям к смеси при -78°C . Через 1 ч, раствор (R, E)-N-(гепт-6-ен-3-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**INT2-4**) (10 г, 46,4 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл) затем добавляют по каплям и смесь перемешивают при -78°C в течение 3 ч. Цвет не меняется и является желтым. ЖХМС показывает основную DP массу. Смесь гасят ледяным полунасыщенным водным раствором хлорида аммония (60 мл). Суспензию разбавляют EtOAc (200 мл) затем фильтруют, промывая EtOAc и водой. Органический слой промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 120 г Agela Silica Flash Колонка, элюент 25% этилацетат/пет. эфир градиент @ 40 мл/мин) с получением метил 3-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-этилгепт-6-еноата (**INT2-5**).

МС (ИЭР) m/z 290,1 (M+H)⁺

¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 5,76-5,82 (м, 1H), 5,01-5,05 (м, 1H), 4,97 (дд, $J=1,0, 10,0$ Гц, 1H), 4,63 (шд, $J=17,0$ Гц, 1H), 3,68 (с, 3H), 2,72 (дд, $J=5,0, 16,0$ Гц, 1H), 2,52 (дд, $J=2,5, 16,0$ Гц, 1H), 2,07-2,13 (м, 1H), 1,82-1,91 (м, 1H), 1,76-1,81 (м, 1H), 1,71-1,75 (м, 1H), 1,26 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,24 (с, 9H), 0,87-0,95 (м, 3H)

Получение Промежуточного соединения 2-6

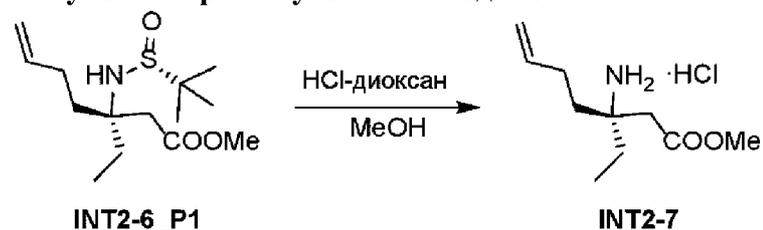


Метил 3-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-этилгепт-6-еноат (**INT2-5**) (12 г, 41,5 ммоль) разделяют на СЖХ колонке DAICEL CHIRALPAK AD(250 мм x 50 мм, 10 мкм) Условие 0,1%NH₃H₂O ИПС начало В 15 конец В 15 время градиента (мин) 100%В время выдержки (мин) скорость потока (мл/мин) 200 впрыски 200) и колонке DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм x 50 мм, 10 мкм) Условие 0,1%NH₃H₂O ИПС начало В 12 конец В 12 время градиента (мин) 100%В время выдержки (мин) скорость потока (мл/мин) 200 впрыски 240) с получением метил (R)-3-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-этилгепт-6-еноат (**INT2-6_P1, желаемый**) ($t_R=1,978$ мин, УФ=220 нм) и метил (S)-3-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-этилгепт-6-еноат (**INT2-6_P2**) ($t_R=2,132$ мин, УФ=220 нм).

МС (ИЭР) m/z 290,1 (M+H)⁺

INT2-6_P1: ¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 5,79 (тдд, $J=6,56, 10,32, 16,99$ Гц, 1H), 4,93-5,09 (м, 2H), 3,62-3,73 (м, 3H), 2,72 (д, $J=15,87$ Гц, 1H), 2,52 (д, $J=15,87$ Гц, 1H), 2,48 (с, 1H), 2,00-2,09 (м, 2H), 1,76-1,88 (м, 2H), 1,68-1,74 (м, 2H), 1,23 (с, 9H), 0,86-0,95 (м, 3H). **INT2-6_P2:** ¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 5,71-5,87 (м, 1H), 4,94-5,07 (м, 2H), 3,65-3,73 (м, 3H), 2,72 (д, $J=16,02$ Гц, 1H), 2,52 (д, $J=16,02$ Гц, 1H), 2,00-2,14 (м, 2H), 1,83-1,91 (м, 1H), 1,74-1,80 (м, 1H), 1,67-1,74 (м, 2H), 1,20-1,25 (м, 8H), 0,83-0,89 (м, 3H).

Получение Промежуточного соединения 2-7

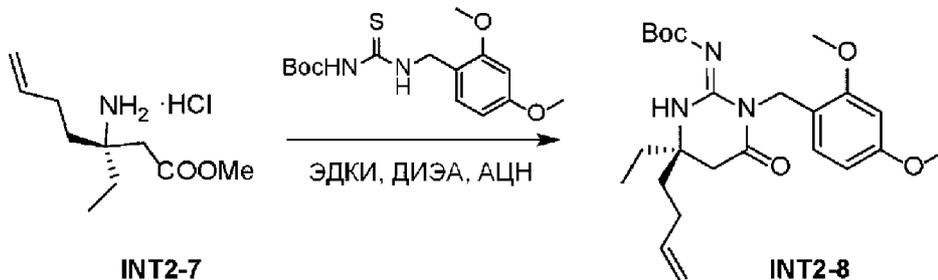


Раствор метил (R)-3-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-этилгепт-6-еноата (**INT2-6_P1**) (20 г, 69,1 ммоль) в HCl-диоксане (4N) (100 мл) и MeOH (200 мл) перемешивают при 25°C в течение 2 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Растворитель выпаривают при пониженном давлении с получением продукта гидрохлорида метил (R)-3-амино-3-этилгепт-6-еноата (**INT2-7**).

МС (ИЭР) m/z 186,3 (M+H)⁺

¹H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 5,80-5,87 (м, 1H), 5,07-5,15 (м, 1H), 5,02-5,04 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,71-2,79 (м, 2H), 2,07-2,18 (м, 2H), 1,75-1,85 (м, 4H), 0,99 (т, $J=7,6$ Гц, 3H)

Получение Промежуточного соединения 2-8

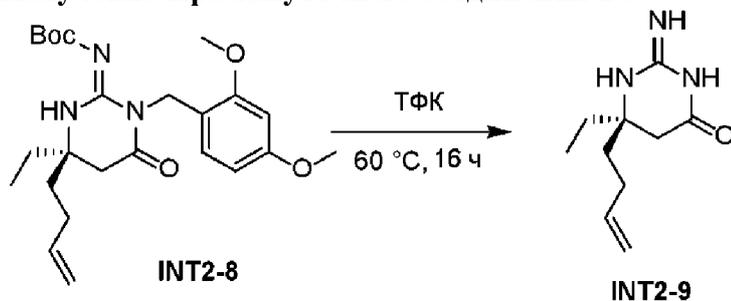


К раствору DMB-ВОС-ТИОМОЧЕВИНЫ (5 г, 15,32 ммоль), гидрохлорида метил (R)-3-амино-3-этилгепт-6-еноата (**INT2-7**) (3,74 г, 16,85 ммоль) и ЭДК (7,34 г, 38,3 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) добавляют ДИЭА (12,04 мл, 68,9 ммоль). Реакцию перемешивают при 15°C в течение 12 ч под атмосферой N₂. ЖХМС показывает желаемую массу и некоторое количество побочного сложного эфира с разомкнутым кольцом. Затем нагревают до 50°C и перемешивают при 50°C в течение 2 ч. ЖХМС показывает массу только желаемого продукта. Смесь концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт растворяют EtOAc (100 мл) и водой (100 мл) и слои разделяют. Водный слой экстрагируют EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают на флэш-колонке (ISCO®; 80 г Agela Silica Flash Колонка, элюент 15% этилацетат/пет. эфир градиент @ 30 мл/мин) с получением трет-бутил (R, E)-(4-(бут-3-ен-1-ил)-1-(2,4-диметоксибензил)-4-этил-6-оксотетрагидропиримидин-2(1H)-илиден)карбамата (**INT2-8**).

МС (ИЭР) m/z 390,1 (M+H-56)⁺

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 9,92 (шс, 1H), 7,10 (шд, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,33-6,50 (м, 2H), 5,63-5,83 (м, 1H), 5,09 (с, 2H), 4,96-5,06 (м, 2H), 3,78 (дд, $J=1,6, 4,4$ Гц, 6H), 2,61 (с, 2H), 1,98-2,12 (м, 2H), 1,59-1,70 (м, 4H), 1,49 (с, 9H), 0,92 (т, $J=7,6$ Гц, 3H)

Получение Промежуточного соединения 2-9

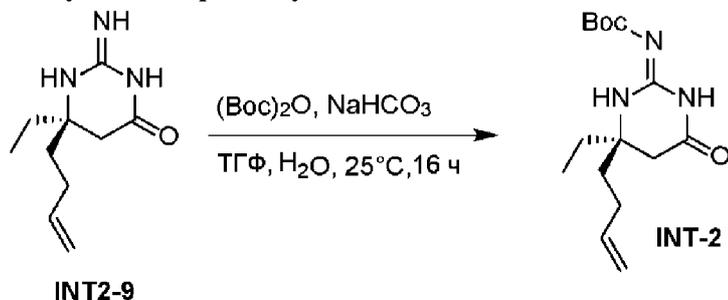


Раствор трет-бутил (R, E)-(4-(бут-3-ен-1-ил)-1-(2,4-диметоксибензил)-4-этил-6-оксотетрагидропиримидин-2(1H)-илиден)карбамата (**INT2-8**) (1,0 г, 2,244 ммоль) в ТФК (10 мл) перемешивают при 60°C в течение 16 ч. ЖХМС показывает желаемую массу.

Смесь концентрируют в вакууме. Остаток разделяют между пет. эфиром/EtOAc (об./об.=4:1, 10 мл) и водой (10 мл). И ЖХМС показывает, что продукт находится только в водной фазе и является довольно чистым. (R)-6-(бут-3-ен-1-ил)-6-этил-2-иминотетрагидропиримидин-4(1H)-он (INT2-9) в воде (10 мл) используют сразу на следующей стадии.

МС (ИЭР) m/z 196,0 (M+H)⁺

Получение Промежуточного соединения 2



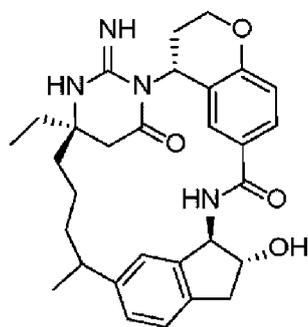
К раствору (R)-6-(бут-3-ен-1-ил)-6-этил-2-иминотетрагидропиримидин-4(1H)-она (INT2-9) (438 мг, 2,243 ммоль) в воде (10 мл) и ТГФ (3 мл) добавляют NaHCO₃ (942 мг, 11,22 ммоль) и (BOC)₂O (1,042 мл, 4,49 ммоль) при 0°C порциями. Реакцию перемешивают при 25°C в течение 16 ч. ЖХМС показывает желаемую массу. Смесь экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Органические слои промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают на флэш-колонке (ISCO®; 12 г Agela Silica Flash Колонка, элюент 20% EE(EtOAc/EtOH=3:1)/пет. эфир градиент @ 30 мл/мин) с получением трет-бутил (R, E)-(4-(бут-3-ен-1-ил)-4-этил-6-оксотетрагидропиримидин-2(1H)-илиден)карбамата,

Промежуточного соединения 2.

МС (ИЭР) m/z 296,2 (M+H)⁺

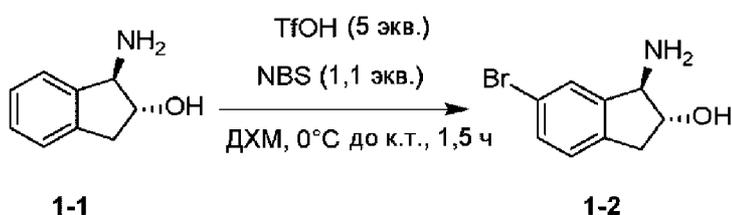
¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 9,37 (шс, 1H), 5,74-5,81 (м, 1H), 4,90-5,17 (м, 2H), 2,59 (с, 2H), 2,07-2,10 (м, 2H), 1,62-1,78 (м, 4H), 1,51 (с, 9H), 0,97 (т, $J=7,2$ Гц, 3H)

ПРИМЕР 1



(1R,5R,15R,16R)-5-этил-15-гидрокси-3-имино-9-метил-23-окса-2,4,17-триазагексацикло[17,6,2,22,5,210,13,012,16,022,26]гептриаконта-10,12,19,21,26,28-гексаен-18,31-дион

Получение Соединения 1-2

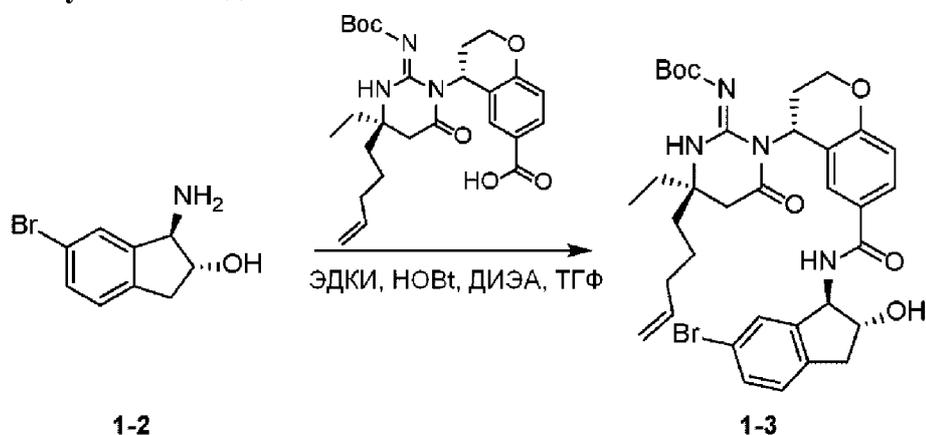


Трифторметансульфоновую кислоту (503 мг, 3,35 ммоль) и N-бромсукцинимид (596 мг, 3,35 ммоль) добавляют к раствору (1R, 2R)-1-амино-2,3-дигидро-1H-инден-2-ола (**1-1**) (500 мг, 3,35 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0°C. Реакцию перемешивают при 18°C в течение 1 ч под атмосферой N₂. Смесь гасят насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл) при 0°C и экстрагируют ДХМ (1×10 мл) затем экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Органические слои промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме, неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 12 г SepaFlash® Silica Flash Колонка, Элюент 10% MeOH/ДХМ (добавляют 1% гидроксид аммония) градиент @ 50 мл/мин) с получением (1R,2R)-1-амино-6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-2-ола (**1-2**).

МС (ИЭР) *m/z*: 228,1, 230,1(M+H⁺)

¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 7,50 (с, 1H), 7,33 (дд, *J*=1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,10 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 4,10 (кв, *J*=6,8 Гц, 1H), 4,01-4,05 (м, 1H), 3,15 (дд, *J*=6,8, 15,6 Гц, 1H), 2,68 (дд, *J*=7,2, 15,6 Гц, 1H)

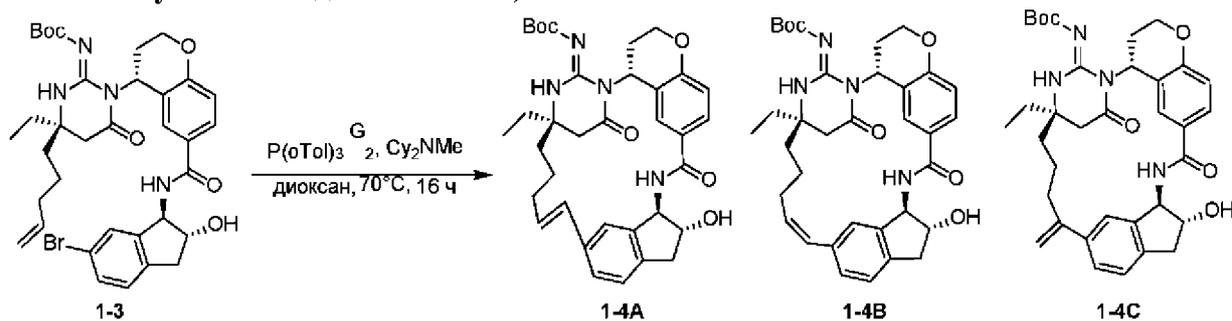
Получение Соединения 1-3



ДИЭА (0,276 мл, 1,582 ммоль) добавляют к раствору (R)-4-((R, E)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4-этил-6-оксо-4-(пент-4-ен-1-ил)тетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоновой кислоты (**1-2**) (96 мг, 0,198 ммоль), ЭДК (189 мг, 0,989 ммоль), 1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ола (134 мг, 0,989 ммоль) и (1R,2R)-1-амино-6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-2-ола (45,1 мг, 0,198 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакцию перемешивают при 18°C в течение 2 ч. Смесь гасят водой (5 мл) и экстрагируют EtOAc (3×5 мл). Органические слои промывают насыщенным раствором соли (5 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме и неочищенный продукт очищают преп-ТСХ (пет. эфир/EtOAc=1:1) с получением трет-бутил ((R, E)-1-((R)-6-(((1R,2R)-6-бром-2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамоил)хроман-4-ил)-4-этил-6-оксо-4-(пент-4-ен-1-ил)тетрагидропиримидин-2(1H)-илиден)карбамата (**1-3**).

МС (ИЭР) m/z : 695,1, 697,1 ($M+H^+$)

Получение Соединения 1-4А, 1-4В и 1-4С



Хлор[три(о-толил)фосфин][2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (8,83 мг, 0,014 ммоль) и N, N-дициклогексилметиламин (140 мг, 0,719 ммоль) добавляют к раствору трет-бутил ((R, E)-1-((R)-6-(((1R,2R)-6-бром-2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамоил)хроман-4-ил)-4-этил-6-оксо-4-(пент-4-ен-1-ил)тетрагидропиримидин-2(1H)-илиден)карбамата (**1-3**) (100 мг, 0,144 ммоль) в диоксане (1,5 мл) при 25°C в перчаточной камере. Реакцию перемешивают при 70°C в течение 16 ч. Смесь гасят водой (3 мл) и экстрагируют EtOAc (3×5 мл). Органические слои промывают насыщенным раствором соли (5 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме и неочищенный продукт очищают обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (Инструмент ED; Method Колонка Boston Prime C18 150×30 мм, 5 мкм; Условие вода (0,04% NH₃H₂O+10 мМ NH₄HCO₃)-АЦН начало В 65; конец В 95 время градиента (мин) 10; 100% В время выдержки (мин) 2 скорость потока (мл/мин) 25; впрыски 5) с получением: трет-бутил ((4aR,8R,12E,18R,18aR,28E)-8-этил-18-гидрокси-6,20-диоксо-4,4a,7,8,9,10,11,17,18,18a,19,20-додекагидро-3H,6H-1,21-(эпиэтан[1,2]диилиден)-8,5-(эпиминометано)-14,16-этенциклопента[h]пирано[4,3-b][1,7]диазациклононадецин-28-илиден)карбамата (**1-4А**); трет-бутил ((4aR,8R,12Z,18R,18aR,28E)-8-этил-18-гидрокси-6,20-диоксо-4,4a,7,8,9,10,11,17,18,18a,19,20-додекагидро-3H,6H-1,21-(эпиэтан[1,2]диилиден)-8,5-(эпиминометано)-14,16-этенциклопента[h]пирано[4,3-b][1,7]диазациклононадецин-28-илиден)карбамата (**1-4В**); и трет-бутил ((4aR,8R,17R,17aR, E)-8-этил-17-гидрокси-12-метилен-6,19-диоксо-4,4a,6,7,8,9,10,11,12,16,17,17a,18,19-тетрадекагидро-3H-1,20-(эпиэтан[1,2]диилиден)-8,5-(эпиминометано)-13,15-этенциклопента[h]пирано[4,3-b][1,7]диазациклооктадецин-27-илиден)карбамата (**1-4С**).

МС (ИЭР) m/z : 486,2 ($M+H^+$)

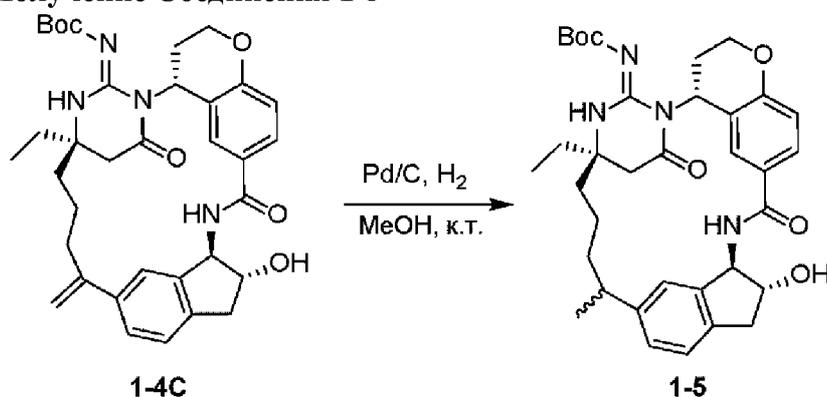
1-4А: ¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 10,09 (с, 1H), 7,93 (дд, $J=1,5, 8,50$ Гц, 1H), 7,21-7,26 (м, 2H), 7,14 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,91-6,98 (м, 2H), 6,42-6,54 (м, 3H), 5,82-5,92 (м, 1H), 5,25 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,94 (с, 1H), 4,40-4,50 (м, 2H), 4,25-4,35 (м, 1H), 3,34 (дд, $J=8,0, 15,5$ Гц, 1H), 2,99-3,05 (м, 1H), 2,67-2,86 (м, 2H), 2,57 (д, $J=13,5$ Гц, 1H), 2,40 (д, $J=15,5$ Гц, 1H), 2,07 (с, 2H), 1,82 (д, $J=11,0$ Гц, 2H), 1,62-1,67 (м, 4H), 1,49 (с, 9H), 0,96 (т, $J=7,5$ Гц, 3H)

1-4В: ¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 10,13 (с, 1H), 7,90 (дд, $J=2,0, 8,50$ Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,25 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,12 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,96 (д, $J=8,50$

Гц, 1H), 6,41-6,48 (м, 2H), 6,26 (дд, $J=7,0, 9,0$ Гц, 1H), 5,60-5,70 (м, 1H), 5,34 (т, $J=6,5$ Гц, 1H), 4,60 (с, 1H), 4,46-4,54 (м, 1H), 4,42 (тд, $J=4,0, 11,0$ Гц, 1H), 4,21 (дт, $J=2,5, 11,0$ Гц, 1H), 3,34 (дд, $J=7,5, 16,0$ Гц, 1H), 2,97 (дд, $J=7,5, 16,0$ Гц, 1H), 2,60-2,72 (м, 2H), 2,49-2,53 (м, 2H), 2,22-2,30 (м, 1H), 2,13-2,18 (м, 1H), 2,03-2,12 (м, 2H), 1,72-1,82 (м, 4H), 1,49 (с, 9H), 1,00 (т, $J=7,5$ Гц, 3H)

1-4C: ^1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 10,04 (с, 1H), 7,81 (дд, $J=2,0, 8,5$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,99-7,16 (м, 2H), 6,91 (д, $J=8,50$ Гц, 1H), 6,38-6,50 (м, 2H), 5,44 (с, 1H), 5,31 (т, $J=6,5$ Гц, 1H), 5,13 (с, 1H), 4,41-4,57 (м, 2H), 4,36 (с, 1H), 4,23 (дт, $J=2,0, 11,50$ Гц, 1H), 3,34 (дд, $J=8,0, 16,0$ Гц, 1H), 2,98 (дд, $J=8,0, 16,0$ Гц, 1H), 2,69-2,79 (м, 1H), 2,59-2,63 (м, 1H), 2,45-2,52 (м, 2H), 1,93-2,09 (м, 2H), 1,86 (д, $J=12,0$ Гц, 2H), 1,53-1,65 (м, 4H), 1,45 (с, 9H), 0,98 (т, $J=7,5$ Гц, 3H)

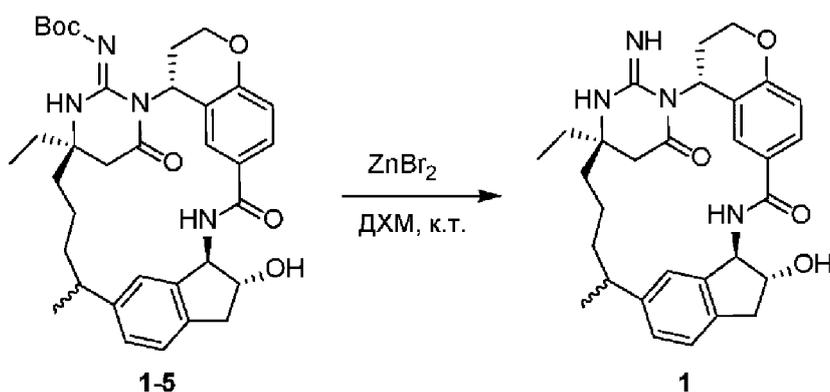
Получение Соединения 1-5



Pd-C (1,731 мг, 3,25 мкмоль) добавляют к раствору трет-бутил ((4aR,8R,17R,17aR, E)-8-этил-17-гидрокси-12-метил-6,19-диоксо-4,4a,6,7,8,9,10,11,12,16,17,17a,18,19-тетрадекагидро-3H-1,20-(эпиэтан[1,2]диилиден)-8,5-(эпиминометано)-13,15-этенциклопента[h]пирано[4,3-b][1,7]дiazациклооктадецин-27-илиден)карбамата (**1-4C**) (10 мг, 0,016 ммоль) в MeOH (2 мл) под атмосферой N_2 . Смесь дегазируют и повторно заполняют H_2 (три раза). Полученную смесь перемешивают под атмосферой H_2 (15 ф./кв.д.) при 25°C в течение 12 ч. Катализатор отфильтровывают и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением трет-бутил ((4aR,8R,17R,17aR, E)-8-этил-17-гидрокси-12-метил-6,19-диоксо-4,4a,6,7,8,9,10,11,12,16,17,17a,18,19-тетрадекагидро-3H-1,20-(эпиэтан[1,2]диилиден)-8,5-(эпиминометано)-13,15-этенциклопента[h]пирано[4,3-b][1,7]дiazациклооктадецин-27-илиден)карбамата (**1-5**).

МС (ИЭР) m/z : 617,3 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Получение Примера 1

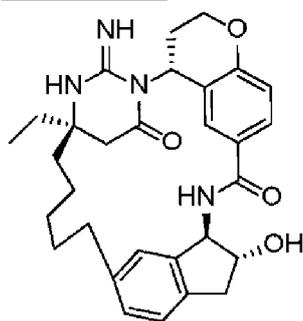


Бромид цинка(II) (29,2 мг, 0,130 ммоль) добавляют к раствору трет-бутил ((4aR,8R,17R,17aR, E)-8-этил-17-гидрокси-12-метил-6,19-диоксо-4,4a,6,7,8,9,10,11,12,16,17,17a,18,19-тетрадекагидро-3H-1,20-(эпиэтан[1,2]диилиден)-8,5-(эпиминометано)-13,15-этенциклопента[h]пирано[4,3-b][1,7]диазациклооктадецин-27-илиден)карбамата (**1-5**) (8 мг, 0,013 ммоль) в ДХМ (3 мл), при 22°C под атмосферой N₂. Смесь перемешивают при 22°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают, растворитель выпаривают при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Остаток очищают обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (Инструмент EJ Method Колонка Boston Green ODS 150×30 мм, 5 мкм Условие вода (ТФК)-АЦН начало В 22 конец В 52 время градиента (мин) 10 100% В время выдержки (мин) 2 скорость потока (мл/мин) 25 впрыски 1) с получением **Примера 1**.

МС (ИЭР) *m/z*: 517,2 (M+H⁺)

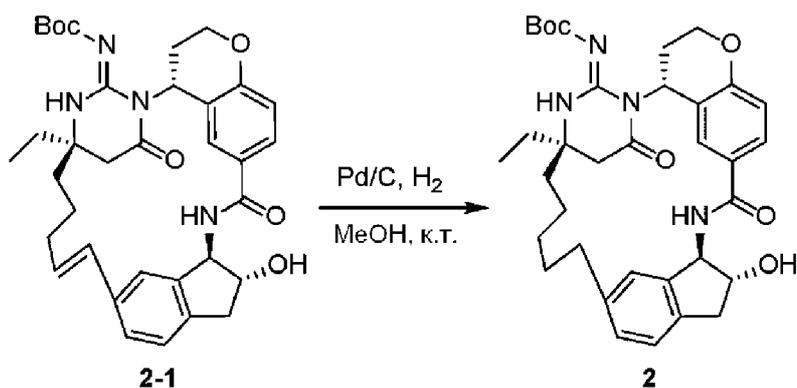
¹H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 8,49 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,72 (дд, *J*=2,0, 8,5 Гц, 1H), 7,39 (д, *J*=1,0 Гц, 1H), 7,19-7,24 (м, 1H), 7,14-7,19 (м, 1H), 6,91-6,96 (м, 2H), 5,30-5,39 (м, 2H), 4,38-4,53 (м, 2H), 4,13-4,15 (м, 1H), 3,18-3,29 (м, 1H), 2,75-2,94 (м, 3H), 2,61-2,72 (м, 2H), 2,20-2,30 (м, 1H), 1,74-1,85 (м, 3H), 1,58-1,68 (м, 2H), 1,50-1,57 (м, 1H), 1,31 (д, *J*=7,0 Гц, 3H), 1,24-1,29 (м, 1H), 1,11-1,20 (м, 1H), 0,97 (т, *J*=7,5 Гц, 3H)

ПРИМЕР 2



(1R,5R,16R,17R)-5-этил-16-гидрокси-3-имино-24-окса-2,4,18-триазагексацикло[18,6,2,22,5,211,14,013,17,023,27]дотриаконта-11,13,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион

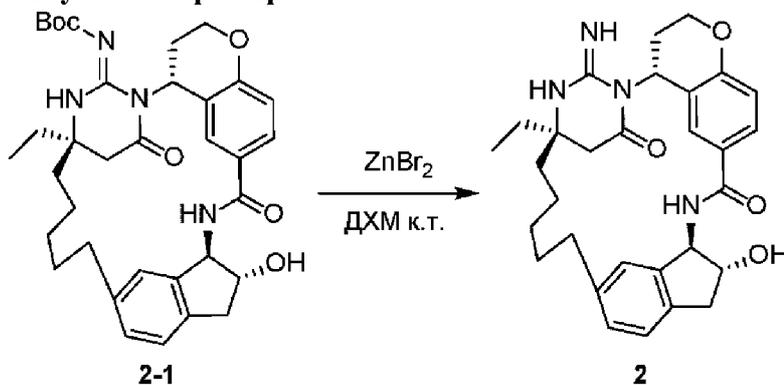
Получение Соединения 2-1



Pd-C (2,250 мг, 4,23 мкмоль) добавляют к раствору трет-бутил ((4aR,8R,12E,18R,18aR,28E)-8-этил-18-гидрокси-6,20-диоксо-4,4a,7,8,9,10,11,17,18,18a,19,20-додекагидро-3H,6H-1,21-(эпиэтан[1,2]диилиден)-8,5-(эпиминометано)-14,16-этенциклопента[h]пирано[4,3-b][1,7]дiazациклононадецин-28-илиден)карбамата (**2-1**) (13 мг, 0,021 ммоль) в MeOH (4 мл) под атмосферой N₂. Смесь дегазируют и повторно заполняют H₂ (три раза). Полученную смесь перемешивают под атмосферой H₂ (15 ф./кв.д.) при 20°C в течение 2 ч. Катализатор отфильтровывают и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением трет-бутил ((4aR,8R,18R,18aR,E)-8-этил-18-гидрокси-6,20-диоксо-4,4a,7,8,9,10,11,12,13,17,18,18a,19,20-тетрадекагидро-3H,6H-1,21-(эпиэтан[1,2]диилиден)-8,5-(эпиминометано)-14,16-этенциклопента[h]пирано[4,3-b][1,7]дiazациклононадецин-28-илиден)карбамата (**2-1**).

МС (ИЭР) m/z : 617,2 (M+H⁺)

Получение Примера 2



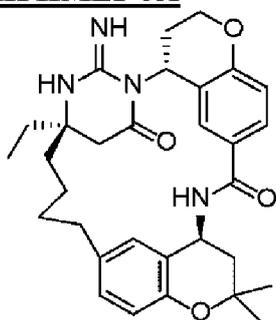
Бромид цинка(II) (47,5 мг, 0,211 ммоль) добавляют к раствору трет-бутил ((4aR,8R,18R,18aR,E)-8-этил-18-гидрокси-6,20-диоксо-4,4a,7,8,9,10,11,12,13,17,18,18a,19,20-тетрадекагидро-3H,6H-1,21-(эпиэтан[1,2]диилиден)-8,5-(эпиминометано)-14,16-этенциклопента[h]пирано[4,3-b][1,7]дiazациклононадецин-28-илиден)карбамата (**2-1**) (13 мг, 0,021 ммоль) в ДХМ (3 мл), под атмосферой N₂. Смесь перемешивают при 22°C в течение 16 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Остаток очищают обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (Инструмент EJ; Method Колонка Boston Green ODS 150×30 мм, 5 мкм, Условие вода (ТФК)-АЦН начало В 22; конец В 52 время градиента (мин) 10; 100% В

время выдержки (мин) 2 скорость потока (мл/мин) 25; впрыски 1) с получением (4aR,8R,18R,18aR)-8-этил-18-гидрокси-28-имино-4,4a,8,9,10,11,12,13,17,18,18a,19-додекагидро-3H,6H-1,21-(эпиэтан[1,2]диилиден)-8,5-(эпиминометано)-14,16-этенациклопента[h]пирано[4,3-b][1,7]дизаациклононадецин-6,20(7H)-диона, **Примера 2**.

МС (ИЭР) m/z : 517,2 (M+H⁺)

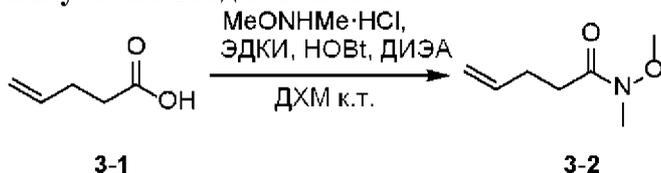
¹H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 7,76 (дд, $J=2,0, 8,5$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,99-7,06 (м, 2H), 6,93 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,21 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 5,07 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,54-4,62 (м, 1H), 4,38-4,49 (м, 1H), 4,09-4,19 (м, 1H), 3,23-3,28 (м, 1H), 2,90 (д, $J=16,5$ Гц, 1H), 2,79 (дд, $J=6,0, 16,0$ Гц, 1H), 2,62-2,74 (м, 2H), 2,50-2,61 (м, 2H), 2,20-2,34 (м, 1H), 1,81 (с, 1H), 1,62-1,76 (м, 3H), 1,49 (т, $J=11,5$ Гц, 1H), 1,12-1,44 (м, 6H), 0,95 (т, $J=7,5$ Гц, 3H)

ПРИМЕР 3А



(1R,5R,17S)-5-этил-3-имино-15,15-диметил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло[18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27]дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион

Получение Соединения 3-2

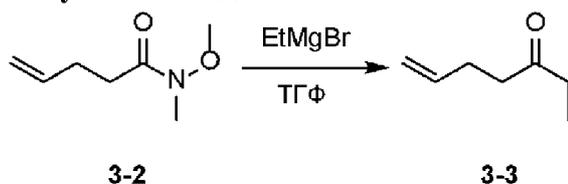


Гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (54,6 г, 559 ммоль) добавляют к раствору пент-4-еновой кислоты (40 г, 400 ммоль), ЭДК (92 г, 479 ммоль), 1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ола (**3-1**) (64,8 г, 479 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (279 мл, 1598 ммоль) в ДХМ (400 мл). Реакцию перемешивают при 25°C в течение 12 ч под атмосферой N₂. Смесь гасят водой (300 мл) и экстрагируют ДХМ (3×100 мл). Органические слои промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме и неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 220 г Agela Silica Flash Колонка, элюент 8% этилацетат/пет. эфир градиент @ 50 мл/мин) с получением N-метокси-N-метилпент-4-енамида (**3-2**).

МС (ИЭР) m/z 144,1 (M+H⁺)

¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 5,83-5,92 (м, 1H), 4,94-5,10 (м, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,18 (с, 3H), 2,50-2,56 (м, 2H), 2,35-2,42 (м, 2H)

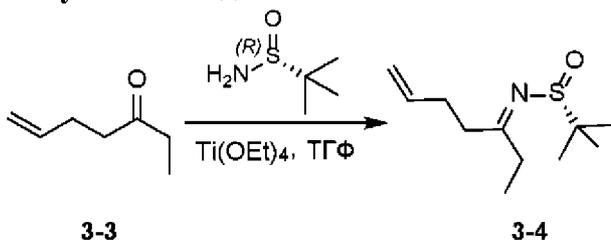
Получение Соединения 3-3



Бромид этилмагния (69,8 мл, 210 ммоль) добавляют по каплям к раствору N-метокси-N-метилпент-4-енамида (**3-2**) (20 г, 140 ммоль) в ТГФ (200 мл) под атмосферой N₂ при 0°C. Реакцию перемешивают при 25°C в течение 1 ч под атмосферой N₂. Смесь гасят насыщенным водным NH₄Cl (100 мл) и водой (100 мл), экстрагируют EtOAc (3×100 мл). Органические слои промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме и неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 120 г Agela Silica Flash Колонка, элюент 5% этилацетат/пет. эфир градиент @ 40 мл/мин) с получением гепт-6-ен-3-она (**3-3**).

¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 5,78-5,83 (м, 1H), 4,92-5,07 (м, 2H), 2,48-2,54 (м, 2H), 2,43 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 2,29-2,37 (м, 2H), 1,06 (т, J=7,0 Гц, 3H)

Получение Соединения 3-4

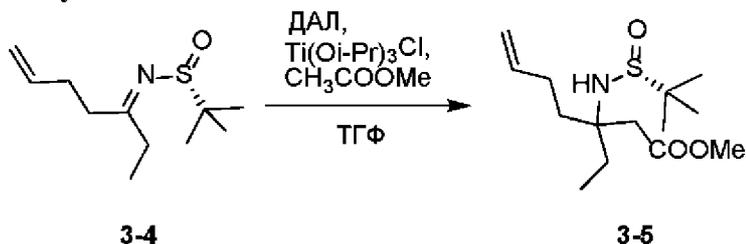


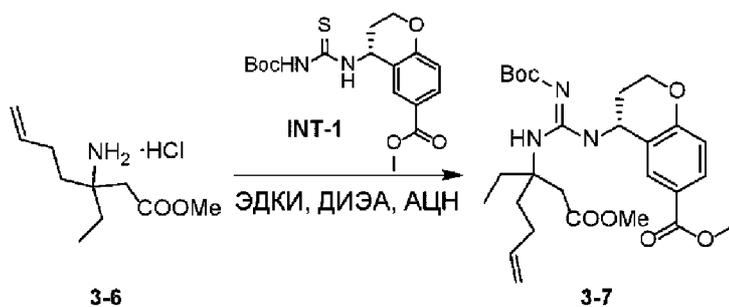
(R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (12,97 г, 107 ммоль) добавляют к раствору гепт-6-ен-3-она (**3-3**) (10 г, 89 ммоль) в ТГФ (100 мл). Ti(OEt)₄ (37,5 мл, 178 ммоль) также добавляют, и реакцию перемешивают при 75°C в течение 12 ч под атмосферой N₂. Смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют ДХМ (200 мл) и перемешивают в течение 15 мин. Добавляют ледяной насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (50 мл) и Na₂SO₄ и смесь фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 120 г Agela Silica Flash Колонка, элюент 8% этилацетат/пет. эфир градиент @ 40 мл/мин) с получением (R, E)-N-(гепт-6-ен-3-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**3-4**).

МС (ИЭР) m/z 216,2(M+H⁺)

¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 5,73-5,88 (м, 1H), 4,94-5,10 (м, 2H), 2,64-2,87 (м, 2H), 2,31-2,58 (м, 4H), 1,22 (с, 9H), 1,05-1,20 (м, 3H)

Получение Соединения 3-5

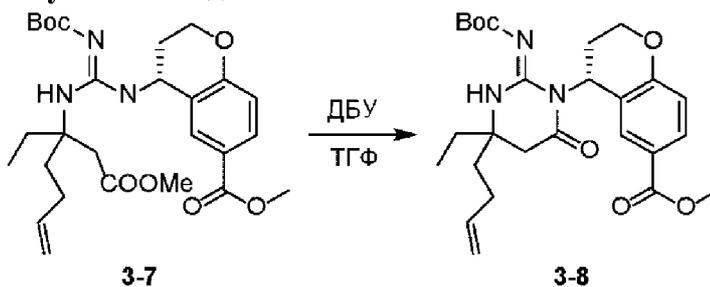




N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (13,79 мл, 79 ммоль) добавляют к раствору ЭДК (9,08 г, 47,4 ммоль), гидрохлорида метил 3-амино-3-этилгепт-6-еноата (**3-6**) (3,5 г, 15,79 ммоль) и метил (R)-4-(3-(трет-бутоксикарбонил)тиоуреидо)хроман-6-карбоксилата (**INT-1**) (5,78 г, 15,79 ммоль) в АЦН (30 мл). Реакцию перемешивают при 25°C в течение 12 ч под атмосферой N₂. Смесь гасят водой (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Органические слои промывают насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением метил (4R)-4-((Z)-2-(трет-бутоксикарбонил)-3-(3-этил-1-метокси-1-оксогепт-6-ен-3-ил)гуанидино)хроман-6-карбоксилат (**3-7**) непосредственно используют неочищенным на следующей стадии.

МС (ИЭР) m/z 518,2 (M+H⁺)

Получение Соединения 3-8

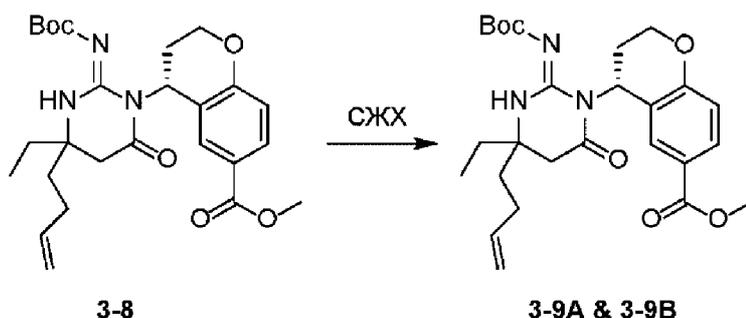


ДБУ (11,90 мл, 79 ммоль) добавляют к раствору метил (4R)-4-((Z)-2-(трет-бутоксикарбонил)-3-(3-этил-1-метокси-1-оксогепт-6-ен-3-ил)гуанидино)хроман-6-карбоксилата (**3-7**) (8,17 г, 15,78 ммоль) в ТГФ (50 мл). Смесь перемешивают при 50°C в течение 16 ч под атмосферой N₂. Смесь гасят водой (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Органические слои промывают насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 120 г Agela Silica Flash Колонка, элюент 25% этилацетат/пет. эфир градиент @ 40 мл/мин) с получением метил (4R)-4-((E)-4-(бут-3-ен-1-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4-этил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоксилата (**3-8**).

МС (ИЭР) m/z 486,2(M+H⁺)

¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,77 (тд, J=2,0, 8,5 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 6,84 (дд, J=2,0, 8,5 Гц, 1H), 6,33-6,42 (м, 1H), 5,76-5,90 (м, 1H), 5,00-5,14 (м, 2H), 4,42-4,49 (м, 1H), 4,22-4,23 (м, 1H), 3,81-3,86 (м, 3H), 2,70-2,81 (м, 1H), 2,51-2,60 (м, 2H), 2,03-2,16 (м, 4H), 1,75-1,84 (м, 2H), 1,65-1,73 (м, 4H), 1,52 (с, 9H), 0,98-1,04 (м, 3H)

Получение Соединений 3-9А & 3-9В



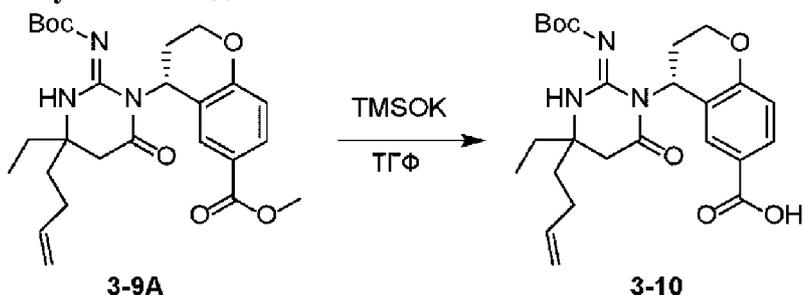
Метил (4R)-4-((E)-4-(бут-3-ен-1-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4-этил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоксилат (**3-8**) (4 г, 8,24 ммоль) разделяют СЖХ (Колонка Boston Green ODS 150×30 мм, 5 мкм Условие вода (ТФК)-АЦН начало В 48 конец В 78 время градиента (мин) 10 100% В время выдержки (мин) 2 скорость потока (мл/мин) 25 впрыски 1) с получением **P1** метил (4R)-4-((E)-4-(бут-3-ен-1-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4-этил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоксилата (**3-9A**) ($t_R=2,105$ мин, $УФ=220$ нм). **P2** метил (4R)-4-((E)-4-(бут-3-ен-1-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4-этил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоксилата (**3-9B**) ($t_R=2,251$ мин, $УФ=220$ нм).

МС (ИЭР) m/z 486,2 ($M+H^+$)

3-9A: 1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,77 (дд, $J=1,5, 8,5$ Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 6,84 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,37 (шдд, $J=7,0, 10,0$ Гц, 1H), 5,81-5,86 (м, 1H), 5,00-5,12 (м, 2H), 4,42-4,45 (м, 2H), 4,21-4,24 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,68-2,78 (м, 1H), 2,07-2,16 (м, 3H), 1,66-1,83 (м, 5H), 1,51 (с, 9H), 0,96 (т, $J=7,5$ Гц, 3H)

3-9B: 1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,77 (шд, $J=8,70$ Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 6,84 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,39 (шдд, $J=7,0, 10,0$ Гц, 1H), 5,74-5,86 (м, 1H), 5,00-5,10 (м, 2H), 4,41-4,50 (м, 1H), 4,21-4,25 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,73-2,81 (м, 1H), 2,06-2,12 (м, 3H), 1,68-1,83 (м, 5H), 1,52 (с, 9H), 0,98-1,04 (м, 3H)

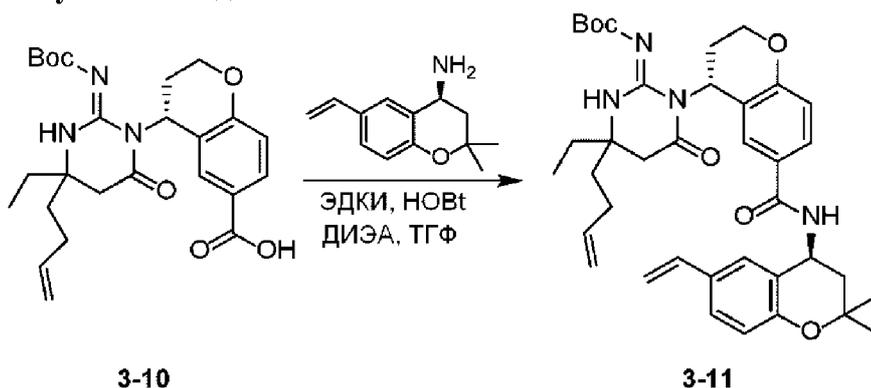
Получение Соединения 3-10



Триметилсиланолат калия (872 мг, 6,80 ммоль) добавляют к раствору метил (R)-4-((R,E)-4-(бут-3-ен-1-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4-этил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоксилата (**3-9A**) (550 мг, 1,133 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакцию перемешивают при 25°C в течение 0,5 ч. Раствор (R)-4-((R, E)-4-(бут-3-ен-1-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4-этил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоновой кислоты (**3-10**) используют на следующей стадии прямо, без каких-либо дальнейших манипуляций или очистки.

МС (ИЭР) m/z 472,2 ($M+H^+$).

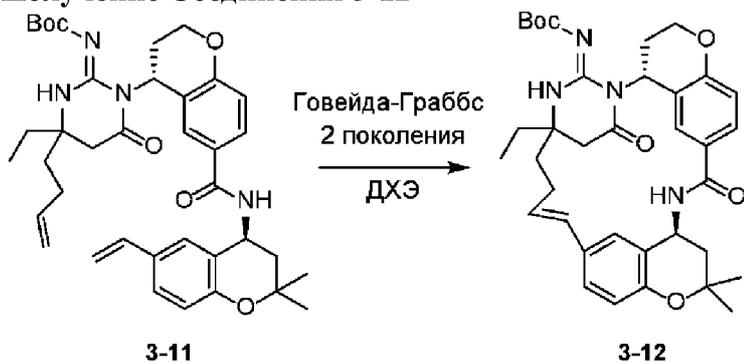
Получение Соединения 3-11



ДИЭА (1,582 мл, 9,06 ммоль) добавляют к раствору (R)-4-((R, E)-4-(бут-3-ен-1-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4-этил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоновой кислоты (**3-10**) (534 мг, 1,132 ммоль), ЭДК (1085 мг, 5,66 ммоль), 1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ола (765 мг, 5,66 ммоль) и (S)-2,2-диметил-6-винилхроман-4-амин (253 мг, 1,246 ммоль) в ТГФ (50 мл). Реакцию перемешивают при 25°C в течение 12 ч. Смесь гасят водой (20 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Органические слои промывают насыщенным раствором соли (15 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме и неочищенный продукт очищают преп-ТСХ (пет. эфир/EtOAc=2:1) с получением трет-бутил ((R,E)-4-(бут-3-ен-1-ил)-1-((R)-6-(((S)-2,2-диметил-6-винилхроман-4-ил)карбамоил)хроман-4-ил)-4-этил-6-оксотетрагидропиримидин-2(1H)-илиден)карбамата (**3-11**).

МС (ИЭР) m/z 657,3 ($M+H^+$).

Получение Соединения 3-12



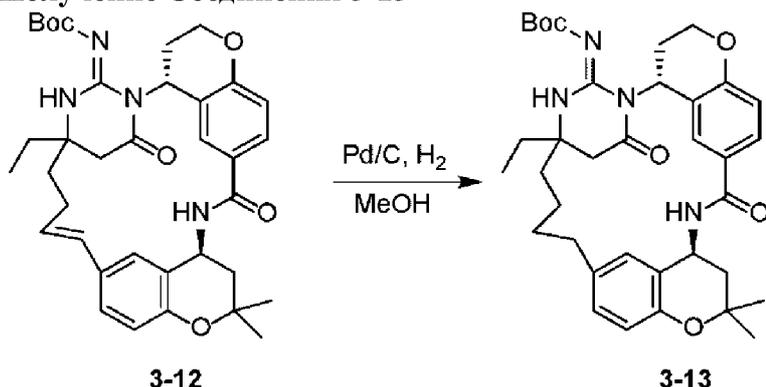
(1,3-Бис-(2,4,6-триметилфенил)-2-имидазолидинилиден)дихлор(о-изопропоксифенилметил)ен)рутений (95 мг, 0,152 ммоль) добавляют к раствору трет-бутил ((R, E)-4-(бут-3-ен-1-ил)-1-((R)-6-(((S)-2,2-диметил-6-винилхроман-4-ил)карбамоил)хроман-4-ил)-4-этил-6-оксотетрагидропиримидин-2(1H)-илиден)карбамата (**3-11**) (500 мг, 0,761 ммоль) в ДХЭ (500 мл). Реакцию перемешивают при 50°C в течение 5 ч под атмосферой N₂. Смесь концентрируют в вакууме и неочищенный продукт очищают на флэш-колонке (пет. эфир/EtOAc/EtOH=8:3:1) с получением трет-бутил ((4aR,8R,11E,18aS,28E)-8-этил-17,17-диметил-6,20-диоксо-4,4a,7,8,9,10,18,18a,19,20-decahydro-3H,6H,17H-8,5-(эпиминометано)-1,21:13,15-диэтенодипирано[4,3-b:4',3'-

h][1,7]дизаацклооктадецин-28-илиден)карбамата (**3-12**).

МС (ИЭР) m/z 629,3 ($M+H^+$)

1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,67 (дд, $J=1,5, 8,5$ Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,05-7,10 (м, 1H), 6,91 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,69 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,37 (д, $J=15,5$ Гц, 1H), 6,09-6,22 (м, 2H), 5,92-5,93 (м, 1H), 5,40-5,42 (м, 1H), 4,49 (тд, $J=4,0, 11,5$ Гц, 1H), 2,93-3,04 (м, 2H), 2,46-2,53 (м, 2H), 2,35-2,41 (м, 1H), 2,29 (дд, $J=6,5, 13,0$ Гц, 1H), 1,91-1,99 (м, 1H), 1,71-1,78 (м, 2H), 1,66-1,71 (м, 4H), 1,61-1,66 (м, 1H), 1,50-1,53 (м, 1H), 1,46-1,50 (м, 1H), 1,43 (с, 3H), 1,37 (с, 3H), 1,26 (с, 9H), 0,95 (т, $J=7,48$ Гц, 3H)

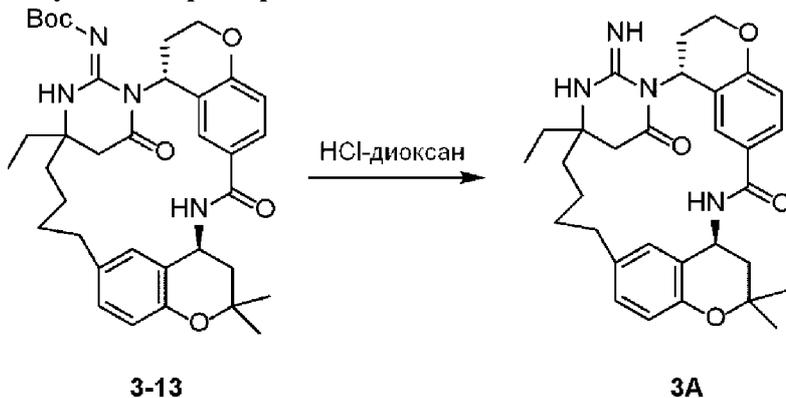
Получение Соединения 3-13



Pd-C (50,8 мг, 0,048 ммоль) добавляют к раствору трет-бутил ((4aR,8R,11E,18aS,28E)-8-этил-17,17-диметил-6,20-диоксо-4,4a,7,8,9,10,18,18a,19,20-decahydro-3H,6H,17H-8,5-(эпиминометано)-1,21:13,15-диэтенодипирано[4,3-b:4',3'-h][1,7]дизаацклооктадецин-28-илиден)карбамата (**3-12**) (300 мг, 0,477 ммоль) в MeOH (10 мл), под атмосферой N_2 . Смесь дегазируют и повторно заполняют H_2 (три раза). Полученную смесь перемешивают при 25°C в течение 0,5 ч под атмосферой H_2 (15 ф./кв.д.). Катализатор отфильтровывают и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением трет-бутил ((4aR,8R,18aS,E)-8-этил-17,17-диметил-6,20-диоксо-4,4a,7,8,9,10,11,12,18,18a,19,20-додекагидро-3H,6H,17H-8,5-(эпиминометано)-1,21:13,15-диэтенодипирано[4,3-b:4',3'-h][1,7]дизаацклооктадецин-28-илиден)карбамата (**3-13**), который используют сразу на следующей стадии.

МС (ИЭР) m/z 631,3($M+H^+$)

Получение Примера 3А



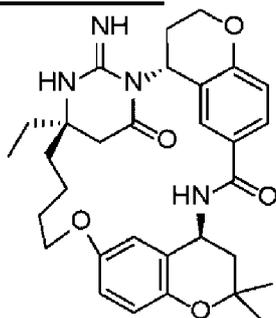
Раствор трет-бутил ((4aR,8R,18aS,E)-8-этил-17,17-диметил-6,20-диоксо-

4,4a,7,8,9,10,11,12,18,18a,19,20-додекагидро-3Н,6Н,17Н-8,5-(эпиминометано)-1,21:13,15-диэтенодипирано[4,3-*b*:4',3'-*h*][1,7]диазациклооктадецин-28-илиден)карбамата (**3-13**) (280 мг, 0,444 ммоль) в HCl-диоксане (4N) (30 мл) перемешивают при 25°C в течение 16 ч. Растворитель выпаривают при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Остаток очищают обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (Колонка Boston Green ODS 150×30 мм, 5 мкм Условие вода (HCl)-АЦН начало В 30 конец В 50 время градиента (мин) 10 100% В время выдержки (мин) 2 скорость потока (мл/мин) 25 впрыски б) с получением (4aR,8R,18aS)-8-этил-28-имино-17,17-диметил-4,4a,7,8,9,10,11,12,17,18,18a,19-додекагидро-3Н,6Н,20Н-8,5-(эпиминометано)-1,21:13,15-диэтенодипирано[4,3-*b*:4',3'-*h*][1,7]диазациклооктадецин-6,20-диона, **Примера 3А**.

МС (ИЭР) m/z 531,2 (M+H⁺)

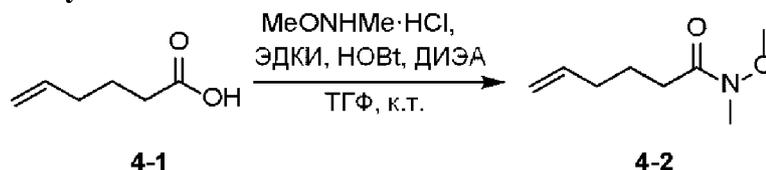
¹H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 7,73 (дд, $J=2,0, 8,5$ Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,92-6,99 (м, 2H), 6,70 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,37-5,44 (м, 2H), 4,44-4,47 (м, 1H), 4,12-4,17 (м, 1H), 2,93 (д, $J=16,5$ Гц, 1H), 2,55-2,70 (м, 4H), 2,23-2,31 (м, 1H), 2,12 (дд, $J=6,5, 13,0$ Гц, 1H), 1,81-1,87 (м, 1H), 1,66-1,80 (м, 5H), 1,49-1,59 (м, 1H), 1,42 (с, 3H), 1,34-1,40 (м, 2H), 1,32 (с, 3H), 0,98 (т, $J=7,5$ Гц, 3H)

ПРИМЕР 4



(1R,5R,18S)-5-этил-3-имино-16,16-диметил-10,15,25-триокса-2,4,19-триазагексацикло[19,6,2,22,5,211,14,013,18,024,28]тритриаконта-11,13,21,23,28,30-гексаен-20,33-дион

Получение Соединения 4-2

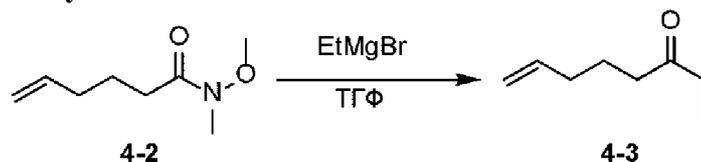


ДИЭА (36,7 мл, 210 ммоль) добавляют к раствору гекс-5-еновой кислоты (**4-1**) (8 г, 70,1 ммоль), ЭДК (20,15 г, 105 ммоль), 1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ола (14,21 г, 105 ммоль) и гидрохлорида N, O-диметилгидроксиламина (7,52 г, 77 ммоль) в ТГФ (100 мл). Реакцию перемешивают при 25°C в течение 5 ч. Смесь гасят водой (150 мл) и экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Органические слои промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 80 г SepaFlash® Silica Flash Колонка, Элюент 5% EtOAc/пет. эфир градиент @ 80 мл/мин) с получением N-

метокси-N-метилгекс-5-енамида (**4-2**).

МС (ИЭР) m/z 157,7 ($M+H^+$)

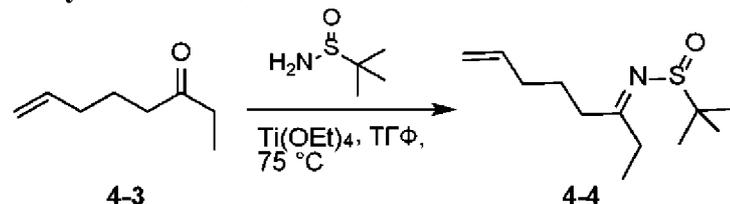
Получение Соединения 4-3



Бромид этилмагния (38,2 мл, 114 ммоль), при 0°C , добавляют по каплям к раствору N-метокси-N-метилгекс-5-енамида (**4-2**) (9 г, 57,2 ммоль) в ТГФ (120 мл) под атмосферой N_2 . Затем смесь перемешивают 20°C в течение 2 ч. Смесь гасят насыщенным водным NH_4Cl (25 мл). Смесь гасят водой (150 мл) и экстрагируют EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (80 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют. Растворитель удаляют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищают колоночной хроматографией (SiO_2 , Пет. эфир: $\text{EtOAc}=100:1 \sim 10:1$) с получением окт-7-ен-3-она (**4-3**).

^1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 5,76 (м, 1H), 4,93-5,04 (м, 2H), 2,38-2,44 (м, 4H), 2,05 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,68 (м, 2H), 1,04 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

Получение Соединения 4-4

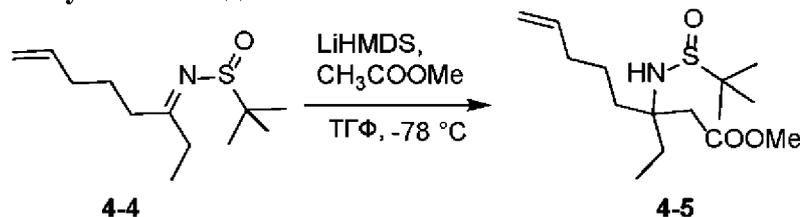


2-метилпропан-2-сульфинамид (6,34 г, 52,3 ммоль) добавляют к раствору окт-7-ен-3-она (**4-3**) (5,5 г, 43,6 ммоль) в ТГФ (80 мл), затем $\text{Ti}(\text{EtO})_4$ (18,31 мл, 87 ммоль). Реакцию перемешивают при 75°C в течение 16 ч под атмосферой N_2 . Конечную смесь охлаждают до 0°C , разбавляют ДХМ (100 мл) и перемешивают в течение 15 мин. Добавляют ледяной насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (15 мл) и раствор фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают на флэш-колонке (SiO_2 , Пет. эфир/ $\text{EtOAc}=100:1$ до 5:1) с получением ((E)-2-метил-N-(окт-7-ен-3-илиден)пропан-2-сульфинамида (**4-4**).

МС (ИЭР) m/z 230,2 ($M+H^+$)

^1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 5,78-5,80 (м, 1H), 4,96-5,07 (м, 2H), 2,62-2,76 (м, 2H), 2,39-2,50 (м, 2H), 2,04-2,17 (м, 2H), 1,67-1,76 (м, 2H), 1,23 (с, 9H), 1,06-1,21 (м, 3H)

Получение Соединения 4-5



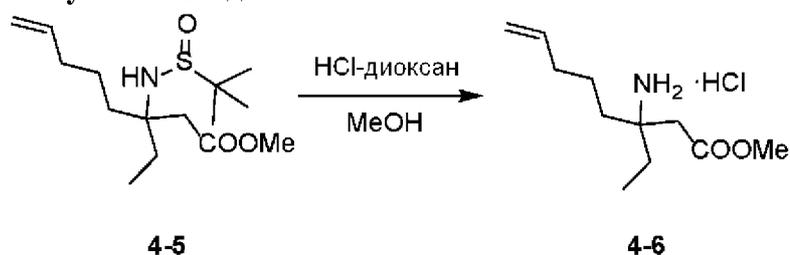
Метилацетат (1,545 мл, 19,18 ммоль) при -78°C добавляют к раствору LiHMDS

(22,67 мл, 22,67 ммоль) в безводном ТГФ (35 мл) под атмосферой N₂. Реакцию перемешивают при -78°C в течение 15 мин. (Е)-2-метил-N-(окт-7-ен-3-илиден)пропан-2-сульфинамид (**4-4**) (4 г, 17,44 ммоль) в ТГФ (15 мл) затем добавляют по каплям и смесь перемешивают при -78°C в течение 3 ч. Смесь гасят ледяным полунасыщенным водным раствором хлорида аммония (30 мл). Суспензию разбавляют EtOAc (50 мл) затем фильтруют, промывая EtOAc и водой. Органический слой промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают на флэш-колонке (SiO₂, пет. эфир/EtOAc=100:0 до 10:1) с получением метил 3-((трет-бутилсульфинил)амино)-3-этилокт-7-еноата (**4-5**).

МС (ИЭР) m/z 304,3 (M+H⁺).

¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 5,72-5,86 (м, 1H), 4,91-5,06 (м, 2H), 4,59-4,61 (м, 1H), 3,63-3,76 (м, 3H), 2,68-2,71 (м, 1H), 2,42-2,55 (м, 1H), 1,99-2,13 (м, 2H), 1,58-1,91 (м, 5H), 1,31-1,48 (м, 2H), 1,16-1,24 (м, 9H), 0,80-0,93 (м, 3H)

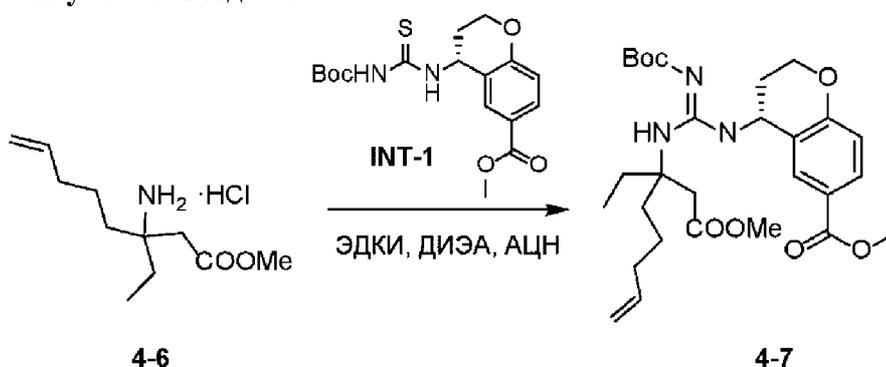
Получение Соединения 4-6



Раствор метил 3-((трет-бутилсульфинил)амино)-3-этилокт-7-еноата (**4-5**) (2 г, 6,59 ммоль) в HCl-диоксане (4N) (5 мл) и MeOH (5 мл) при 15°C под атмосферой N₂ перемешивают при 15°C в течение 1 ч. Раствор концентрируют в вакууме с получением неочищенного продукта гидрохлорида метил 3-амино-3-этилокт-7-еноата (**4-6**), который используют без какой-либо дальнейшей очистки.

¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 5,77 (м, 1H), 4,93-5,06 (м, 2H), 3,73 (с, 3H), 2,72-2,88 (м, 2H), 2,02-2,14 (м, 2H), 1,70-2,00 (м, 5H), 1,56 (м, 2H), 1,04 (т, $J=7,50$ Гц, 3H)

Получение Соединения 4-7

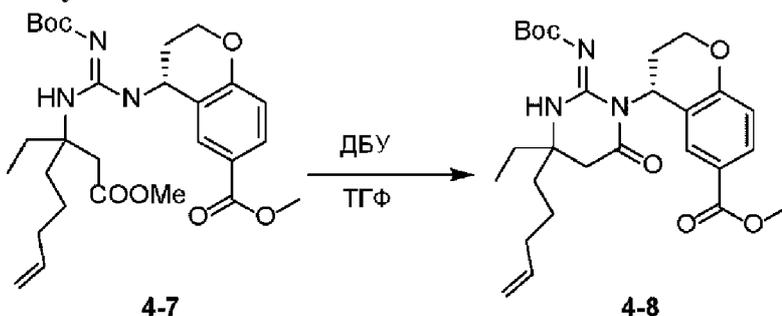


N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (4,37 мл, 24,56 ммоль) добавляют к раствору метил (R)-4-(3-(трет-бутоксикарбонил)тиоуреидо)хроман-6-карбоксилата (**INT-1**) (1,5 г, 4,09 ммоль), гидрохлорида метил 3-амино-3-этилокт-7-еноата (**4-6**) (1,448 г, 6,14 ммоль) и гидрохлорида N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (2,354 г, 12,28 ммоль) в

ацетонитриле (30 мл). Смесь перемешивают при 15°C в течение 10 ч. Смесь гасят водой (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3×40 мл). Органические слои промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением метил (4R)-4-((Z)-2-(трет-бутоксикарбонил)-3-(3-этил-1-метокси-1-оксоокт-7-ен-3-ил)гуанидино)хроман-6-карбоксилата (**4-7**), который непосредственно используют неочищенным на следующей стадии.

МС (ИЭР) m/z 532,3 (M+H⁺).

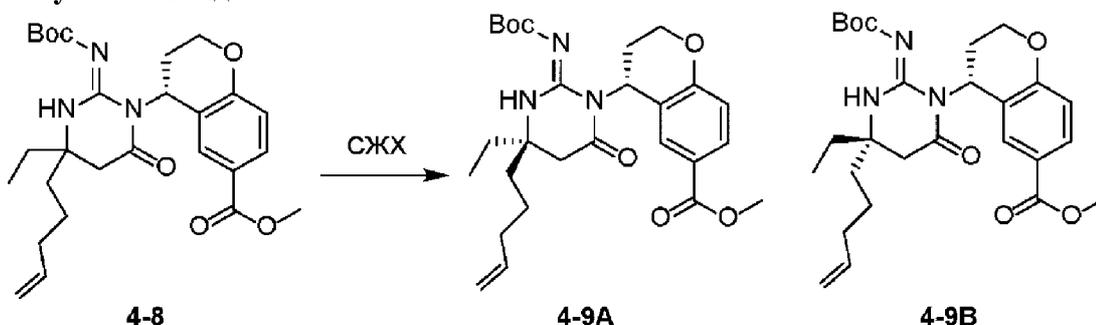
Получение Соединения 4-8



ДБУ (2,84 мл, 18,81 ммоль) добавляют к раствору метил (4R)-4-((Z)-2-(трет-бутоксикарбонил)-3-(3-этил-1-метокси-1-оксоокт-7-ен-3-ил)гуанидино)хроман-6-карбоксилата (**4-7**) (2,0 г, 3,76 ммоль) в ТГФ (20 мл). Смесь перемешивают при 50°C в течение 10 ч. Смесь гасят водой (40 мл) и экстрагируют EtOAc (3×40 мл). Органические слои промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 20 г Agela Silica Flash Колонка, элюент 15% этилацетат/пет. эфир градиент @ 60 мл/мин) с получением метил (4R)-4-((E)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4-этил-6-оксо-4-(пент-4-ен-1-ил)тетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоксилата (**4-8**). **МС (ИЭР) m/z : 500,6 (M+H⁺).**

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 10,10 (с, 1H), 7,75 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 6,83 (дд, $J=0,8, 8,8$ Гц, 1H), 6,31-6,46 (м, 1H), 5,77 (м, 1H), 4,97-5,10 (м, 2H), 4,43 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 4,17-4,29 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,68-2,86 (м, 1H), 2,47-2,59 (м, 2H), 2,06-2,18 (м, 2H), 1,56-1,81 (м, 5H), 1,51 (с, 9H), 1,45 (с, 3H), 1,40 (с, 1H)

Получение Соединений 4-9А & 4-9В

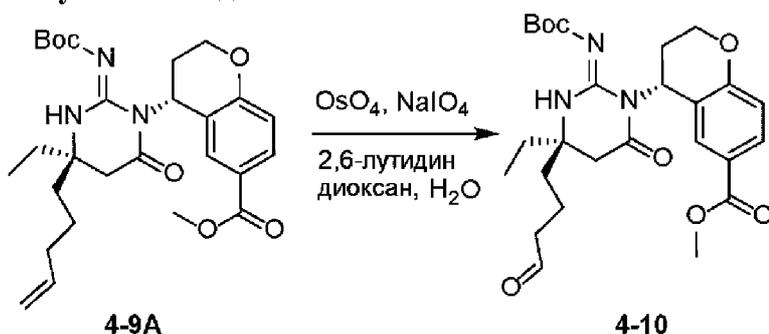


Метил (E)-4-(2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4-этил-6-оксо-4-(пент-4-ен-1-ил)тетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоксилат (**4-8**) (1,8 г, 3,60 ммоль) разделяют СЖХ (Инструмент СЖХ-22 Method Колонка DAICEL CHIRALPAK AD (250

мм x 30 мм, 10 мкм) Условие 0,1% NH₃H₂O ИПС начало В 10% конец В 10% время градиента (мин) 100% В время выдержки (мин) скорость потока (мл/мин) 50 впрыски 60) с получением продукта (метил (R)-4-((R,E)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4-этил-6-оксо-4-(пент-4-ен-1-ил)тетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоксилата (**4-9A**) (пик 1, Rt=0,816) и (метил (E)-4-(2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4-этил-6-оксо-4-(пент-4-ен-1-ил)тетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоксилат (**4-9B**) (пик 2, Rt=0,879).

МС (ИЭР) m/z: 500,2 (**M+H⁺**)

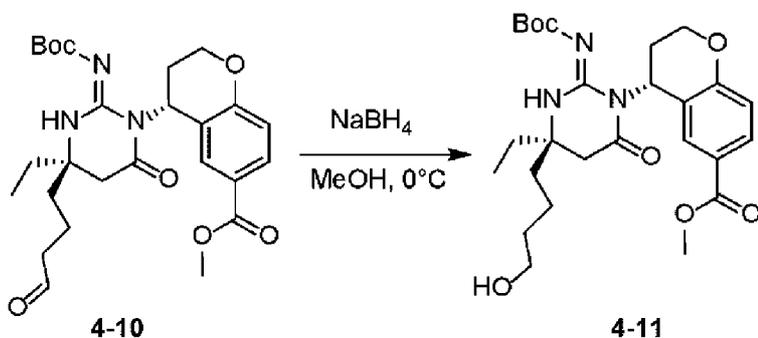
Получение Соединения 4-10



2,6-диметилпиридин (42,9 мг, 0,400 ммоль) и оксид осмия (VIII) (5,09 мг, 0,020 ммоль) добавляют к раствору метил (R)-4-((R, E)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4-этил-6-оксо-4-(пент-4-ен-1-ил)тетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоксилата (**4-9A**) (100 мг, 0,200 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (1 мл). Полученный раствор перемешивают в течение 0,2 ч при 25°C. Периодат натрия (171 мг, 0,801 ммоль) добавляют и полученный раствор перемешивают в течение 2 ч при 25°C. Смесь гасят насыщ. Na₂SO₃ (10 мл) и водой (5 мл) и экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Органические слои промывают насыщенным раствором соли (5 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением метил (R)-4-((R, E)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4-этил-6-оксо-4-(4-оксобутил)тетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоксилата (**4-10**) который непосредственно используют неочищенным на следующей стадии.

МС (ИЭР) m/z: 502,3 (**M+H⁺**)

Получение Соединения 4-11



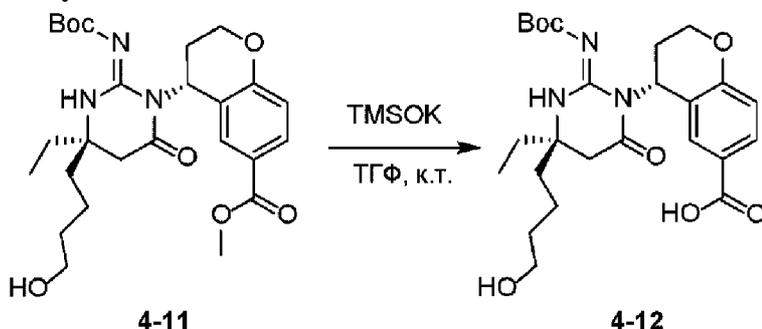
NaBH₄ (10,75 мг, 0,284 ммоль) добавляют порциями к раствору метил (R)-4-((R, E)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4-этил-6-оксо-4-(4-оксобутил)тетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоксилата (**4-10**) (95 мг, 0,189 ммоль) в MeOH (2 мл) при 0°C.

Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. ЖХМС показывает основную массу желаемого продукта. Смесь гасят водой (5 мл) и экстрагируют EtOAc (4×5 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (5 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме, неочищенный продукт очищают преп-ТСХ (пет. эфир/EtOAc=3:1) с получением метил (R)-4-((R, E)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4-этил-4-(4-гидроксибутил)-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоксилата (**4-11**).

МС (ИЭР) m/z : 504,4 (M+H⁺)

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 10,14 (с, 1H), 7,76 (дд, $J=2,0, 8,4$ Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 6,84 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,36 (дд, $J=7,2, 10,0$ Гц, 1H), 4,43-4,46 (м, 1H), 4,22-4,26 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,68 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,69-2,78 (м, 1H), 2,51-2,62 (м, 2H), 1,95-2,24 (м, 2H), 1,64-1,69 (м, 6H), 1,52 (с, 9H), 1,43-1,49 (м, 2H), 0,97 (т, $J=7,6$ Гц, 3H)

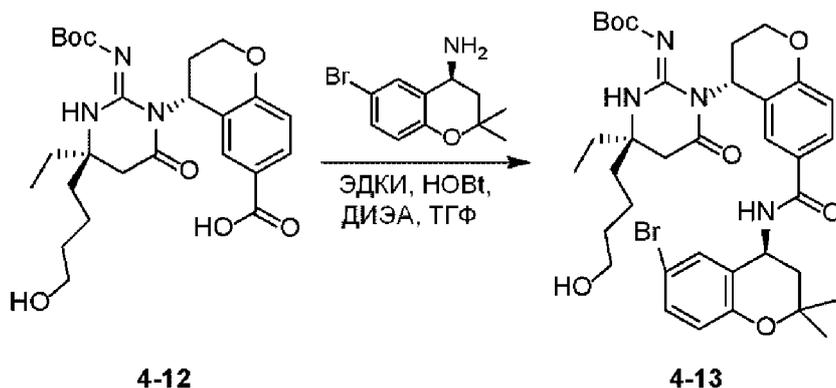
Получение Соединения 4-12



Триметилсиланолат калия (81 мг, 0,631 ммоль) добавляют к раствору метил (R)-4-((R,E)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4-этил-4-(4-гидроксибутил)-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоксилата (**4-11**) (53 мг, 0,105 ммоль) в ТГФ (1 мл). Реакцию перемешивают при 25°C в течение 0,5 ч. ЖХМС показывает основную массу желаемого продукта. Раствор (R)-4-((R, E)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4-этил-4-(4-гидроксибутил)-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоновой кислоты (**4-12**) используют на следующей стадии без каких-либо дальнейших манипуляций или очистки.

МС (ИЭР) m/z : 490,2 (M+H⁺)

Получение Соединения 4-13

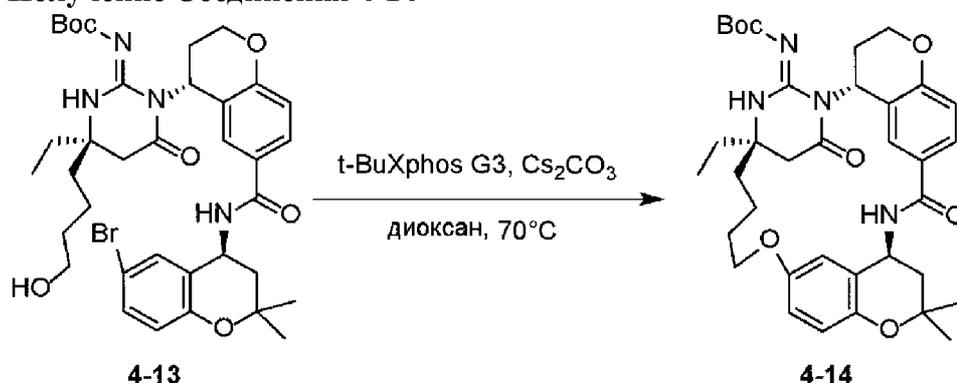


ДИЭА (0,143 мл, 0,817 ммоль) добавляют к раствору (R)-4-((R,E)-2-((трет-

бутоксикарбонил)имино)-4-этил-4-(4-гидроксибутил)-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)хроман-6-карбоновой кислоты (**4-12**) (50 мг, 0,102 ммоль), ЭДК (98 мг, 0,511 ммоль), 1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ола (69,0 мг, 0,511 ммоль) и (S)-6-бром-2,2-диметилхроман-4-амина (28,8 мг, 0,112 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакцию перемешивают при 25°C в течение 3 ч. Смесь гасят водой (5 мл) и экстрагируют EtOAc (3×5 мл). Органические слои промывают насыщенным раствором соли (5 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме, неочищенный продукт очищают преп-ТСХ (пет. эфир/EtOAc=3:1) с получением трет-бутил ((R, E)-1-((R)-6-(((S)-6-бром-2,2-диметилхроман-4-ил)карбамоил)хроман-4-ил)-4-этил-4-(4-гидроксибутил)-6-оксотетрагидропиримидин-2(1H)-илиден)карбамат (**4-13**).

МС (ИЭР) *m/z*: 727,2, 729,2 (M+H⁺)

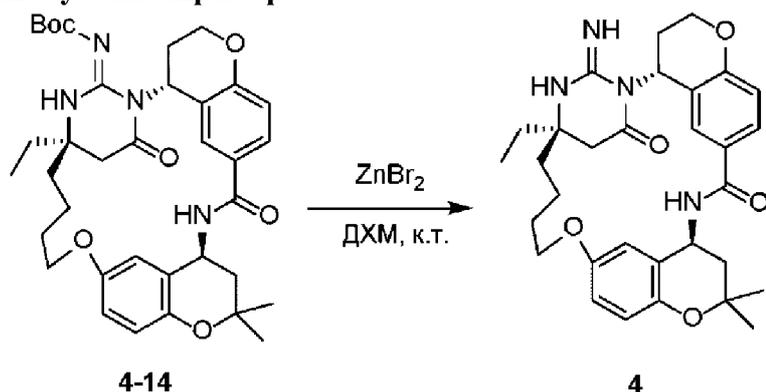
Получение Соединения 4-14



В перчаточной камере, метансульфонат [(2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (7,64 мг, 9,62 мкмоль) и CsCO₃ (37,1 мг, 0,192 ммоль) добавляют к смеси трет-бутил ((R, E)-1-((R)-6-(((S)-6-бром-2,2-диметилхроман-4-ил)карбамоил)хроман-4-ил)-4-этил-4-(4-гидроксибутил)-6-оксотетрагидропиримидин-2(1H)-илиден)карбамата (**4-13**) (70 мг, 0,096 ммоль) в диоксане (3 мл). Смесь перемешивают при 70°C в течение 3 ч. Смесь разбавляют водой (10 мл) и экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Органические слои промывают насыщенным раствором соли (5 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают преп-ТСХ (пет. эфир/EtOAc=2:1) с получением трет-бутил ((4aR,5R,8R,19aS,E)-8-этил-18,18-диметил-6,21-диоксо-4,4a,7,8,9,10,11,12,19,19a,20,21-додекагидро-3H,6H,18H-1,22-(эпизтан[1,2]диилиден)-8,5-(эпиминометано)-14,16-этенодипирано[3,4-d:3',4'-j][1]окса[6,12]дизаацклононадецин-29-илиден)карбамата (**4-14**).

МС (ИЭР) *m/z*: 647,3 (M+H⁺)

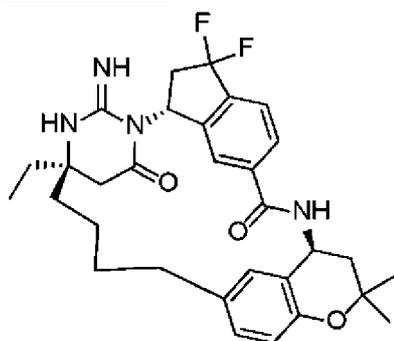
¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,81 (дд, *J*=2,0, 8,5 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,93 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,88 (д, *J*=1,0 Гц, 1H), 6,78 (с, 2H), 6,40 (дд, *J*=7,0, 10,0 Гц, 1H), 6,13 (д, *J*=8,50 Гц, 1H), 5,37-5,44 (м, 1H), 4,44 (тд, *J*=3,5, 11,5 Гц, 1H), 4,17-4,23 (м, 2H), 3,82 (дт, *J*=5,0, 9,5 Гц, 1H), 2,71-2,79 (м, 2H), 2,53 (д, *J*=16,0 Гц, 1H), 2,35 (дд, *J*=6,5, 13,0 Гц, 1H), 2,07-2,14 (м, 2H), 1,78 (дд, *J*=7,50, 10,50 Гц, 4H), 1,52 (с, 2H), 1,49 (с, 9H), 1,42 (с, 3H), 1,37 (с, 3H), 0,95 (т, *J*=7,5 Гц, 3H)

Получение Примера 4

Бромид цинка(II) (104 мг, 0,464 ммоль) и окса[6,12]дизациклононадецин-29-илиден)карбамат (**4-14**) (30 мг, 0,046 ммоль) в ДХМ (3 мл) при 25°C добавляют к раствору трет-бутил
 ((4aR,5R,8R,19aS,E)-8-этил-18,18-диметил-6,21-диоксо-4,4a,7,8,9,10,11,12,19,19a,20,21-додекагидро-3H,6H,18H-1,22-(эпиэтан[1,2]диилиден)-8,5-(эпиминометано)-14,16-этенодипирано[3,4-d:3',4'-j][1], под атмосферой N₂. Смесь перемешивают при 25°C в течение 16 ч. The растворитель выпаривают при пониженном давлении с получением неочищенного продукта и остаток очищают обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (Инструмент например, Method Колонка Welch Xtimate C18 150×25 мм, 5 мкм; Условие вода (ТФК)-АЦН начало В 25; конец В 55 время градиента (мин) 11; 100%В время выдержки (мин) 2 скорость потока (мл/мин) 25; впрыски 1) с получением (4aR,5R,8R,19aS)-8-этил-29-имино-18,18-диметил-4,4a,7,8,9,10,11,12,18,19,19a,20-додекагидро-3H,6H,21H-1,22-(эпиэтан[1,2]диилиден)-8,5-(эпиминометано)-14,16-этенодипирано[3,4-d:3',4'-j][1]окса[6,12]дизациклононадецин-6,21-диона, **Примера 4**.

МС (ИЭР) *m/z*: 547,2 (M+H⁺)

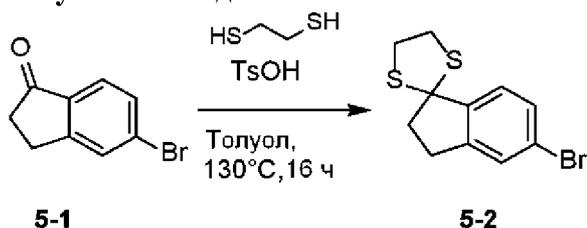
¹H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 8,55 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,73 (дд, *J*=2,0, 8,5 Гц, 1H), 7,45 (д, *J*=1,5 Гц, 1H), 6,94 (д, *J*=8,50 Гц, 1H), 6,86 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 6,76-6,82 (м, 1H), 6,70 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 5,35-5,40 (м, 1H), 5,24-5,32 (м, 1H), 4,47 (тд, *J*=4,5, 11,50 Гц, 1H), 4,13-4,21 (м, 2H), 3,90-3,92 (м, 1H), 2,75-2,88 (м, 2H), 2,60-2,72 (м, 1H), 2,22-2,31 (м, 1H), 2,15 (дд, *J*=6,5, 13,0 Гц, 1H), 1,66-1,85 (м, 7H), 1,47-1,60 (м, 2H), 1,40 (с, 3H), 1,33 (с, 3H), 0,97 (т, *J*=7,5 Гц, 3H)

ПРИМЕР 5

(11R,14R,14aR,21aS)-11-этил-16,16-дифтор-24-имино-2,2-диметил-1,2,7,8,9,10,11,12,15,16,21,21a-додекагидро-13H-11,14-(эпиминометано)-4,6:17,19-

диэтиноциклопента[*b*]пирано[4,3-*h*][1,7]дизазабиклооктадецин-13,20(14 α H)-дион

Получение Соединения 5-2

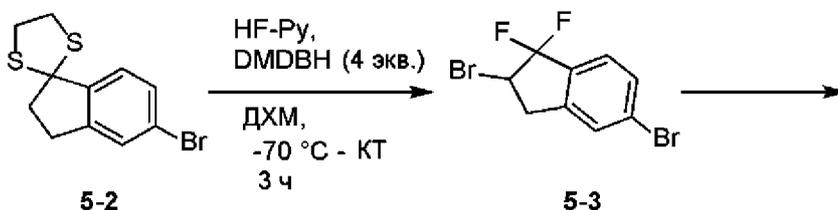


Раствор 5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (50 г, 237 ммоль), этан-1,2-дитиола (**5-1**) (26,6 мл, 317 ммоль) и 4-метилбензолсульфоновой кислоты (8,16 г, 47,4 ммоль) в толуоле (500 мл) нагревают до 130°C в течение 16 ч с применением аппарата Дина-Старка. ТСХ показывает завершение реакции. Охлажденный раствор промывают 10% NaOH (600 мл) и водный слой экстрагируют ДХМ (3 x 600 мл). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (300 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и растворитель выпаривают при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 330 г SepaFlash® Silica Flash Колонка, Элюент 10% EtOAc/пет. эфир градиент @ 60 мл/мин) с получением 5-бром-2,3-дигидроspiro[инден-1,2'-[1,3]дитиолана] (**5-2**).

МС (ИЭР) m/z 286,9, 288,9 (**M+H**)⁺

¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ 7,40-7,44 (м, 1H), 7,31-7,38 (м, 2H), 3,50-3,56 (м, 2H), 3,40-3,47 (м, 2H), 2,96 (т, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,69 (т, $J=6,5$ Гц, 2H)

Получение Соединения 5-3

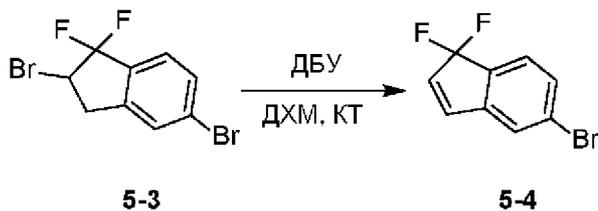


Раствор 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (194 г, 679 ммоль) в безводном CH₂Cl₂ (700 мл) охлаждают до -70°C в бане сухой лед-ацетон. Гидрофторид пиридина (57,4 мл, 226 ммоль) добавляют по каплям при температуре ниже -65°C под атмосферой N₂ и смесь перемешивают при -70°C в течение 30 мин. Раствор 5-бром-2,3-дигидроspiro[инден-1,2'-[1,3]дитиолана] (**5-2**) (65 г, 226 ммоль) в CH₂Cl₂ (200 мл) добавляют по каплям и смесь перемешивают при -70°C в течение 4 ч и затем при 25°C в течение ночи. ТСХ показывает завершение реакции. Смесь выливают в NaOH (2 М, 300 мл), содержащий 39% раствор NaHSO₃ (600 мл). Водный слой экстрагируют CH₂Cl₂ (2x600 мл) и объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (300 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и растворитель выпаривают при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 220 г SepaFlash® Silica Flash Колонка, Элюент 100% пет. эфир градиент @ 60 мл/мин) с получением 2,5-дибром-1,1-дифтор-2,3-дигидро-1H-индена (**5-3**).

Сигнал ЖХМС отсутствует.

^1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,52-7,58 (м, 1H), 7,47 (д, $J=6,5$ Гц, 2H), 4,57 (тт, $J=7,0, 10,5$ Гц, 1H), 3,57 (ддд, $J=2,0, 7,5, 16,5$ Гц, 1H), 3,27 (дд, $J=7,0, 16,5$ Гц, 1H)

Получение Соединения 5-4

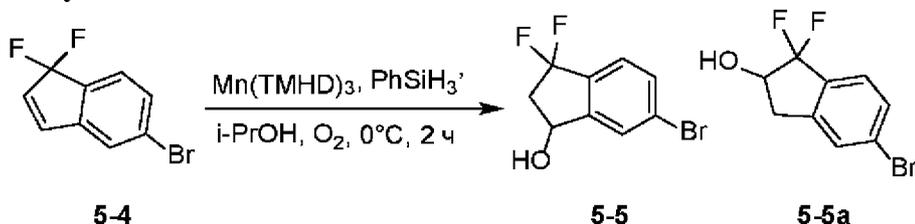


К раствору 2,5-дибром-1,1-дифтор-2,3-дигидро-1H-индена (**5-3**) (60 г, 192 ммоль) в ДХМ (600 мл) добавляют ДБУ (43,5 мл, 289 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 16 ч. ЖХМС показывает массу желаемого продукта. Добавляют воду (600 мл), смесь подкисляют конц. HCl до pH=7. Фильтруют смесь с диатомитом и водный слой экстрагируют CH_2Cl_2 (2 x 600 мл) и объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (300 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и растворитель выпаривают при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 330 г SepaFlash® Silica Flash Колонка, Элюент 100% пет. эфир градиент @ 50 мл/мин) с получением 5-бром-1,1-дифтор-1H-индена (**5-4**).

Сигнал ЖХМС отсутствует.

^1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,41 (дд, $J=1,5, 8,0$ Гц, 1H), 7,29-7,35 (м, 2H), 6,75 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 6,22 (д, $J=6,0$ Гц, 1H)

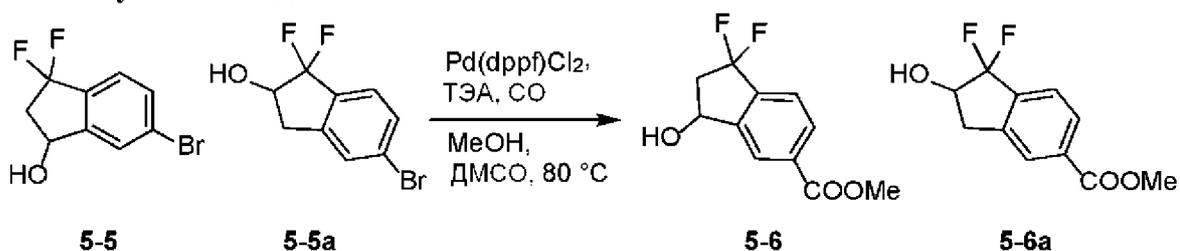
Получение Соединения 5-5



К раствору 5-бром-1,1-дифтор-1H-индена (**5-4**) (15 г, 64,9 ммоль) в iPrOH (250 мл) который барботируют O_2 в течение 1 ч, добавляют ФЕНИЛСИЛАН (14,05 г, 130 ммоль) и Mn(TMHD)_3 (3,93 г, 6,49 ммоль) и перемешивают при 0°C в течение 2 ч под O_2 (15 ф./кв.д.). ТСХ показывает завершение реакции. Смесь гасят водой (300 мл) и экстрагируют EtOAc (3x300 мл). Органические слои промывают насыщенным раствором соли (300 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и растворитель выпаривают при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 40 г SepaFlash® Silica Flash Колонка, Элюент 17% EtOAc/пет. эфир градиент @ 50 мл/мин) с получением смеси 6-бром-3,3-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (**5-5**) и 5-бром-1,1-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-2-ола (**5-5a**); (**5-5**: **5-5a** =7:2).

^1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,68 (с, 1H), 7,59-7,62 (м, 1H), 7,43-7,46 (м, 1H), 5,31 (кв, $J=6,0$ Гц, 1H), 3,01-3,12 (м, 1H), 2,49 (дкв, $J=5,0, 14,5$ Гц, 1H)

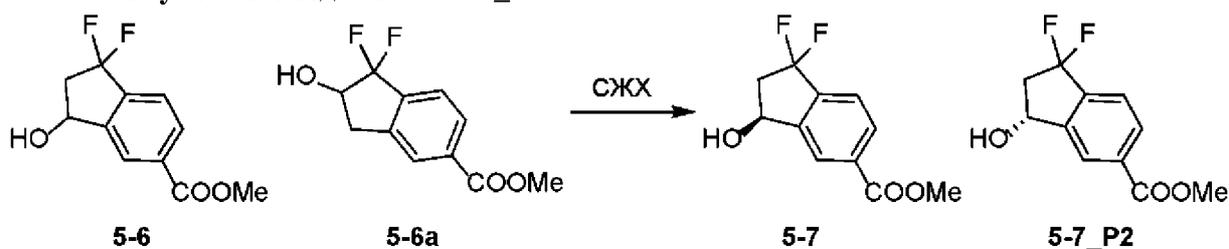
Получение Соединения 5-6



К раствору смеси 6-бром-3,3-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ол и 5-бром-1,1-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-2-ола (11,56 г, 47,3 ммоль) (**5-5**: **5-5a** =7:2) в MeOH (150 мл) и ДМСО (15 мл) добавляют [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (2,64 г, 3,61 ммоль) и триэтиламин (15,67 мл, 108 ммоль) под атмосферой Ar при 20°C и смесь перемешивают при 80°C в течение 48 ч под атмосферой CO (3,5 мбар). ТСХ показывает завершение реакции. После охлаждения, фильтруют смесь с диатомитом и смесь разбавляют H₂O (200 мл), экстрагируют EtOAc (3×200 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и растворитель выпаривают при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 120 г SepaFlash® Silica Flash Колонка, Элюент 17% EtOAc/пет. эфир градиент @ 80 мл/мин) с получением смеси метил 1,1-дифтор-3-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксилата (**5-6**) и метил 1,1-дифтор-2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксилата (**5-6a**); (**5-6**: **5-6a** =3:1).

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,21 (с, 1H), 8,14 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,37 (квин, J=6,0 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,05-3,17 (м, 1H), 2,54 (дкв, J=5,0, 14,5 Гц, 1H)

Получение Соединения 5-7_P1



Смесь метил 1,1-дифтор-3-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксилата и метил 1,1-дифтор-2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксилата (8,3 г, 36,36 ммоль) (**5-6**: **27-6a**=3:1) разделяют СЖХ (Колонка: Chiralpak AD-3 150×4,6 мм В.Д., 3 мкм, Подвижная фаза: А: CO₂ В: изо-пропанол (0,05% ДЭА), Градиент: от 5% до 40% В за 5 мин и от 40% до 5% В за 0,5 мин, затем выдерживают при 5% В в течение 1,5 мин, Скорость потока: 2,5 мл/мин, Темп. колонки: 35°C) с получением продукта метил (S)-1,1-дифтор-3-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксилата (**5-7_P1**, **желаемый**) (пик 1, Rt=2,577), метил (R)-1,1-дифтор-3-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксилата (**5-7_P2**) (пик 2, Rt=2,944) и смеси (**5-7_P2** и **5-6a**) (2 г, 8,77 ммоль). Смесь (**5-7_P2** и **5-6a**) разделяют СЖХ (Колонка: Cellulose 2 150×4,6 м В.Д., 5 мкм, Подвижная фаза: А: CO₂ В: MeOH (0,05% ДЭА) Градиент: от 5% до 40% В за 5 мин и от 40% до 5% В за 0,5 мин, затем выдерживают при

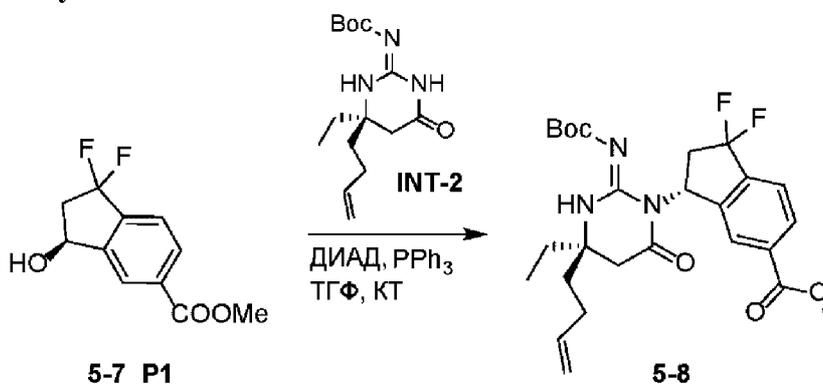
5% В в течение 1,5 мин, Темп. колонки: 35°C) с получением метил 1,1-дифтор-2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксилата (**5-6a**).

(5-7_P1): ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,21 (с, 1H), 8,15 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,37 (кв, $J=6,0$ Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,06-3,17 (м, 1H), 2,54 (дкв, $J=5,0$, 14,5 Гц, 1H)

(5-7_P2): ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,20 (с, 1H), 8,13 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,36 (кв, $J=5,5$ Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,05-3,17 (м, 1H), 2,54 (дкв, $J=5,0$, 14,5 Гц, 1H)

(5-6a): ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,05 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,64 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,53-4,68 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,40 (дд, $J=7,0$, 16,0 Гц, 1H), 2,95 (дд, $J=5,0$, 16,5 Гц, 1H)

Получение Соединения 5-8

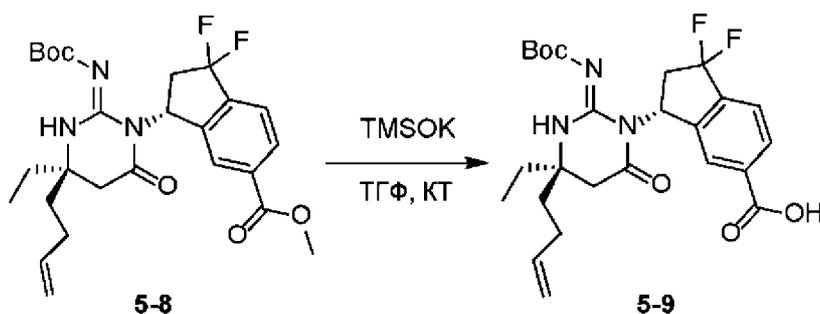


К раствору метил (S)-1,1-дифтор-3-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксилата (**5-7_P1**) (585 мг, 2,56 ммоль), трет-бутил (R, E)-(4-(бут-3-ен-1-ил)-4-этил-6-оксотетрагидропиримидин-2(1H)-илиден)карбамата (**INT-2**) (757 мг, 2,56 ммоль) и Ph_3P (1009 мг, 3,85 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют ДИАД (0,997 мл, 5,13 ммоль) по каплям при 0°C под атмосферой N_2 , затем смесь перемешивают при 18°C в течение 2 ч. ТСХ показывает отсутствие ИМ. Смесь концентрируют в вакууме и остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 20 г SepaFlash® Silica Flash Колонка, Элюент 20% EtOAc/пет. эфир градиент @ 60 мл/мин) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт повторно очищают флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 20 г SepaFlash® Silica Flash Колонка, Элюент ДХМ градиент @ 60 мл/мин) с получением продукта метил (R)-3-((R,E)-4-(бут-3-ен-1-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4-этил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1,1-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксилата (**5-8**).

МС (ИЭР) m/z 506,2 (M+H)⁺

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,08 (шс, 1H), 8,07 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,66 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,74 (кв, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,80-5,87 (м, 1H), 4,95-5,21 (м, 2H), 4,05-4,19 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,92-3,14 (м, 2H), 2,58 (с, 2H), 2,07-2,19 (м, 2H), 1,63-1,78 (м, 4H), 1,52 (с, 9H), 0,97 (т, $J=7,6$ Гц, 3H)

Получение Соединения 5-9

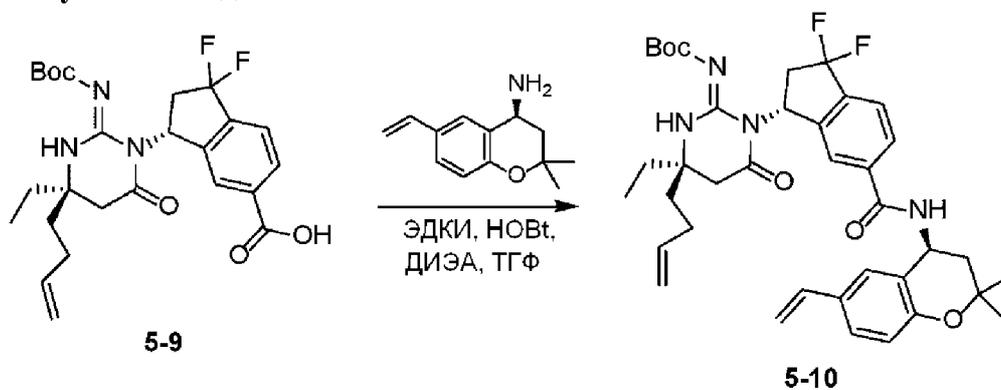


К раствору метил (R)-3-((R, E)-4-(бут-3-ен-1-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4-этил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1,1-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксилата (**5-8**) (900 мг, 1,780 ммоль) в ТГФ (9 мл) добавляют триметилсиланолат калия (1370 мг, 10,68 ммоль). Реакцию перемешивают при 18°C в течение 0,5 ч. ЖХМС показывает желаемую массу. Добавляют H_3PO_4 (0,1 г/мл в H_2O) для доведения pH до примерно 6~7 и смесь гасят водой (10 мл) и экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Органические слои промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме с получением продукта (R)-3-((R, E)-4-(бут-3-ен-1-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4-этил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1,1-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоновой кислоты (**5-9**).

МС (ИЭР) m/z 492,1 ($\text{M}+\text{H}^+$)

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,08 (шс, 1H), 8,06 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,65 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,72-6,77 (м, 1H), 5,80-5,89 (м, 1H), 4,99-5,16 (м, 2H), 2,98-3,14 (м, 2H), 2,59 (с, 2H), 2,11-2,13 (м, 2H), 1,64-1,83 (м, 4H), 1,53 (с, 9H), 0,98 (т, $J=7,6$ Гц, 3H)

Получение Соединения 5-10



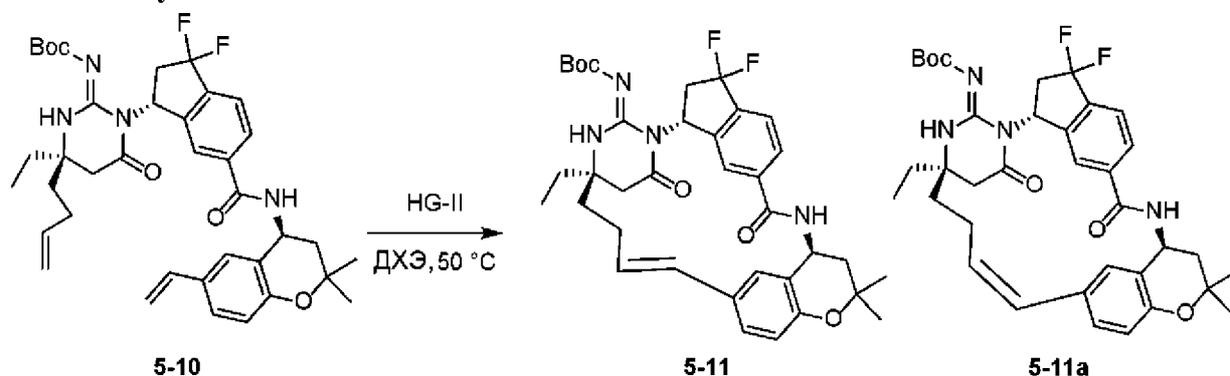
К раствору (R)-3-((R, E)-4-(бут-3-ен-1-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4-этил-6-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1,1-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоновой кислоты (**5-9**) (0,87 г, 1,770 ммоль), ЭДК (1,697 г, 8,85 ммоль), 1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ола (0,718 г, 5,31 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляют ДИЭА (2,473 мл, 14,16 ммоль) и (S)-2,2-диметил-6-винилхроман-4-амин (0,396 г, 1,947 ммоль). Реакцию перемешивают при 18°C в течение 12 ч. ЖХМС показывает желаемую массу. Смесь гасят водой (15 мл) и экстрагируют EtOAc (3×15 мл). Органические слои промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме и неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®;

12 г SepaFlash® Silica Flash Колонка, Элюент 17% EtOAc/пет. эфир градиент @ 60 мл/мин) с получением продукта трет-бутил ((R,E)-4-(бут-3-ен-1-ил)-1-((R)-6-(((S)-2,2-диметил-6-винилхроман-4-ил)карбамоил)-3,3-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-этил-6-оксотетрагидропиримидин-2(1H)-илиден)карбамата (**5-10**).

МС (ИЭР) m/z 677,4 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 10,08 (шс, 1H), 7,72-7,78 (м, 1H), 7,61-7,69 (м, 2H), 7,28-7,34 (м, 2H), 6,81 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,76-6,77 (м, 1H), 6,58-6,62 (м, 1H), 6,22 (шд, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,72-5,77 (м, 1H), 5,46-5,61 (м, 2H), 5,11 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 5,06-5,08 (м, 1H), 4,97-5,00 (м, 1H), 2,96-3,14 (м, 2H), 2,58 (с, 2H), 2,29-2,34 (м, 1H), 2,10 (шд, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,71-1,81 (м, 1H), 1,63-1,74 (м, 4H), 1,52 (с, 9H), 1,46 (с, 3H), 1,38 (с, 3H), 0,96 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

Получение Соединения 5-11



К раствору трет-бутил ((R,E)-4-(бут-3-ен-1-ил)-1-((R)-6-(((S)-2,2-диметил-6-винилхроман-4-ил)карбамоил)-3,3-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-этил-6-оксотетрагидропиримидин-2(1H)-илиден)карбамата (**5-10**) (1 г, 1,478 ммоль) в ДХЭ (500 мл) добавляют дихлор[1,3-бис(2,6-изопропилфенил)-2-имидазолидинилиден](2-изопропоксифенилметил)ен)рутений(II) (0,105 г, 0,148 ммоль). Реакцию перемешивают при 50°C в течение 4 ч с N₂. ЖХМС показывает желаемую массу. Смесь концентрируют в вакууме и неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 12 г SepaFlash® Silica Flash Колонка, Элюент 15% EtOAc/пет. эфир градиент @ 60 мл/мин) с получением трет-бутил ((7Z,11R,14R,14aR,21aS,24E)-11-этил-16,16-дифтор-2,2-диметил-13,20-диоксо-1,2,10,11,12,13,14a,15,16,20,21,21a-додекагидро-9H-11,14-(эпиминометано)-4,6:17,19-диэтенциклопента[b]пирано[4,3-h][1,7]диазациклооктадецин-24-илиден)карбамата (**5-11a**, **цис олефин; неосновной продукт**) и трет-бутил ((7E,11R,14R,14aR,21aS,24E)-11-этил-16,16-дифтор-2,2-диметил-13,20-диоксо-1,2,10,11,12,13,14a,15,16,20,21,21a-додекагидро-9H-11,14-(эпиминометано)-4,6:17,19-диэтенциклопента[b]пирано[4,3-h][1,7]диазациклооктадецин-24-илиден)карбамата (**5-11**, **транс олефин; основной продукт**).

(5-11a, цис олефин): МС (ИЭР) m/z 649,3 (M+H)⁺

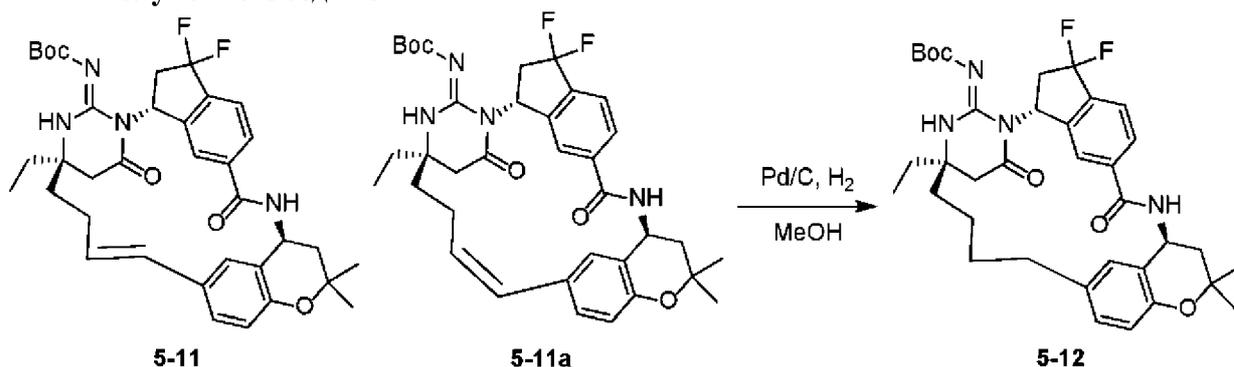
¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 10,12 (с, 1H), 8,06 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,99-7,01 (м, 1H), 6,84 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,64-6,76 (м, 1H), 6,39 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 6,28 (шд, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,58-5,61 (м, 1H), 5,41-5,45 (м, 1H), 3,01-3,13

(м, 2H), 2,66 (д, $J=16,4$ Гц, 1H), 2,42-2,45 (м, 2H), 2,20-2,30 (м, 1H), 1,96-2,04 (м, 1H), 1,63-1,86 (м, 5H), 1,51 (с, 9H), 1,46 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,02 (т, $J=7,2$ Гц, 3H)

(5-11, транс олефин): МС (ИЭР) m/z 649,3 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 10,15 (с, 1H), 7,90 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,06 (дд, $J=2,0, 8,4$ Гц, 1H), 6,73 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,61-6,70 (м, 1H), 6,39 (д, $J=15,6$ Гц, 1H), 6,06 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,68-5,89 (м, 1H), 5,47-5,50 (м, 1H), 2,95-3,14 (м, 2H), 2,68 (д, $J=16,4$ Гц, 1H), 2,55 (д, $J=16,4$ Гц, 1H), 2,32-2,35 (м, 3H), 1,85-1,97 (м, 1H), 1,64-1,76 (м, 4H), 1,47 (с, 3H), 1,41 (с, 9H), 1,40 (шс, 3H), 0,97 (т, $J=7,6$ Гц, 3H)

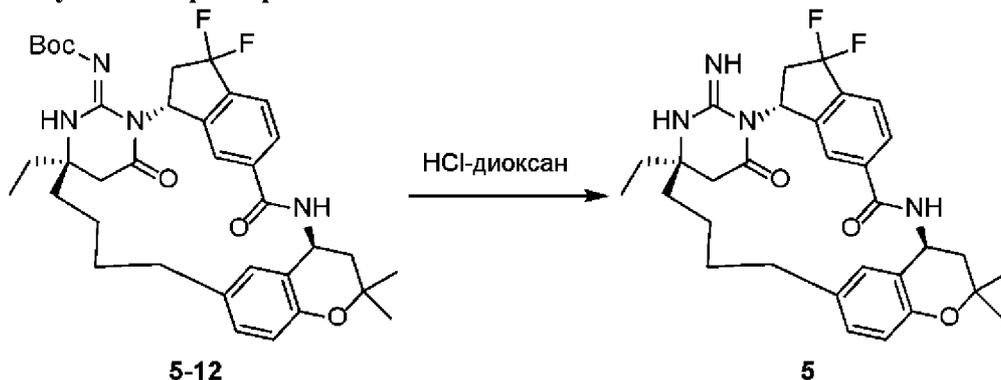
Получение Соединения 5-12



К раствору трет-бутил ((7E,11R,14R,14aR,21aS,24E)-11-этил-16,16-дифтор-2,2-диметил-13,20-диоксо-1,2,10,11,12,13,14a,15,16,20,21,21a-додекагидро-9H-11,14-(эпиминометано)-4,6:17,19-диэтенциклопента[b]пирано[4,3-h][1,7]дизаацклооктадецин-24-илиден)карбамата (**5-11**) (780 мг, 1,202 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляют 10%Pd-C (128 мг, 0,120 ммоль) под атмосферой N₂. Смесь дегазируют и повторно заполняют H₂ (три раза). Полученную смесь перемешивают при 18°C в течение 10 мин под атмосферой H₂ (15 ф./кв.д.). ЖХМС показывает завершение реакции. Смесь фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением трет-бутил ((11R,14R,14aR,21aS, E)-11-этил-16,16-дифтор-2,2-диметил-13,20-диоксо-1,2,8,9,10,11,12,13,14a,15,16,20,21,21a-тетрадекагидро-7H-11,14-(эпиминометано)-4,6:17,19-диэтенциклопента[b]пирано[4,3-h][1,7]дизаацклооктадецин-24-илиден)карбамата (**5-12**), который используют как есть непосредственно на следующей стадии.

МС (ИЭР) m/z 651,4 (M+H)⁺

Получение Примера 5



Раствор трет-бутил ((11R,14R,14aR,21aS, E)-11-этил-16,16-дифтор-2,2-диметил-13,20-диоксо-1,2,8,9,10,11,12,13,14a,15,16,20,21,21a-тетрадекагидро-7H-11,14-(эпиминометано)-4,6:17,19-диэтенциклопента[b]пирано[4,3-h][1,7]дизаацклооктадецин-24-илиден)карбамата (**5-12**) (700 мг, 1,076 ммоль) в HCl-диоксане (4N) (10 мл) перемешивают при 18°C в течение 12 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Растворитель выпаривают при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Остаток очищают обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (Инструмент 3-101(ЕК) Способ разделения фаз Колонка Boston Uni C18 150×40 мм, 5 мкм Условие вода (0,04%HCl)-АЦН начало В 33 конец В 63 время градиента (мин) 10 100% В время выдержки 2 Скорость потока(мл/мин) 60 впрыски 2) с получением (11R,14R,14aR,21aS)-11-этил-16,16-дифтор-24-имино-2,2-диметил-1,2,7,8,9,10,11,12,15,16,21,21a-додекагидро-13H-11,14-(эпиминометано)-4,6:17,19-диэтенциклопента[b]пирано[4,3-h][1,7]дизаацклооктадецин-13,20(14aH)-диона, **Примера 5**.

МС (ИЭР) m/z 551,3 (M+H)⁺

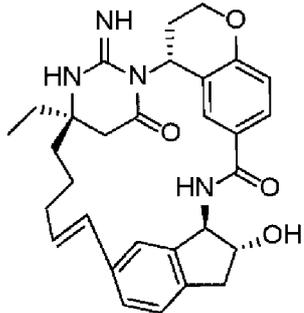
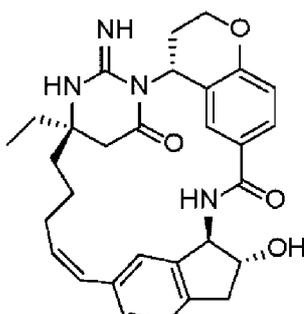
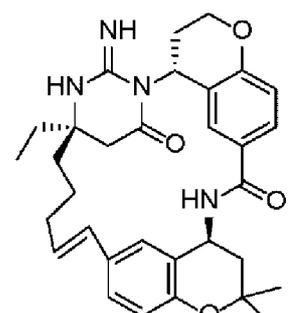
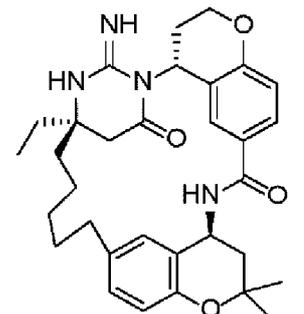
¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 7,98 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,97-7,00 (м, 1H), 6,70 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,72 (шд, $J=6,4$ Гц, 1H), 5,42 (дд, $J=6,4$, 11,6 Гц, 1H), 3,22-3,31 (м, 1H), 2,95-3,15 (м, 2H), 2,46-2,63 (м, 3H), 2,14-2,17 (м, 1H), 1,73-1,91 (м, 5H), 1,55-1,72 (м, 2H), 1,39-1,51 (м, 5H), 1,33 (с, 3H), 0,98 (т, $J=7,2$ Гц, 3H)

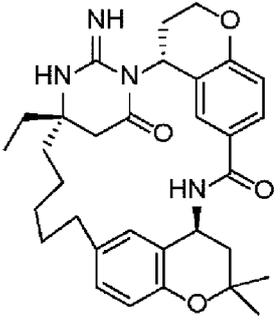
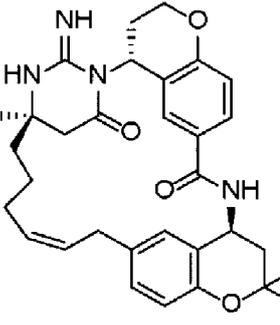
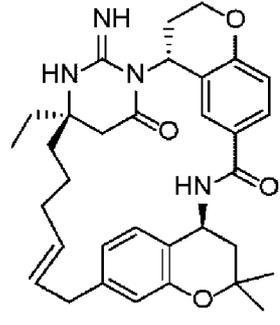
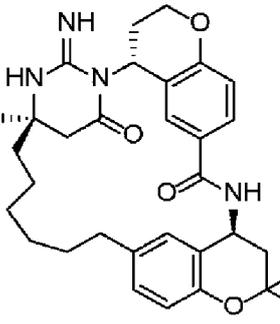
Соединения в Таблице 1 получают аналогично описанному в Примере 1 и/или Примере 5. Изомеры разделяют препаративной ВЭЖХ или/и препаративной хиральной СЖХ.

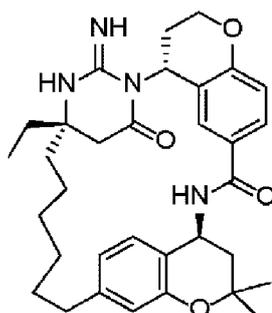
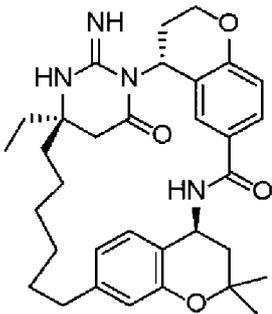
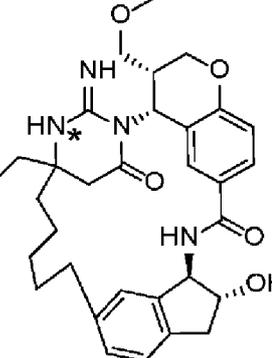
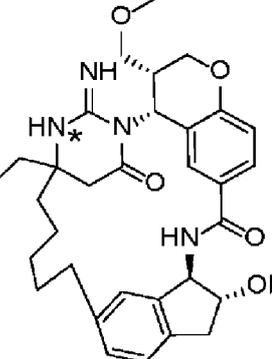
Звездочка (*) может использоваться в изображении химической структуры для обозначения расположения хирального центра.

ТАБЛИЦА 1

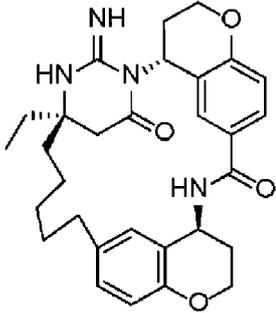
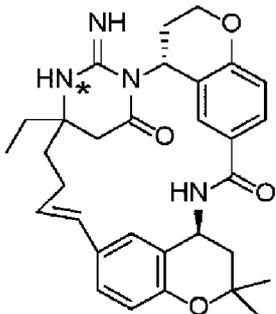
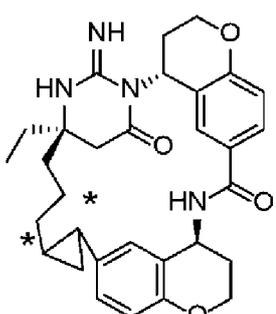
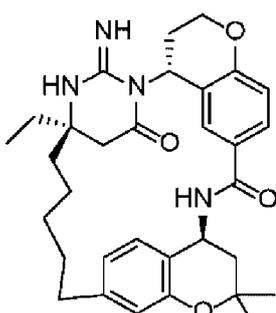
Пример	Структура	МС получено	Химическое название
3В		531,2	(1R,5S,17S)-5-этил-3-имино-15,15-диметил-14,24-диоксо-2,4,18-триазагексацикло[18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27]дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион

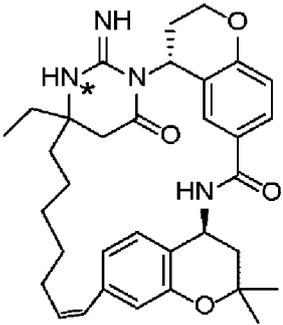
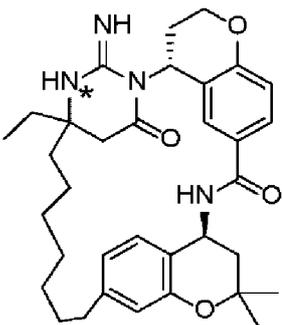
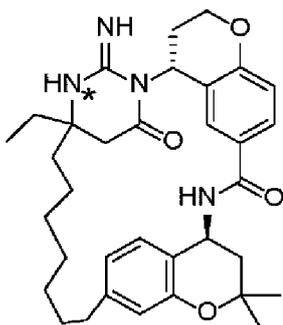
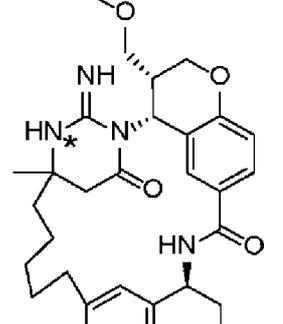
5a		515,3	(1R,5R,9E,16R,17R)-5-этил-16-гидрокси-3-имино-24-окса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,211,14,013,17,023,27] дотриаконта-9,11,13,20,22,27,29-гептаен-19,32-дион
6		515,2	(1R,5R,9Z,16R,17R)-5-этил-16-гидрокси-3-имино-24-окса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,211,14,013,17,023,27] дотриаконта-9,11,13,20,22,27,29-гептаен-19,32-дион
7		543,3	(1R,5R,9E,18S)-5-этил-3-имино-16,16-диметил-15,25-диокса-2,4,19-триазагексацикло [19,6,2,22,5,211,14,013,18,024,28] тритриаконта-9,11,13,21,23,28,30-гептаен-20,33-дион
8		545,3	(1R,5R,18S)-5-этил-3-имино-16,16-диметил-15,25-диокса-2,4,19-триазагексацикло [19,6,2,22,5,211,14,013,18,024,28] тритриаконта-11,13,21,23,28,30-гексаен-20,33-дион

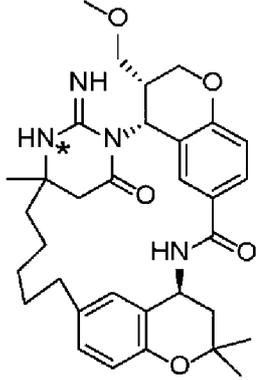
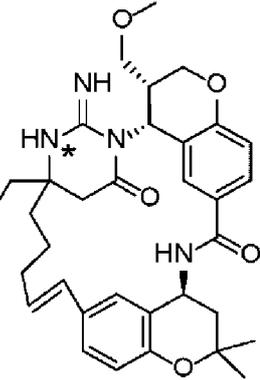
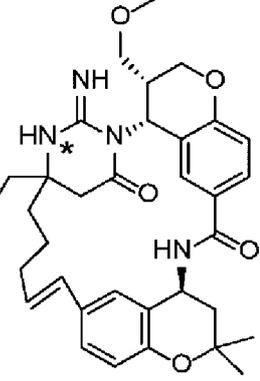
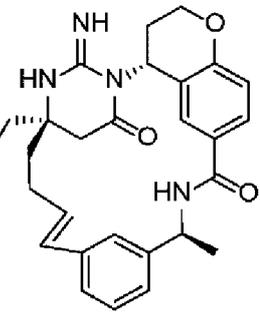
9		545,3	(1R,5S,18S)-5-этил-3-имино-16,16-диметил-15,25-диокса-2,4,19-триазагексацикло[19,6,2,22,5,21,14,0]13,18,024,28]тритриаконта-11,13,21,23,28,30-гексаен-20,33-дион
10		557,3	(1R,5R,9Z,19S)-5-этил-3-имино-17,17-диметил-16,26-диокса-2,4,20-триазагексацикло[20,6,2,22,5,21,15,0]14,19,025,29]тетратриаконта-9,12,14,22(30),23,25(29),31-гептаен-21,34-дион
11		557,3	(1R,5R,9E,20S)-5-этил-3-имино-18,18-диметил-17,27-диокса-2,4,21-триазагексацикло[21,6,2,22,5,11,16,0]15,20,026,30]тетратриаконта-9,12(32),13,15,23,25,30-гептаен-22,34-дион
12		559,3	(1R,5R,19S)-5-этил-3-имино-17,17-диметил-16,26-диокса-2,4,20-триазагексацикло[20,6,2,22,5,21,15,0]14,19,025,29]тетратриаконта-12,14,22(30),23,25(29),31-гексаен-21,34-дион

13		559,3	<p>(1R,5S,20S)-5-этил-3-имино-18,18-диметил-17,27-диокса-2,4,21-триазагексацикло[21,6,2,22,5,112,16,015,20,026,30]тетратриаконта-12(32),13,15,23,25,30-гексаен-22,34-дион</p>
14		559,3	<p>(1R,5R,20S)-5-этил-3-имино-18,18-диметил-17,27-диокса-2,4,21-триазагексацикло[21,6,2,22,5,112,16,015,20,026,30]тетратриаконта-12(32),13,15,23,25,30-гексаен-22,34-дион</p>
15A		561,2	<p>(1R,16R,17R,26R)-5-этил-16-гидрокси-3-имино-26-(метоксиметил)-24-окса-2,4,18-триазагексацикло[18,6,2,22,5,211,14,013,17,023,27]дотриаконта-11,13,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион</p>
15B		561,2	<p>(1R,16R,17R,26R)-5-этил-16-гидрокси-3-имино-26-(метоксиметил)-24-окса-2,4,18-триазагексацикло[18,6,2,22,5,211,14,013,17,023,27]дотриаконта-11,13,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион</p>

16A		589,3	(1R,18S,27R)-5-этил-3-имино-27-(метоксиметил)-16,16-диметил-15,25-диокса-2,4,19-триазагексацикло[19,6,2,22,5,211,14,013,18,024,28]тритриаконта-11,13,21,23,28,30-гексаен-20,33-дион
16B		589,3	гас-(1R,18S,27R)-5-этил-3-имино-27-(метоксиметил)-16,16-диметил-15,25-диокса-2,4,19-триазагексацикло[19,6,2,22,5,211,14,013,18,024,28]тритриаконта-11,13,21,23,28,30-гексаен-20,33-дион
17		601,3	гас-(12R,13R,22S)-8-этил-10-имино-13-(метоксиметил)-24,24-диметил-15,25-диокса-9,11,21-триазагептацикло[20,6,2,28,11,216,19,02,4,012,17,026,30]тетратриаконта-1(29),16(32),17,19(31),26(30),27-гексаен-20,33-дион
18		515,2	гас-(1R,5R,9E,18S)-5-этил-3-имино-15,25-диокса-2,4,19-триазагексацикло[19,6,2,22,5,211,14,013,18,024,28]тритриаконта-9,11,13,21,23,28,30-гептаен-20,33-дион

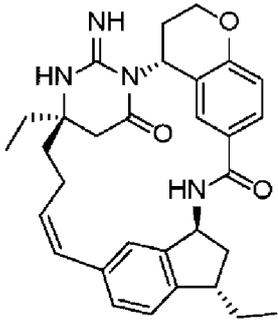
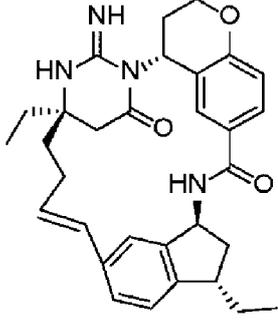
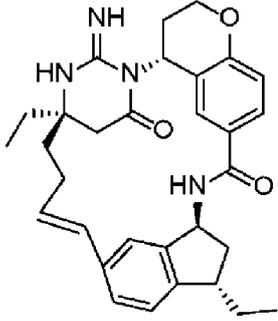
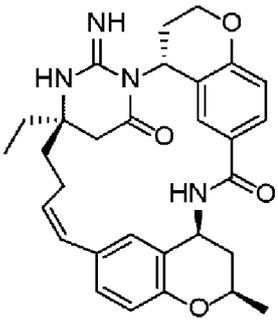
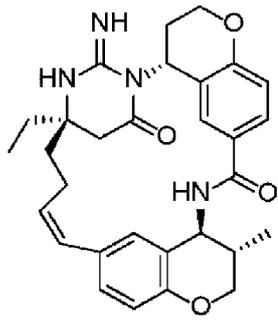
19		517,2	гас-(1R,5R,18S)-5-этил-3-имино-15,25-диокса-2,4,19-триазагексацикло[19,6,2,22,5,211,14,013,18,024,28]тритриаконта-11,13,21,23,28,30-гексаен-20,33-дион
20		529,2	гас-(1R,8E,17S)-5-этил-3-имино-15,15-диметил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло[18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27]дотриаконта-8,10,12,20,22,27,29-гептаен-19,32-дион
21		529,2	гас-(8R,12R,22S)-8-этил-10-имино-15,25-диокса-9,11,21-триазагептацикло[20,6,2,28,11,216,19,02,4,012,17,026,30]тетратриаконта-1(29),16(32),17,19(31),26(30),27-гексаен-20,33-дион
22		545,2	гас-(1R,5R,19S)-5-этил-3-имино-17,17-диметил-16,26-диокса-2,4,20-триазагексацикло[20,6,2,22,5,111,15,014,19,025,29]тритриаконта-11(31),12,14,22,24,29-гексаен-21,33-дион

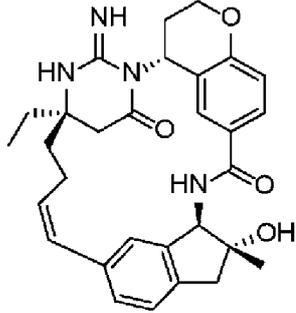
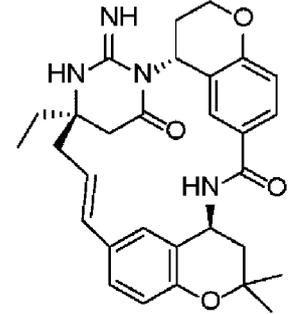
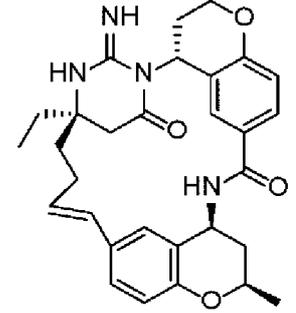
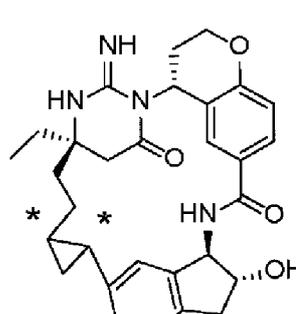
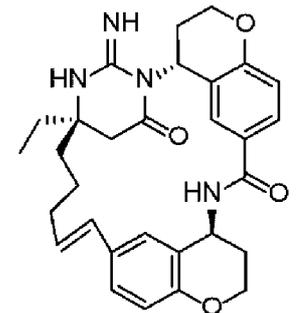
23		571,3	<p>гас-(1R,11Z,21S)-5-этил-3-имино-19,19-диметил-18,28-диокса-2,4,22-триазагексацикло[22,6,2,22,5,113,17,016,21,027,31]пентатриаконта-11,13(33),14,16,24,26,31-гептаен-23,35-дион</p>
24A		573,3	<p>гас-(1R,21S)-5-этил-3-имино-19,19-диметил-18,28-диокса-2,4,22-триазагексацикло[22,6,2,22,5,113,17,016,21,027,31]пентатриаконта-13(33),14,16,24,26,31-гексаен-23,35-дион</p>
24B		573,3	<p>гас-(1R,21S)-5-этил-3-имино-19,19-диметил-18,28-диокса-2,4,22-триазагексацикло[22,6,2,22,5,113,17,016,21,027,31]пентатриаконта-13(33),14,16,24,26,31-гексаен-23,35-дион</p>
25A		575,4	<p>гас-(1R,18S,27R)-3-имино-27-(метоксиметил)-5,16,16-триметил-15,25-диокса-2,4,19-триазагексацикло[19,6,2,22,5,211,14,013,18,024,28]тритриаконта-11,13,21,23,28,30-гексаен-20,33-дион</p>

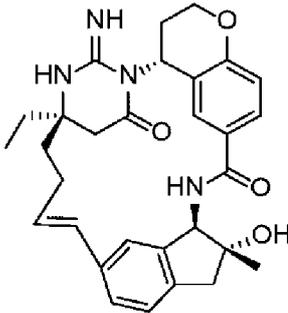
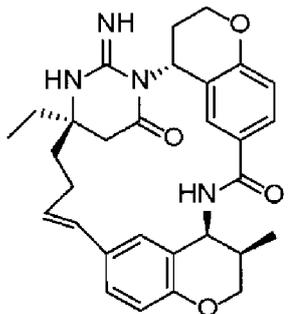
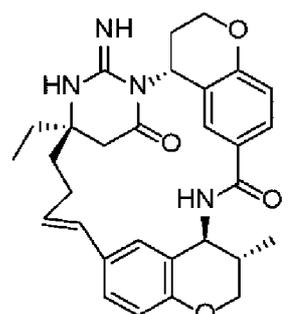
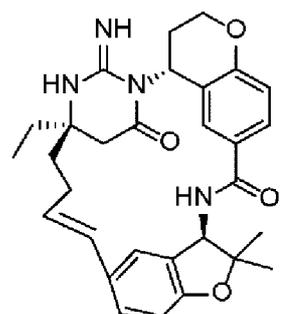
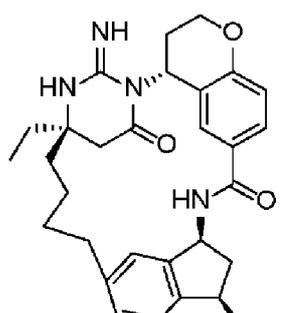
25B		575,3	гас-(1R,18S,27R)-3-имино-27-(метоксиметил)-5,16,16-триметил-15,25-диокса-2,4,19-триазагексацикло[19,6,2,22,5,211,14,013,18,024,28]тритриаконта-11,13,21,23,28,30-гексаен-20,33-дион
26A		587,5	гас-(1R,9E,18S,27R)-5-этил-3-имино-27-(метоксиметил)-16,16-диметил-15,25-диокса-2,4,19-триазагексацикло[19,6,2,22,5,211,14,013,18,024,28]тритриаконта-9,11,13,21,23,28,30-гептаен-20,33-дион
26B		587,3	гас-(1R,9E,18S,27R)-5-этил-3-имино-27-(метоксиметил)-16,16-диметил-15,25-диокса-2,4,19-триазагексацикло[19,6,2,22,5,211,14,013,18,024,28]тритриаконта-9,11,13,21,23,28,30-гептаен-20,33-дион
28		473,2	(1R,5R,8E,15S)-5-этил-3-имино-15-метил-22-окса-2,4,16-триазапентацикло[16,6,2,22,5,110,14,021,25]нонакоза-8,10,12,14(27),18,20,25-гептаен-17,29-дион

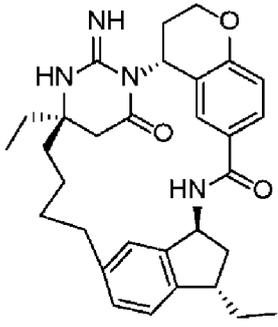
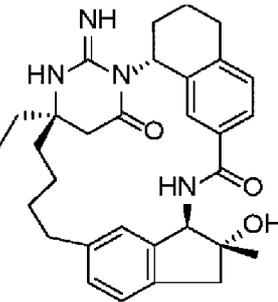
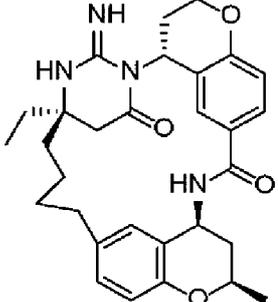
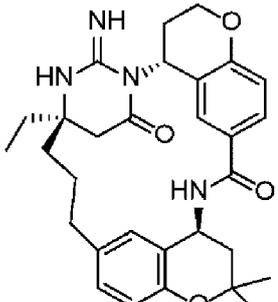
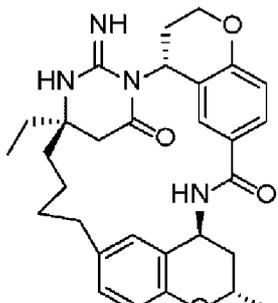
29		487,2	(1R,5R,16S)-5-этил-3-имино-16-метил-23-окса-2,4,17-триазагексацикло[17,6,2,22,5,111,15,08,10,022,26]триаконта-11,13,15(28),19,21,26-гексаен-18,30-дион
30		487,2	(1R,5R,15R,16R)-5-этил-15-гидрокси-3-имино-2,4,17-триазагексацикло[17,5,2,22,5,210,13,012,16,022,25]триаконта-10,12,19,21,25,27-гексаен-18,30-дион
31		489,2	(1R,15R,16R)-15-гидрокси-3-имино-5-метил-23-окса-2,4,17-триазагексацикло[17,6,2,22,5,210,13,012,16,022,26]гептриаконта-10,12,19,21,26,28-гексаен-18,31-дион
32		499,2	(1R,5R,8Z,14S,16S)-5-этил-3-имино-14-метил-23-окса-2,4,17-триазагексацикло[17,6,2,22,5,210,13,012,16,022,26]гептриаконта-8,10,12,19,21,26,28-гептаен-18,31-дион
33		501,2	(1R,5R,14S,16S)-5-этил-3-имино-14-метил-23-окса-2,4,17-триазагексацикло[17,6,2,22,5,210,13,012,16,022,26]гептриаконта-10,12,19,21,26,28-гексаен-18,31-дион

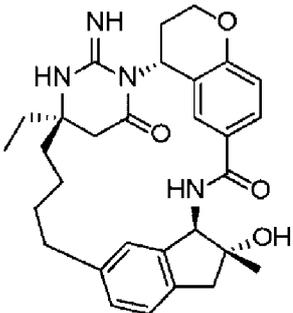
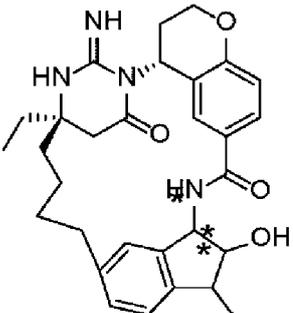
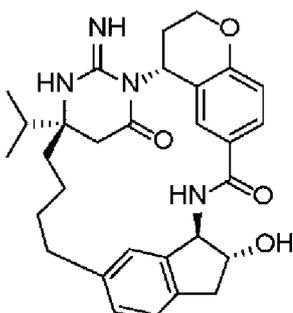
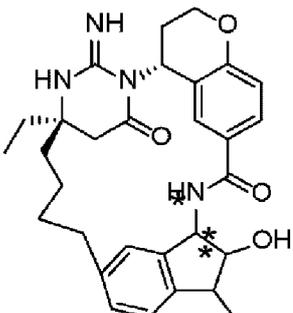
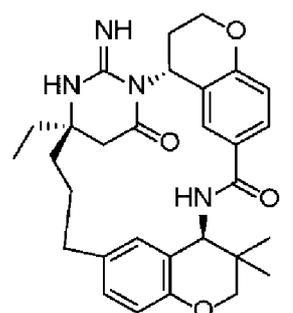
34		501,3	(1R,5R,14R,16S)-5-этил-3-имино-14-метил-23-окса-2,4,17-триазагексацикло[17,6,2,22,5,210,13,012,16,022,26]гентриаконта-10,12,19,21,26,28-гексаен-18,31-дион
35		501,2	(1R,5R,15R,16R)-5-этил-15-гидрокси-3-имино-2,4,17-триазагексацикло[17,6,2,22,5,210,13,012,16,022,26]гентриаконта-10,12,19,21,26,28-гексаен-18,31-дион
36		502,3	(1R,5R,8Z,17S)-5-этил-3-имино-14,24-диокса-2,4,11,18-тетразагексацикло[18,6,2,22,5,210,0,13,012,17,023,27]дотриаконта-8,10,12,20,22,27,29-гептаен-19,32-дион
37		503,2	(1R,5R,15R,16R)-5-этил-15-гидрокси-3-имино-23-окса-2,4,17-триазагексацикло[17,6,2,22,5,210,13,012,16,022,26]гентриаконта-10,12,19,21,26,28-гексаен-18,31-дион
38		513,2	(1R,5R,8Z,14R,16S)-5,14-диэтил-3-имино-23-окса-2,4,17-триазагексацикло[17,6,2,22,5,210,13,012,16,022,26]гентриаконта-8,10,12,19,21,26,28-гептаен-18,31-дион

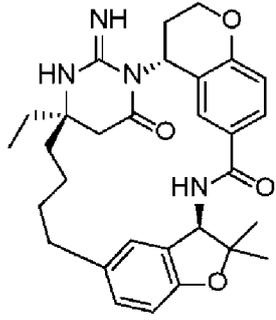
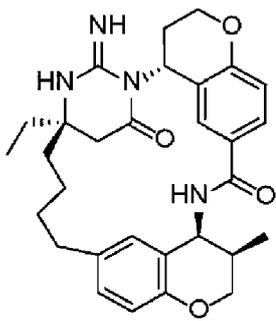
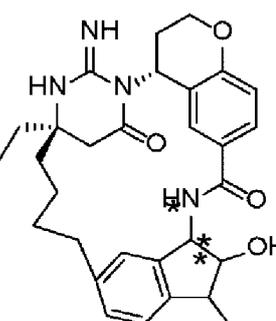
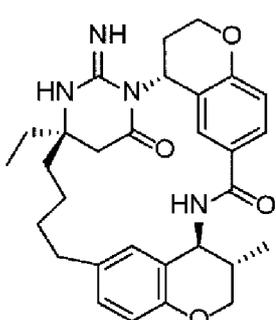
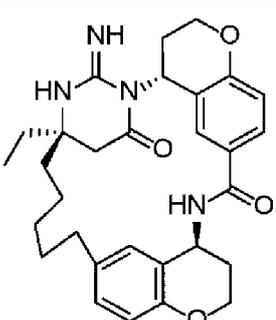
39		513,3	(1R,5R,8Z,14S,16S)-5,14-диэтил-3-имино-23-окса-2,4,17-триазагексацикло[17,6,2,22,5,210,13,0]12,16,0,22,26]гептриаконта-8,10,12,19,21,26,28-гептаен-18,31-дион
40		513,2	(1R,5R,8E,14S,16S)-5,14-диэтил-3-имино-23-окса-2,4,17-триазагексацикло[17,6,2,22,5,210,13,0]12,16,0,22,26]гептриаконта-8,10,12,19,21,26,28-гептаен-18,31-дион
41		513,2	(1R,5R,8E,14R,16S)-5,14-диэтил-3-имино-23-окса-2,4,17-триазагексацикло[17,6,2,22,5,210,13,0]12,16,0,22,26]гептриаконта-8,10,12,19,21,26,28-гептаен-18,31-дион
42		515,3	(1R,5R,8Z,15R,17S)-5-этил-3-имино-15-метил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,0]12,17,0,23,27] дотриаконта-8,10,12,20,22,27,29-гептаен-19,32-дион
43		515,2	(1R,5R,8Z,16S,17S)-5-этил-3-имино-16-метил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,0]12,17,0,23,27] дотриаконта-8,10,12,20,22,27,29-гептаен-19,32-дион

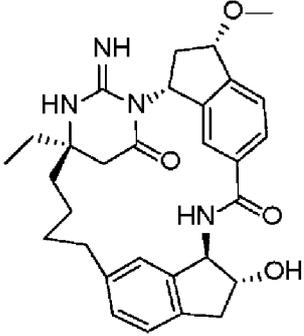
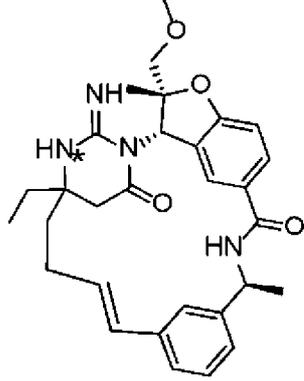
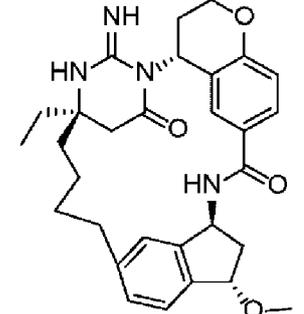
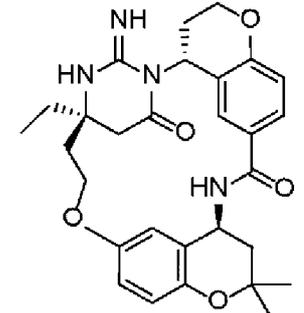
44		515,2	(1R,5R,8Z,15R,16R)-5-этил-15-гидрокси-3-имино-15-метил-23-окса-2,4,17-триазагексацикло [17,6,2,22,5,210,13,012,16,022,26] гентриаконта-8,10,12,19,21,26,28-гептаен-18,31-дион
45		515,2	(1R,5R,7E,16S)-5-этил-3-имино-14,14-диметил-13,23-диокса-2,4,17-триазагексацикло [17,6,2,22,5,29,12,011,16,022,26] гентриаконта-7,9,11,19,21,26,28-гептаен-18,31-дион
46		515,3	(1R,5R,8E,15R,17S)-5-этил-3-имино-15-метил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-8,10,12,20,22,27,29-гептаен-19,32-дион
47		515,2	(1R,5R,16R,17R)-5-этил-16-гидрокси-3-имино-24-окса-2,4,18-триазагептацикло [18,6,2,22,5,211,14,08,10,013,17,023,27] дотриаконта-11,13,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион
48		515,2	1R,5R,9E,18S)-5-этил-3-имино-15,25-диокса-2,4,19-триазагексацикло [19,6,2,22,5,211,14,013,18,024,28] тритриаконта-9,11,13,21,23,28,30-гептаен-20,33-дион

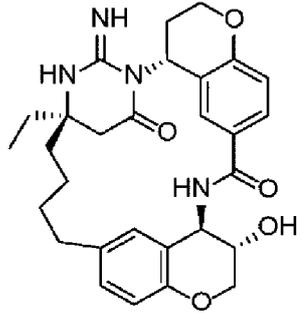
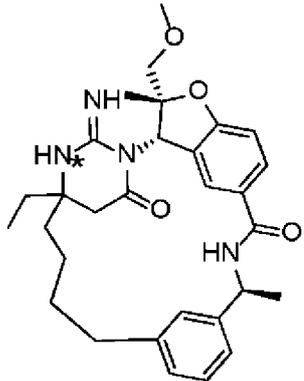
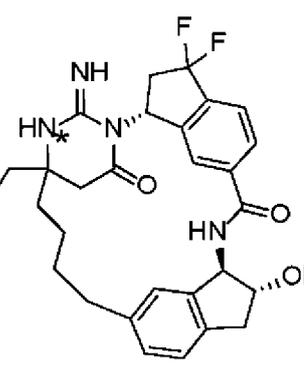
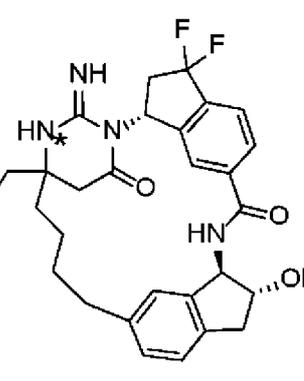
49		515,2	(1R,5R,8E,15R,16R)-5-этил-15-гидрокси-3-имино-15-метил-23-окса-2,4,17-триазагексацикло [17,6,2,22,5,210,13,012,16,022,26] гентриаконта-8,10,12,19,21,26,28-гептаен-18,31-дион
50		515,2	(1R,5R,8E,16R,17S)-5-этил-3-имино-16-метил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-8,10,12,20,22,27,29-гептаен-19,32-дион
51		515,2	(1R,5R,8E,16S,17S)-5-этил-3-имино-16-метил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-8,10,12,20,22,27,29-гептаен-19,32-дион
52		515,3	(1R,5R,8E,16R)-5-этил-3-имино-15,15-диметил-14,23-диокса-2,4,17-триазагексацикло [17,6,2,22,5,210,13,012,16,022,26] гентриаконта-8,10,12,19,21,26,28-гептаен-18,31-дион
53		515,3	(1R,5R,14R,16S)-5,14-диэтил-3-имино-23-окса-2,4,17-триазагексацикло [17,6,2,22,5,210,13,012,16,022,26] гентриаконта-10,12,19,21,26,28-гексаен-18,31-дион

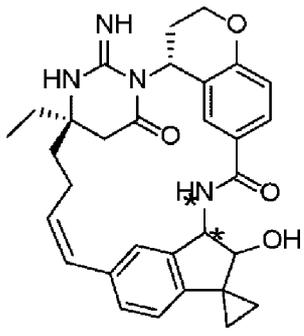
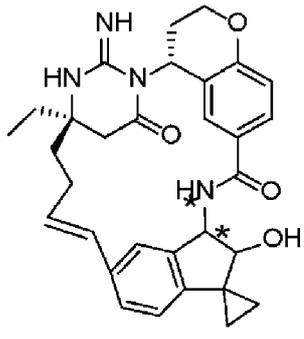
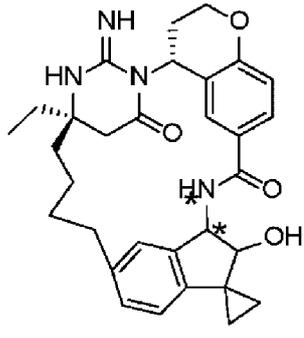
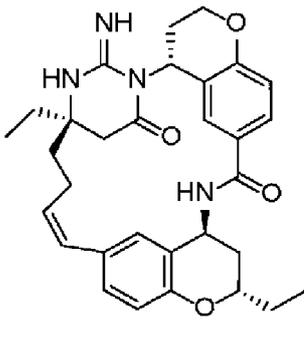
54		515,3	(1R,5R,14S,16S)-5,14-диэтил-3-имино-23-окса-2,4,17-триазагексацикло[17,6,2,22,5,210,13,012,16,022,26]гентриаконта-10,12,19,21,26,28-гексаен-18,31-дион
55		515,3	(1R,5R,15R,16R)-5-этил-15-гидрокси-3-имино-15-метил-2,4,17-триазагексацикло[17,6,2,22,5,210,13,012,16,022,26]гентриаконта-10,12,19,21,26,28-гексаен-18,31-дион
56		517,3	(1R,5R,15R,17S)-5-этил-3-имино-15-метил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло[18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27]дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион
57		517,2	(1R,5R,16S)-5-этил-3-имино-14,14-диметил-13,23-диокса-2,4,17-триазагексацикло[17,6,2,22,5,29,12,011,16,022,26]гентриаконта-9,11,19,21,26,28-гексаен-18,31-дион
58		517,3	(1R,5R,15S,17S)-5-этил-3-имино-15-метил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло[18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27]дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион

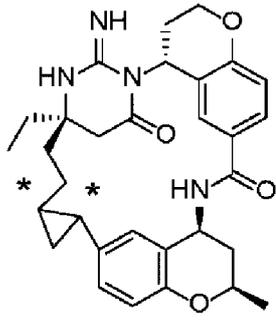
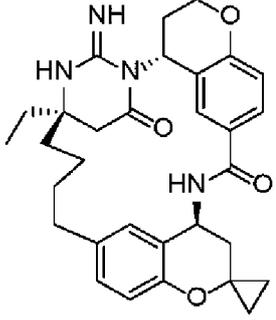
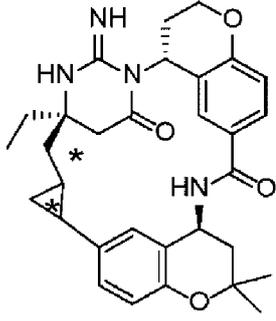
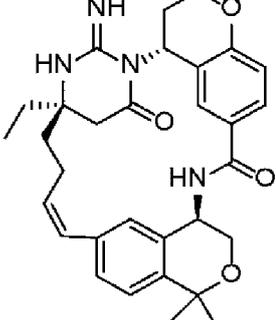
59		517,2	(1R,5R,15R,16R)-5-этил-15-гидрокси-3-имино-15-метил-23-окса-2,4,17-триазагексацикло [17,6,2,22,5,210,13,012,16,022,26] гентриаконта-10,12,19,21,26,28-гексаен-18,31-дион
60		517,3	(1R,5R)-5-этил-15-гидрокси-3-имино-14-метил-23-окса-2,4,17-триазагексацикло[17,6,2,22,5,210,13,012,16,022,26]гентриаконта-10,12,19,21,26,28-гексаен-18,31-дион
61		517,3	(1R,5R,15R,16R)-15-гидрокси-3-имино-5-изопропил-23-окса-2,4,17-триазагексацикло [17,6,2,22,5,210,13,012,16,022,26] гентриаконта-10,12,19,21,26,28-гексаен-18,31-дион
62		517,2	(1R,5R)-5-этил-15-гидрокси-3-имино-14-метил-23-окса-2,4,17-триазагексацикло[17,6,2,22,5,210,13,012,16,022,26]гентриаконта-10,12,19,21,26,28-гексаен-18,31-дион
63		517,2	(1R,5R,16S)-5-этил-3-имино-15,15-диметил-13,23-диокса-2,4,17-триазагексацикло [17,6,2,22,5,29,12,011,16,022,26]г ентриаконта-9,11,19,21,26,28-гексаен-18,31-дион

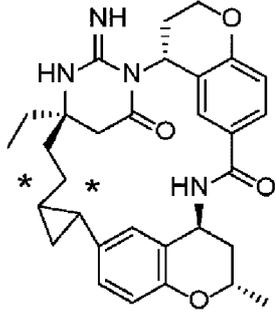
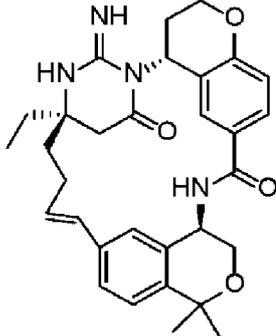
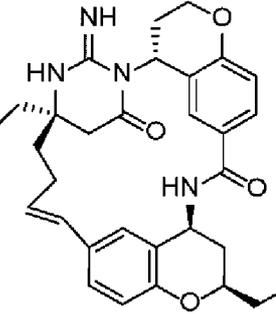
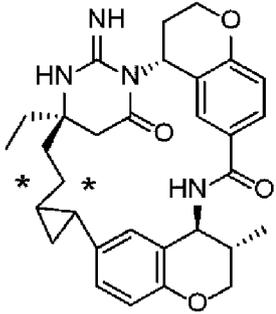
64		517,3	<p>(1R,5R,16R)-5-этил-3-имино-15,15-диметил-14,23-диокса-2,4,17-триазагексацикло [17,6,2,22,5,210,13,012,16,022,26] гентриаконта-10,12,19,21,26,28-гексаен-18,31-дион</p>
65		517,2	<p>(1R,5R,16R,17S)-5-этил-3-имино-16-метил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион</p>
66		517,2	<p>(1R,5R)-5-этил-15-гидрокси-3-имино-14-метил-23-окса-2,4,17-триазагексацикло [17,6,2,22,5,210,13,012,16,022,26] гентриаконта-10,12,19,21,26,28-гексаен-18,31-дион</p>
67		517,3	<p>(1R,5R,16S,17S)-5-этил-3-имино-16-метил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион</p>
68		517,2	<p>(1R,5R,18S)-5-этил-3-имино-15,25-диокса-2,4,19-триазагексацикло [19,6,2,22,5,211,14,013,18,024,28] тритриаконта-11,13,21,23,28,30-гексаен-20,33-дион</p>

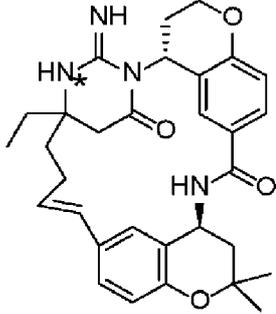
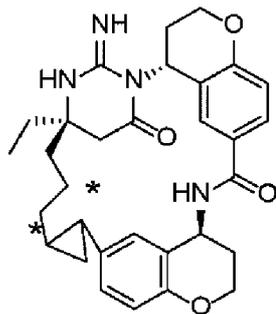
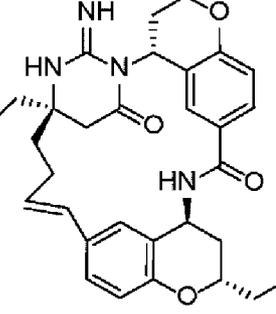
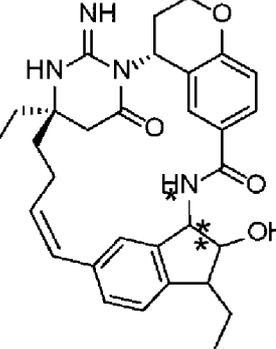
69		517,3	(1R,5R,15R,16R,23S)-5-этил-15-гидрокси-3-имино-23-метокси-2,4,17-триазагексацикло [17,5,2,22,5,210,13,012,16,022,25] триаконта-10,12,19,21,25,27-гексаен-18,30-дион
70		517,2	(1S,8E,15S,23R)-5-этил-3-имино-23-(метоксиметил)-15,23-диметил-22-окса-2,4,16-триазапентацикло [16,5,2,22,5,110,14,021,24]октакоза-8,10,12,14(26),18,20,24-гептаен-17,28-дион
71		517,2	(1R,5R,14S,16S)-5-этил-3-имино-14-метокси-23-окса-2,4,17-триазагексацикло [17,6,2,22,5,210,13,012,16,022,26]гентриаконта-10,12,19,21,26,28-гексаен-18,31-дион
72		519,2	(1R,5R,16S)-5-этил-3-имино-14,14-диметил-8,13,23-триокса-2,4,17-триазагексацикло [17,6,2,22,5,29,12,011,16,022,26]гентриаконта-9,11,19,21,26,28-гексаен-18,31-дион

73		519,2	<p>(1R,5R,16S,17R)-5-этил-16-гидрокси-3-имино-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион</p>
74		519,2	<p>(1S,15S,23R)-5-этил-3-имино-23-(метоксиметил)-15,23-диметил-22-окса-2,4,16-триазапентацикло [16,5,2,22,5,110,14,021,24] октакоза-10,12,14(26),18,20,24-гексаен-17,28-дион</p>
75A		523,2	<p>(1R,15R,16R)-5-этил-23,23-дифтор-15-гидрокси-3-имино-2,4,17-триазагексацикло [17,5,2,22,5,210,13,012,16,022,25] триаконта-10,12,19(26),20,22(25),27-гексаен-18,30-дион</p>
75B		523,2	<p>(1R,15R,16R)-5-этил-23,23-дифтор-15-гидрокси-3-имино-2,4,17-триазагексацикло [17,5,2,22,5,210,13,012,16,022,25] триаконта-10,12,19(26),20,22(25),27-гексаен-18,30-дион</p>

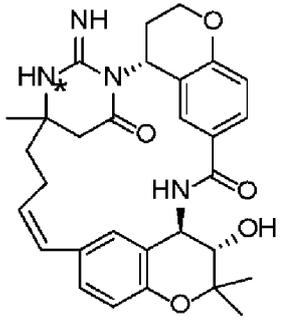
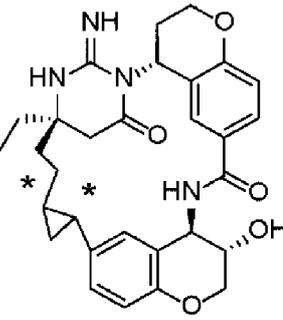
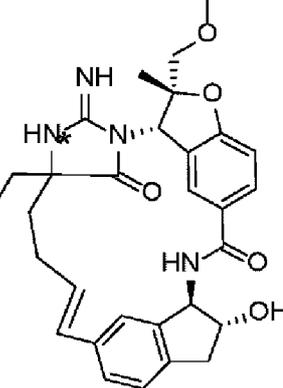
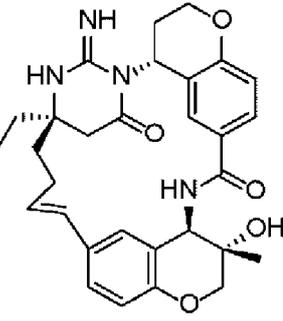
76		527,2	(1R,5R,8Z)-5-этил-15-гидрокси-3-имино-спиро[23-окса-2,4,17-триазагексацикло[17,6,2,22,5,210,13,012,16,022,26]гентриаконта-8,10,12,19,21,26,28-гептаен-14,1'-циклопропан]-18,31-дион
77		527,3	(1R,5R,8E)-5-этил-15-гидрокси-3-имино-спиро[23-окса-2,4,17-триазагексацикло[17,6,2,22,5,210,13,012,16,022,26]гентриаконта-8,10,12,19,21,26,28-гептаен-14,1'-циклопропан]-18,31-дион
78		529,2	(1R,5R)-5-этил-15-гидрокси-3-имино-спиро[23-окса-2,4,17-триазагексацикло[17,6,2,22,5,210,13,012,16,022,26]гентриаконта-10,12,19,21,26,28-гексаен-14,1'-циклопропан]-18,31-дион
79		529,2	(1R,5R,8Z,15S,17S)-5,15-диэтил-3-имино-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло[18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27]дотриаконта-8,10,12,20,22,27,29-гептаен-19,32-дион

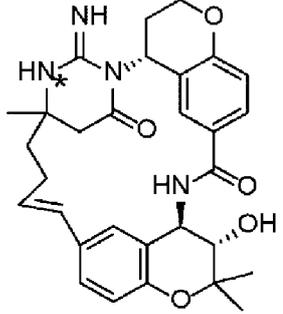
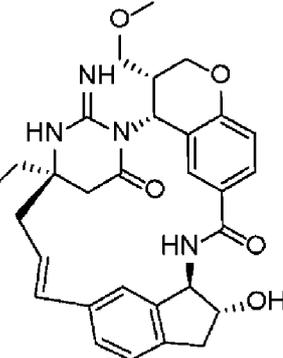
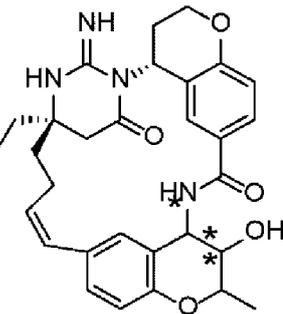
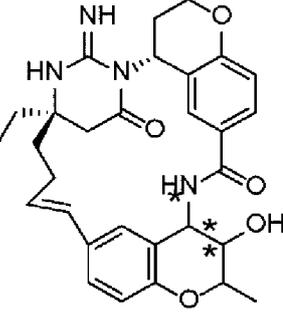
80		529,3	<p>(7R,11R,21S,23R)-7-этил-9-имино-23-метил-14,24-диокса-8,10,20-триазагептацикло [19,6,2,27,10,215,18,02,4,011,16,025,29]тритриаконта-1(28),15(31),16,18(30),25(29),26-гексаен-19,32-дион</p>
81		529,3	<p>(1R,5R,17S)-5-этил-3-имино-спиро[14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло[18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27]дотриаконта-10(30),11,13(29),20,22,27-гексаен-15,1'-циклопропан]-19,32-дион</p>
82		529,2	<p>(6R,10R,20S)-6-этил-8-имино-22,22-диметил-13,23-диокса-7,9,19-триазагептацикло [18,6,2,26,9,214,17,02,4,010,15,024,28]дотриаконта-1(27),14(30),15,17(29),24(28),25-гексаен-18,31-дион</p>
83		529,2	<p>(1R,5R,8Z,17R)-5-этил-3-имино-14,14-диметил-15,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-8,10(30),11,13(29),20,22,27-гептаен-19,32-дион</p>

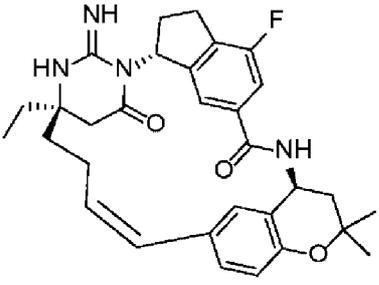
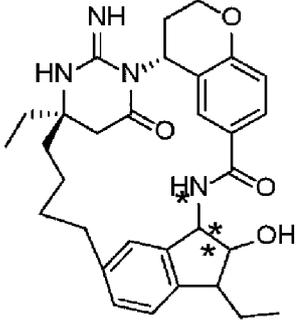
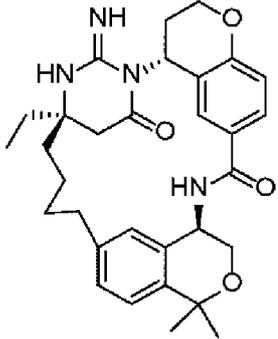
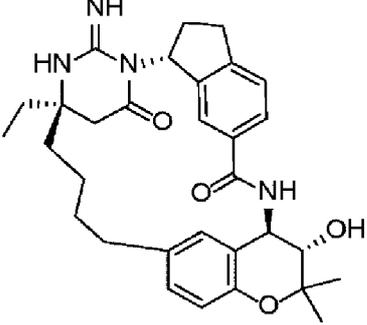
84		529,3	<p>(7R,11R,21S,23S)-7-этил-9-имино-23-метил-14,24-диокса-8,10,20-триазагептацикло [19,6,2,27,10,215,18,02,4,011,16,025,29]тритриаконта-1(28),15(31),16,18(30),25(29),26-гексаен-19,32-дион</p>
85		529,3	<p>(1R,5R,8E,17R)-5-этил-3-имино-14,14-диметил-15,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-8,10(30),11,13(29),20,22,27-гептаен-19,32-дион</p>
86		529,2	<p>(1R,5R,8E,15R,17S)-5,15-диэтил-3-имино-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-8,10,12,20,22,27,29-гептаен-19,32-дион</p>
87		529,2	<p>(7R,11R,21S,22S)-7-этил-9-имино-22-метил-14,24-диокса-8,10,20-триазагептацикло [19,6,2,27,10,215,18,02,4,011,16,025,29]тритриаконта-1(28),15(31),16,18(30),25(29),26-гексаен-19,32-дион</p>

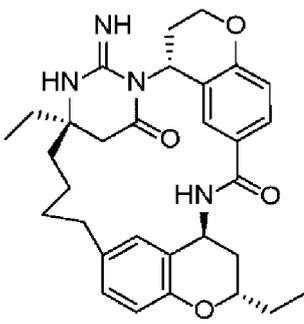
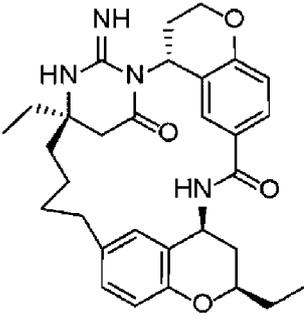
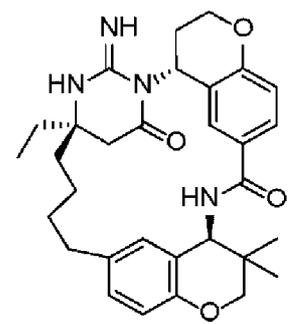
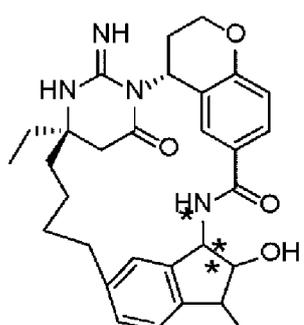
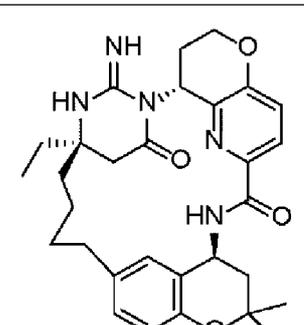
88		529,2	(1R,8E,17S)-5-этил-3-имино-15,15-диметил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-8,10,12,20,22,27,29-гептаен-19,32-дион
89		529,2	(8R,12R,22S)-8-этил-10-имино-15,25-диокса-9,11,21-триазагептацикло[20,6,2,28,11,216,19,02,4,012,17,026,30] тетратриаконта-1(29),16(32),17,19(31),26(30),27-гексаен-20,33-дион
90		529,2	(1R,5R,8E,15S,17S)-5,15-диэтил-3-имино-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло[18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-8,10,12,20,22,27,29-гептаен-19,32-дион
91		529,2	(1R,5R,8Z)-5,14-диэтил-15-гидрокси-3-имино-23-окса-2,4,17-триазагексацикло [17,6,2,22,5,210,13,012,16,022,26] гентриаконта-8,10,12,19,21,26,28-гептаен-18,31-дион

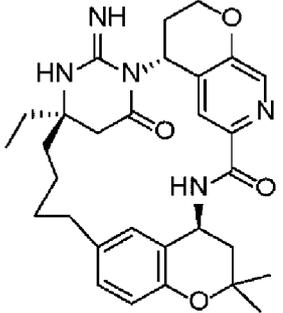
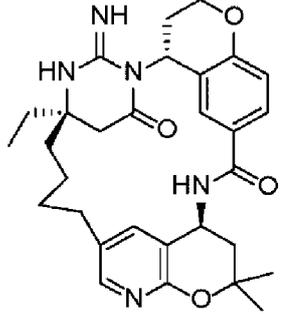
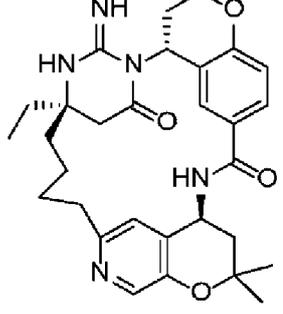
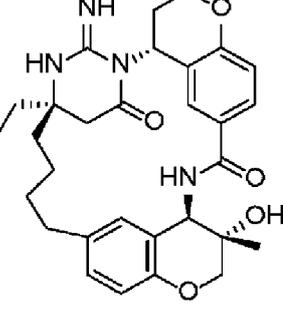
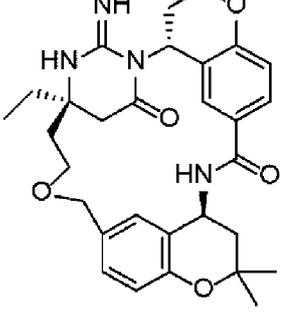
92		529,2	<p>(1R,5R,8E)-5,14-диэтил-15-гидрокси-3-имино-23-окса-2,4,17-триазагексацикло [17,6,2,22,5,210,13,012,16,022,26] гентриаконта-8,10,12,19,21,26,28-гептаен-18,31-дион</p>
93		530,3	<p>(1R,5R,8Z,17S)-5-этил-3-имино-15,15-диметил-14,24-диокса-2,4,18,29-тетразагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-8,10,12,20,22,27,29-гептаен-19,32-дион</p>
94		530,3	<p>(1R,5R,8E,17S)-5-этил-3-имино-15,15-диметил-14,24-диокса-2,4,18,29-тетразагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-8,10,12,20,22,27,29-гептаен-19,32-дион</p>
95		531,3	<p>(1R,8Z,15R,16R,25R)-15-гидрокси-3-имино-25-(метоксиметил)-5-метил-23-окса-2,4,17-триазагексацикло [17,6,2,22,5,210,13,012,16,022,26] гентриаконта-8,10,12,19,21,26,28-гептаен-18,31-дион</p>

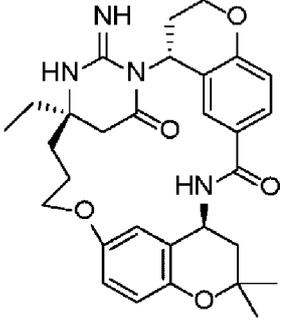
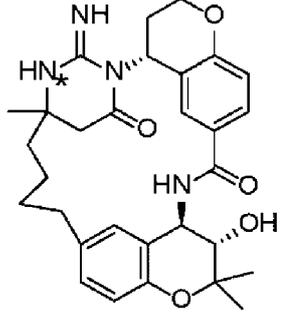
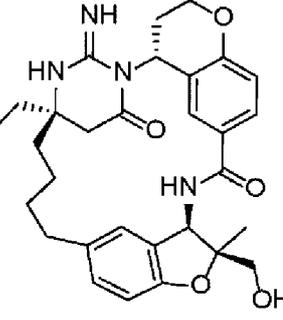
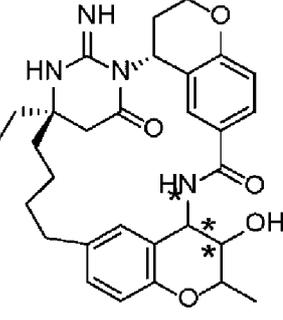
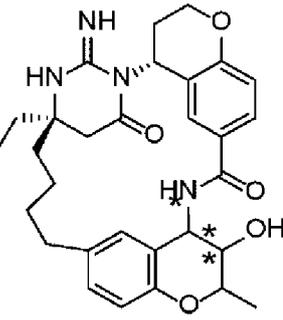
96		531,2	(1R,8Z,16S,17R)-16-гидрокси-3-имино-5,15,15-триметил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-8,10,12,20,22,27,29-гептаен-19,32-дион
97		531,2	(7R,11R,21R,22S)-7-этил-22-гидрокси-9-имино-14,24-диокса-8,10,20-триазагептацикло [19,6,2,27,10,215,18,02,4,011,16,025,29]тритриаконта-1(28),15(31),16,18(30),25(29),26-гексаен-19,32-дион
98		531,2	(1S,8E,15R,16R,24R)-5-этил-15-гидрокси-3-имино-24-(метоксиметил)-24-метил-23-окса-2,4,17-триазагексацикло [17,5,2,210,13,12,5,012,16,022,25] нонакоза-8,10,12,19,21,25,27-гептаен-18,29-дион
99		531,2	(1R,5R,8E,16S,17R)-5-этил-16-гидрокси-3-имино-16-метил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-8,10,12,20,22,27,29-гептаен-19,32-дион

100		531,2	(1R,8E,16S,17R)-16-гидрокси-3-имино-5,15,15-триметил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-8,10,12,20,22,27,29-гептаен-19,32-дион
101		531,3	(1R,5R,7E,14R,15R,24R)-5-этил-14-гидрокси-3-имино-24-(метоксиметил)-22-окса-2,4,16-триазагексацикло[16,6,2,22,5,29,12,011,15,021,25]триаконта-7,9,11,18,20,25,27-гептаен-17,30-дион
102		531,2	(1R,5R,8Z)-5-этил-16-гидрокси-3-имино-15-метил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-8,10,12,20,22,27,29-гептаен-19,32-дион
103		531,2	(1R,5R,8E)-5-этил-16-гидрокси-3-имино-15-метил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-8,10,12,20,22,27,29-гептаен-19,32-дион

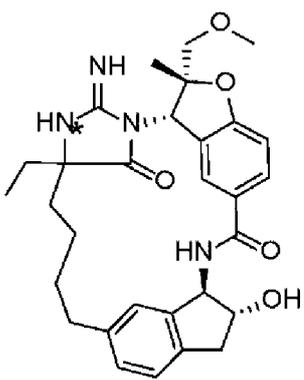
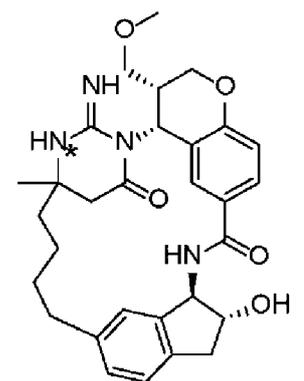
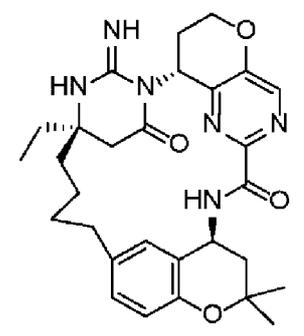
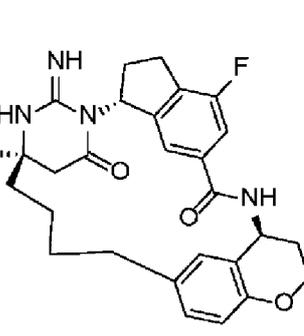
104		531,2	(1S,10R,14R,17Z)-14-этил-30-фтор-12-имино-24,24-диметил-23-окса-2,11,13-триазагексацикло[17,6,2,24,7,211,14,06,10,022,26]гентриаконта-4,6,17,19(27),20,22(26),30-гептаен-3,29-дион
105		531,2	(1R,5R)-5,14-диэтил-15-гидрокси-3-имино-23-окса-2,4,17-триазагексацикло [17,6,2,22,5,210,13,012,16,022,26] гентриаконта-10,12,19,21,26,28-гексаен-18,31-дион
106		531,3	(1R,5R,17R)-5-этил-3-имино-14,14-диметил-15,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-10(30),11,13(29),20,22,27-гексаен-19,32-дион
107		531,2	(1R,10R,14R,25S)-14-этил-25-гидрокси-12-имино-24,24-диметил-23-окса-2,11,13-триазагексацикло[17,6,2,24,7,211,14,06,10,022,26]гентриаконта-4(31),5,7(30),19(27),20,22(26)-гексаен-3,29-дион

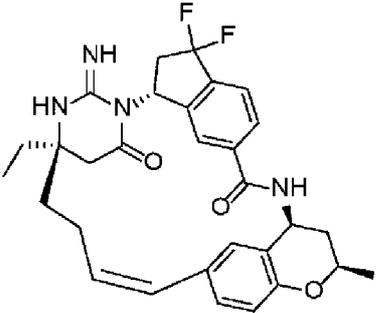
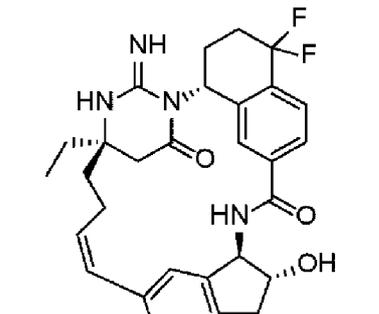
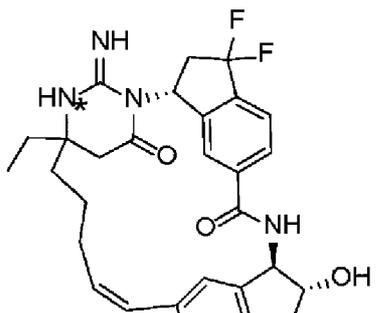
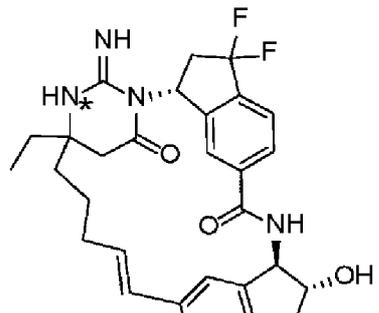
108		531,3	(1R,5R,15S,17S)-5,15-диэтил-3-имино-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло[18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27]дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион
109		531,2	(1R,5R,15R,17S)-5,15-диэтил-3-имино-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло[18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27]дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион
110		531,3	(1R,5R,17S)-5-этил-3-имино-16,16-диметил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион
111		531,3	(1R,5R)-5,14-диэтил-15-гидрокси-3-имино-23-окса-2,4,17-триазагексацикло [17,6,2,22,5,210,13,012,16,022,26] гентриаконта-10,12,19,21,26,28-гексаен-18,31-дион
112		532,2	(1R,5R,17S)-5-этил-3-имино-15,15-диметил-14,24-диокса-2,4,18,28-тетразагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион

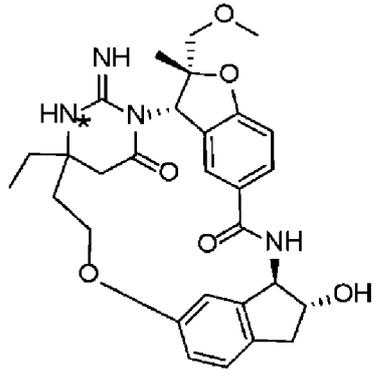
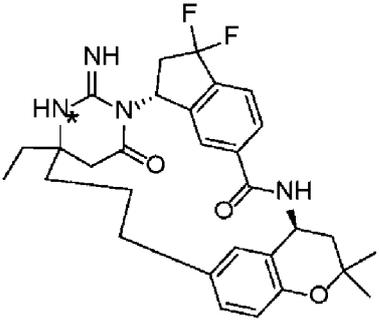
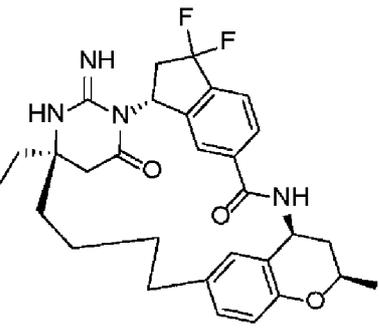
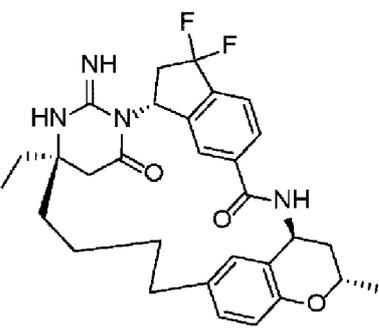
113		532,3	<p>(1R,5R,17S)-5-этил-3-имино-15,15-диметил-14,24-диокса-2,4,18,21-тетразагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион</p>
114		532,3	<p>(1R,5R,17S)-5-этил-3-имино-15,15-диметил-14,24-диокса-2,4,18,29-тетразагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион</p>
115		532,2	<p>(1R,5R,17S)-5-этил-3-имино-15,15-диметил-14,24-диокса-2,4,18,30-тетразагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион</p>
116		533,2	<p>(1R,5R,16S,17R)-5-этил-16-гидрокси-3-имино-16-метил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион</p>
117		533,2	<p>(1R,5R,17S)-5-этил-3-имино-15,15-диметил-8,14,24-триокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион</p>

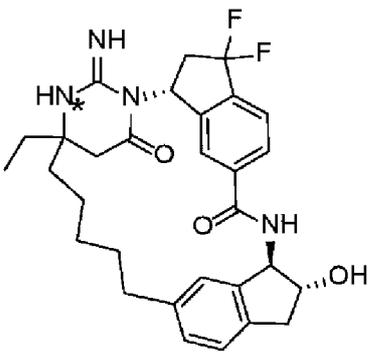
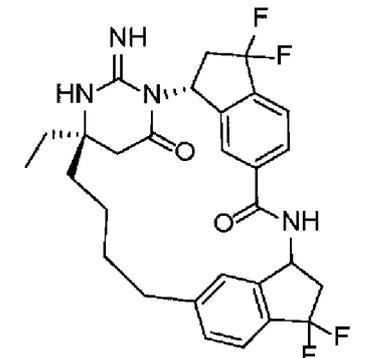
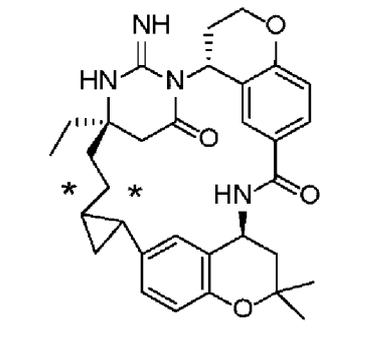
118		533,2	(1R,5R,17S)-5-этил-3-имино-15,15-диметил-9,14,24-триокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион
119		533,3	(1R,16S,17R)-16-гидрокси-3-имино-5,15,15-триметил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион
120		533,2	(1R,5R,15S,16R)-5-этил-15-(гидроксиметил)-3-имино-15-метил-14,23-диокса-2,4,17-триазагексацикло [17,6,2,22,5,210,13,012,16,022,26] гентриаконта-10,12,19,21,26,28-гексаен-18,31-дион
121A		533,3	(1R,5R)-5-этил-16-гидрокси-3-имино-15-метил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион
121B		533,3	(1R,5R)-5-этил-16-гидрокси-3-имино-15-метил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион

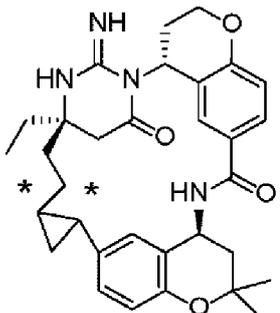
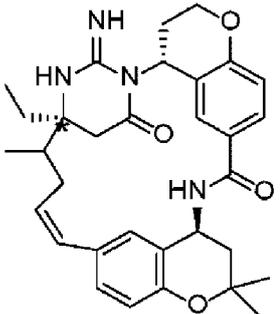
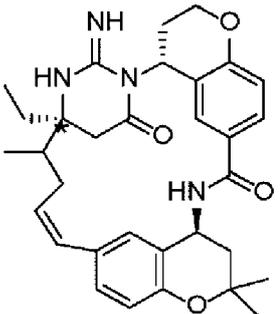
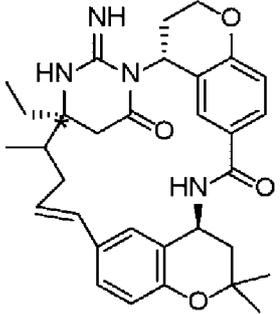
121C		533,3	<p>(1R,5R)-5-этил-16-гидрокси-3-имино-15-метил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло[18,6,2,22,5,210,13,0]12,17,0]23,27]дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион</p>
121D		533,3	<p>(1R,5R)-5-этил-16-гидрокси-3-имино-15-метил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло[18,6,2,22,5,210,13,0]12,17,0]23,27]дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион</p>
122		533,2	<p>(1R,5R,15S,16R)-5-этил-15-гидрокси-3-имино-14,14-диметил-13,23-диокса-2,4,17-триазагексацикло[17,6,2,22,5,29,12,0]11,16,0]22,26]гентриаконта-9,11,19,21,26,28-гексаен-18,31-дион</p>
123		533,2	<p>(1S,14R,15R,23R)-5-этил-14-гидрокси-3-имино-23-(метоксиметил)-23-метил-22-окса-2,4,16-триазагексацикло[16,5,2,22,5,29,12,0]11,15,0]21,24]нонакоза-9,11,18,20,24,26-гексаен-17,29-дион</p>

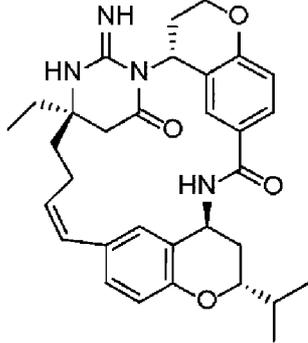
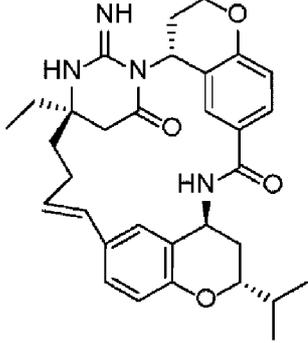
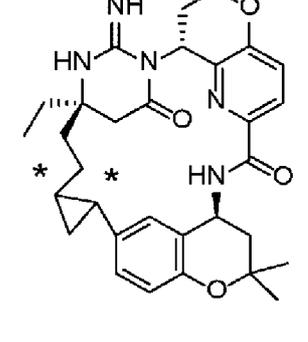
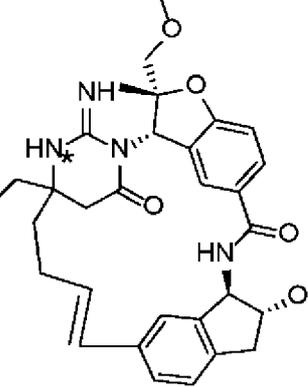
124		533,2	<p>(1S,15R,16R,24R)-5-этил-15-гидрокси-3-имино-24-(метоксиметил)-24-метил-23-окса-2,4,17-триазагексацикло [17,5,2,210,13,12,5,012,16,022,25]нонакоза-10,12,19,21,25,27-гексаен-18,29-дион</p>
125		533,2	<p>(1R,15R,16R,25R)-15-гидрокси-3-имино-25-(метоксиметил)-5-метил-23-окса-2,4,17-триазагексацикло[17,6,2,22,5,210,13,012,16,022,26]гентриаконта-10,12,19,21,26,28-гексаен-18,31-дион</p>
126		533,3	<p>(1R,5R,17S)-5-этил-3-имино-15,15-диметил-14,24-диокса-2,4,18,21,28-пентазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27]дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион</p>
127		533,2	<p>(1S,10R,14R)-14-этил-30-фтор-12-имино-24,24-диметил-23-окса-2,11,13-триазагексацикло [17,6,2,24,7,211,14,06,10,022,26]гентриаконта-4,6,19(27),20,22(26),30-гексаен-3,29-дион</p>

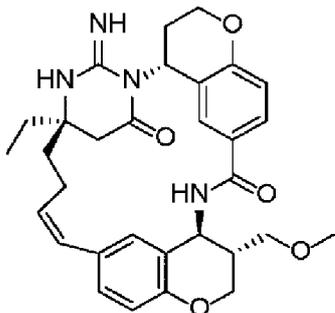
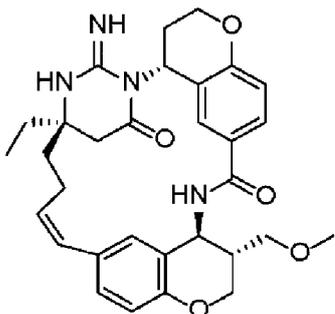
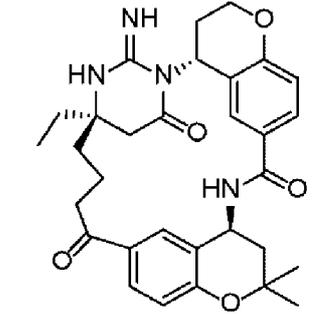
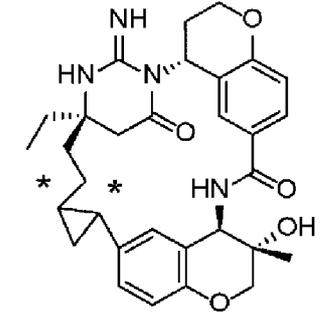
128		535,2	(1S,10R,14R,17Z,24R)-14-этил-8,8-дифтор-12-имино-24-метил-23-окса-2,11,13-триазагексацикло[17,6,2,24,7,211,14,06,10,022,26]гентриаконта-4,6,17,19(27),20,22(26),30-гептаен-3,29-дион
129		535,2	(1R,5R,8Z,15R,16R)-5-этил-23,23-дифтор-15-гидрокси-3-имино-2,4,17-триазагексацикло[17,6,2,22,5,210,13,012,16,022,26]гентриаконта-8,10,12,19,21,26,28-гептаен-18,31-дион
130		535,3	(1R,9Z,16R,17R)-5-этил-24,24-дифтор-16-гидрокси-3-имино-2,4,18-триазагексацикло[18,5,2,22,5,211,14,013,17,023,26]гентриаконта-9,11,13,20,22,26,28-гептаен-19,31-дион
131		535,3	(1R,9E,16R,17R)-5-этил-24,24-дифтор-16-гидрокси-3-имино-2,4,18-триазагексацикло[18,5,2,22,5,211,14,013,17,023,26]гентриаконта-9,11,13,20,22,26,28-гептаен-19,31-дион

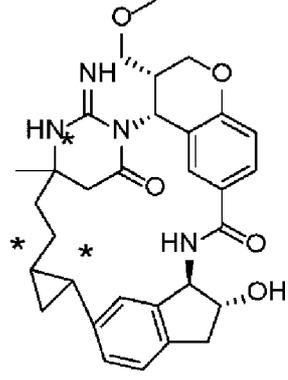
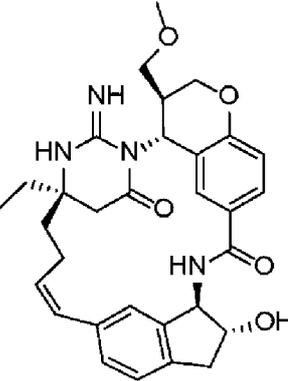
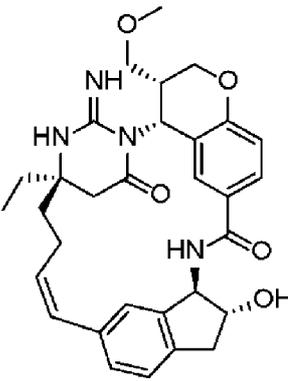
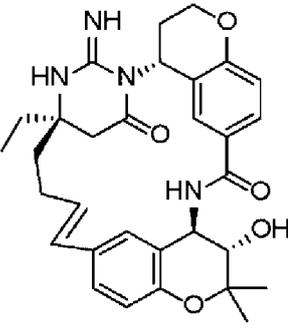
132		535,4	<p>(1S,14R,15R,23R)-5-этил-14-гидрокси-3-имино-23-(метоксиметил)-23-метил-8,22-диокса-2,4,16-триазагексацикло [16,5,2,22,5,29,12,011,15,021,24]H онакоза-9,11,18,20,24,26-гексаен-17,29-дион</p>
133		537,4	<p>(1S,10R)-14-этил-8,8-дифтор-12-имино-23,23-диметил-22-окса-2,11,13-триазагексацикло [16,6,2,24,7,211,14,06,10,021,25]Г триаконта-4,6,18(26),19,21(25),29-гексаен-3,28-дион</p>
134		537,2	<p>(1S,10R,14R,24R)-14-этил-8,8-дифтор-12-имино-24-метил-23-окса-2,11,13-триазагексацикло [17,6,2,24,7,211,14,06,10,022,26] гентриаконта-4,6,19(27),20,22(26),30-гексаен-3,29-дион</p>
135		537,2	<p>(1S,10R,14R,24S)-14-этил-8,8-дифтор-12-имино-24-метил-23-окса-2,11,13-триазагексацикло [17,6,2,24,7,211,14,06,10,022,26] гентриаконта-4,6,19(27),20,22(26),30-гексаен-3,29-дион</p>

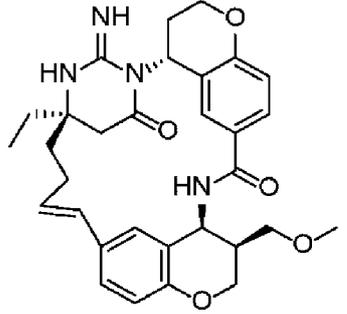
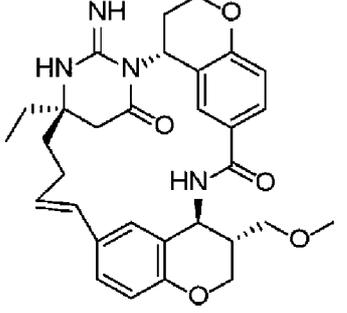
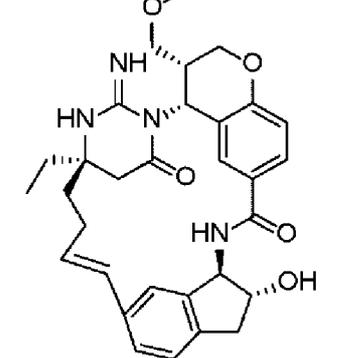
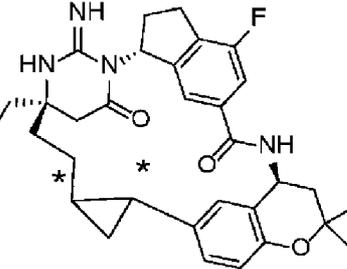
136		537,3	(1R,16R,17R)-5-этил-24,24-дифтор-16-гидрокси-3-имино-2,4,18-триазагексацикло [18,5,2,22,5,211,14,013,17,023,26] гентриаконта-11,13,20,22,26,28-гексаен-19,31-дион
137		537,2	(1R,5R,15R,16R)-5-этил-23,23-дифтор-15-гидрокси-3-имино-2,4,17-триазагексацикло [17,6,2,22,5,210,13,012,16,022,26] гентриаконта-10,12,19,21,26,28-гексаен-18,31-дион
138		543,2	(1R,5R)-5-этил-14,14,23,23-тетрафтор-3-имино-2,4,17-триазагексацикло [17,5,2,22,5,210,13,012,16,022,25] триаконта-10,12,19,21,25,27-гексаен-18,30-дион
139A		543,2	(7R,11R,21S)-7-этил-9-имино-23,23-диметил-14,24-диокса-8,10,20-триазагептацикло [19,6,2,27,10,215,18,02,4,011,16,025,29] тритриаконта-1(28),15(31),16,18(30),25(29),26-гексаен-19,32-дион

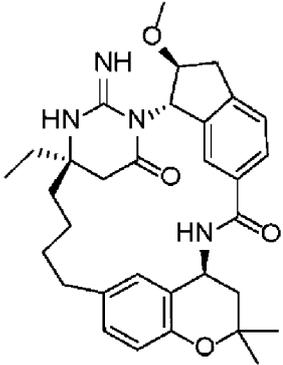
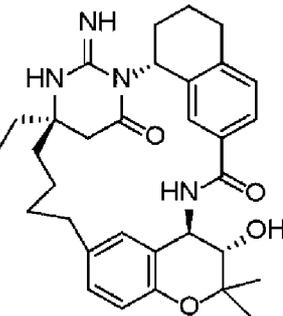
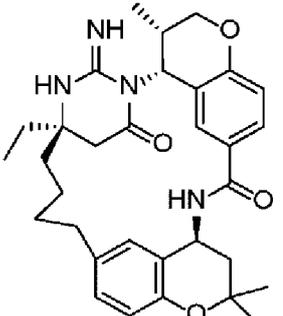
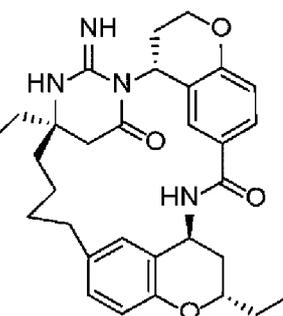
139B		543,3	(7R,11R,21S)-7-этил-9-имино-23,23-диметил-14,24-диокса-8,10,20-триазагептацикло [19,6,2,27,10,215,18,02,4,011,16,025,29]тритриаконта-1(28),15(31),16,18(30),25(29),26-гексаен-19,32-дион
140A		543,2	(1R,5S,8Z,17S)-5-этил-3-имино-6,15,15-триметил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-8,10,12,20,22,27,29-гептаен-19,32-дион
140B		543,2	(1R,5S,8Z,17S)-5-этил-3-имино-6,15,15-триметил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-8,10,12,20,22,27,29-гептаен-19,32-дион
141		543,2	(1R,5S,8E,17S)-5-этил-3-имино-6,15,15-триметил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-8,10,12,20,22,27,29-гептаен-19,32-дион

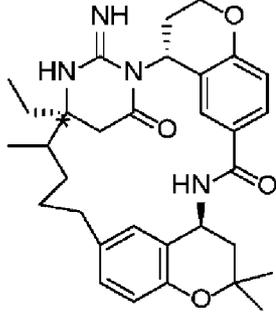
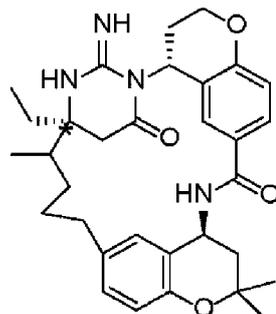
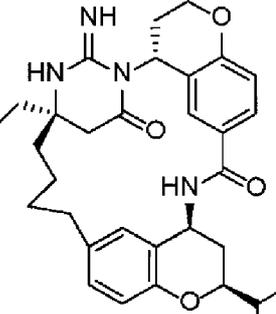
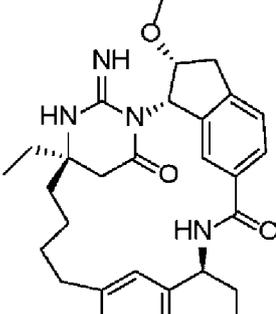
142		543,3	(1R,5R,8Z,15R,17S)-5-этил-3-имино-15-изопропил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-8,10,12,20,22,27,29-гептаен-19,32-дион
143		543,2	(1R,5R,8E,15R,17S)-5-этил-3-имино-15-изопропил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-8,10,12,20,22,27,29-гептаен-19,32-дион
144		544,2	(7R,11R,21S)-7-этил-9-имино-23,23-диметил-14,24-диокса-8,10,17,20-тетразагептацикло [19,6,2,27,10,215,18,02,4,011,16,025,29] тритриаконта-1(28),15(31),16,18(30),25(29),26-гексаен-19,32-дион
145		545,2	(1S,8E,15R,16R,24R)-5-этил-15-гидрокси-3-имино-24-(метоксиметил)-24-метил-23-окса-2,4,17-триазагексацикло [17,5,2,22,5,210,13,012,16,022,25] триаконта-8,10,12,19,21,25,27-гептаен-18,30-дион

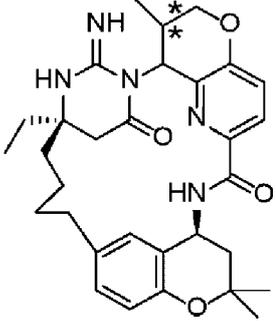
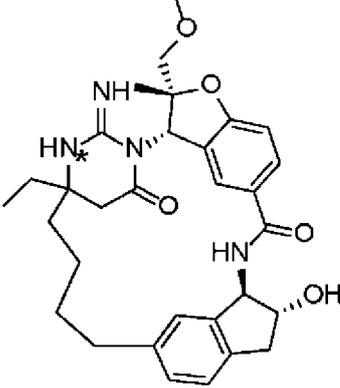
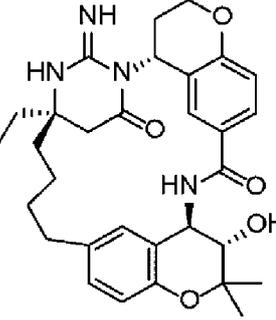
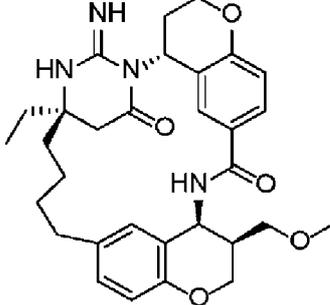
146		545,2	<p>(1R,5R,8Z,16R,17S)-5-этил-3-имино-16-(метоксиметил)-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-8,10,12,20,22,27,29-гептаен-19,32-дион</p>
147		545,2	<p>(1R,5R,8Z,16S,17S)-5-этил-3-имино-16-(метоксиметил)-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-8,10,12,20,22,27,29-гептаен-19,32-дион</p>
148		545,2	<p>(1R,5R,17S)-5-этил-3-имино-15,15-диметил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-10(30),11,13(29),20,22,27-гексаен-9,19,32-трион</p>
149		545,3	<p>(7R,11R,21R,22S)-7-этил-22-гидрокси-9-имино-22-метил-14,24-диокса-8,10,20-триазагептацикло[19,6,2,27,10,215,18,02,4,011,16,025,29] тритриаконта-1(28),15(31),16,18(30),25(29),26-гексаен-19,32-дион</p>

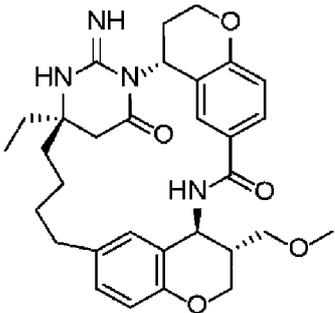
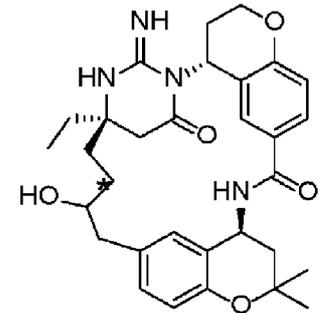
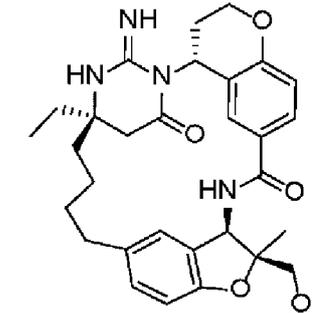
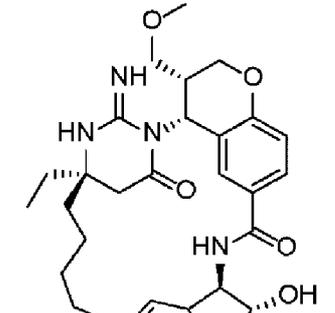
150		545,3	(1R,16R,17R,26R)-16-гидрокси-3-имино-26-(метоксиметил)-5-метил-24-окса-2,4,18-триазагептацикло[18,6,2,22,5,211,14,08,10,013,17,023,27]дотриаконта-11,13,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион
151		545,4	(1R,5R,8Z,15R,16R,25S)-5-этил-15-гидрокси-3-имино-25-(метоксиметил)-23-окса-2,4,17-триазагексацикло[17,6,2,22,5,210,13,012,16,022,26]гентриаконта-8,10,12,19,21,26,28-гептаен-18,31-дион
152		545,3	(1R,5R,8Z,15R,16R,25R)-5-этил-15-гидрокси-3-имино-25-(метоксиметил)-23-окса-2,4,17-триазагексацикло[17,6,2,22,5,210,13,012,16,022,26]гентриаконта-8,10,12,19,21,26,28-гептаен-18,31-дион
153		545,2	(1R,5R,8E,16S,17R)-5-этил-16-гидрокси-3-имино-15,15-диметил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло[18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27]дотриаконта-8,10,12,20,22,27,29-гептаен-19,32-дион

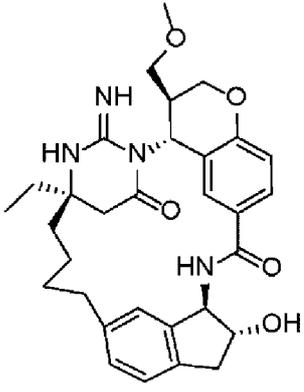
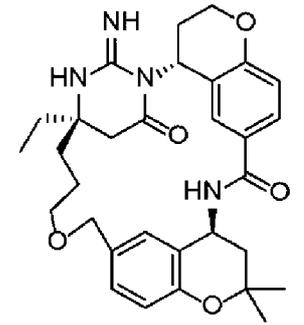
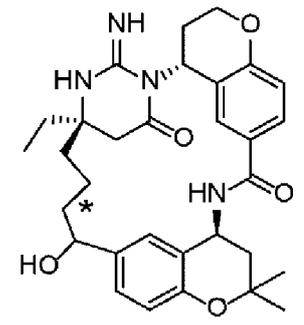
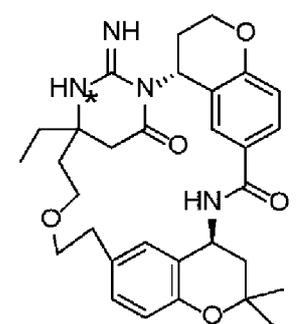
154		545,2	(1R,5R,8E,16S,17S)-5-этил-3-имино-16-(метоксиметил)-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-8,10,12,20,22,27,29-гептаен-19,32-дион
155		545,2	(1R,5R,8E,16R,17S)-5-этил-3-имино-16-(метоксиметил)-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-8,10,12,20,22,27,29-гептаен-19,32-дион
156		545,2	(1R,5R,8E,15R,16R,25R)-5-этил-15-гидрокси-3-имино-25-(метоксиметил)-23-окса-2,4,17-триазагексацикло[17,6,2,22,5,210,13,012,16,022,26]гентриаконта-8,10,12,19,21,26,28-гептаен-18,31-дион
157		545,2	(7R,11R,20S)-7-этил-30-фтор-9-имино-22,22-диметил-23-окса-8,10,19-триазагептацикло [18,6,2,27,10,214,17,02,4,011,15,024,28]дотриаконта-1(27),14,16,24(28),25,29-гексаен-18,31-дион

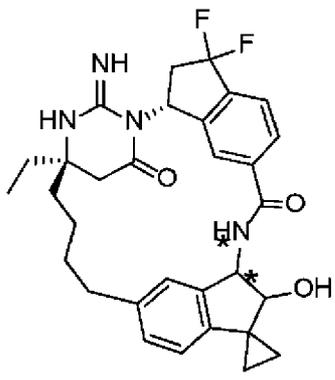
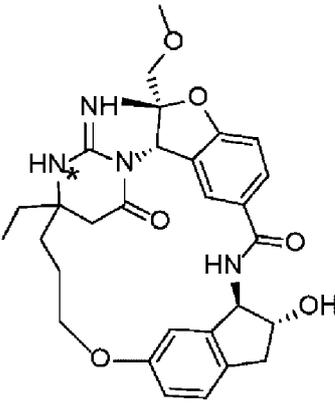
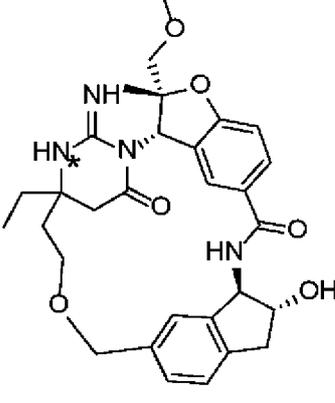
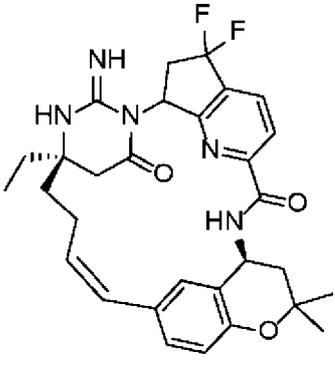
158		545,2	(1S,9S,10S,14R)-14-этил-12-имино-9-метокси-24,24-диметил-23-окса-2,11,13-триазагексацикло[17,6,2,24,7,211,14,06,10,022,26]гентриаконта-4(31),5,7(30),19(27),20,22(26)-гексаен-3,29-дион
159		545,3	(1R,5R,16S,17R)-5-этил-16-гидрокси-3-имино-15,15-диметил-14-окса-2,4,18-триазагексацикло[18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27]дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион
160		545,3	(1R,5R,17S,26S)-5-этил-3-имино-15,15,26-триметил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло[18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27]дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион
161		545,3	(1R,5R,15R,17S)-5-этил-3-имино-15-изопропил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло[18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27]дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион

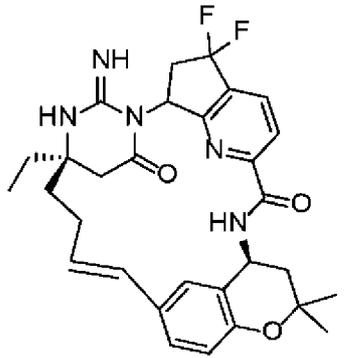
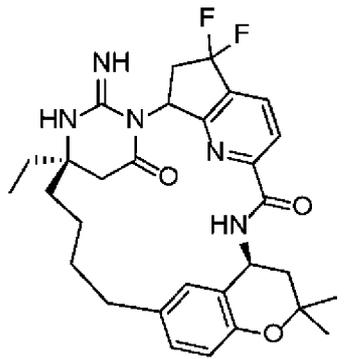
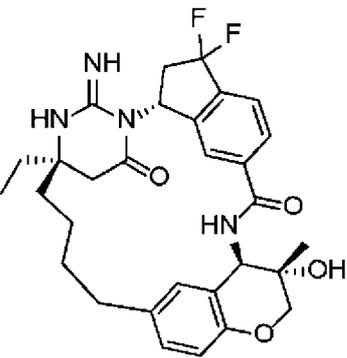
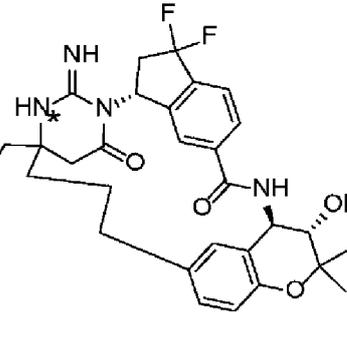
162A		545,2	<p>(1R,5S,17S)-5-этил-3-имино-6,15,15-триметил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаонта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион</p>
162B		545,2	<p>(1R,5S,17S)-5-этил-3-имино-6,15,15-триметил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаонта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион</p>
163		545,3	<p>(1R,5R,15S,17S)-5-этил-3-имино-15-изопропил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаонта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион</p>
164		545,3	<p>(1S,9R,10S,14R)-14-этил-12-имино-9-метокси-24,24-диметил-23-окса-2,11,13-триазагексацикло[17,6,2,24,7,211,14,06,10,022,26]гентриаонта-4(31),5,7(30),19(27),20,22(26)-гексаен-3,29-дион</p>

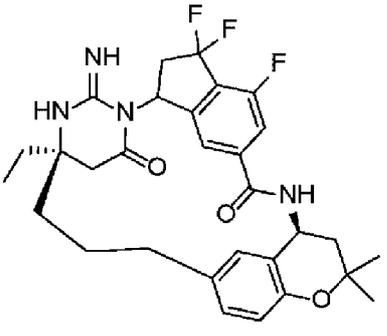
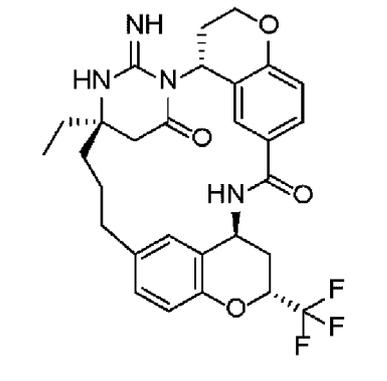
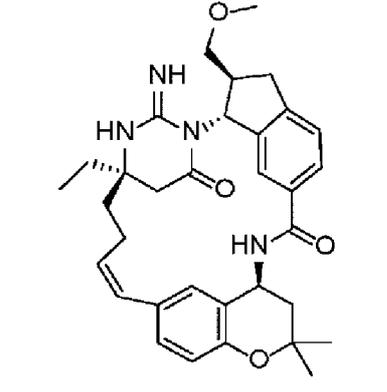
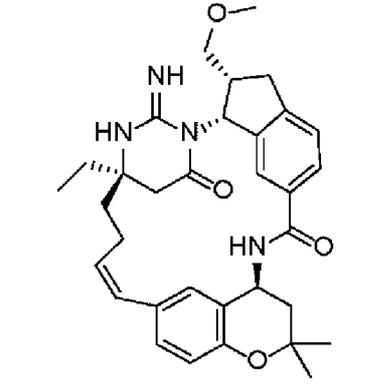
165		546,3	<p>(5R,17S)-5-этил-3-имино-15,15,26-триметил-14,24-диокса-2,4,18,28-тетразагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион</p>
166		547,2	<p>(1S,15R,16R,24R)-5-этил-15-гидрокси-3-имино-24-(метоксиметил)-24-метил-23-окса-2,4,17-триазагексацикло [17,5,2,22,5,210,13,012,16,022,25] триаконта-10,12,19,21,25,27-гексаен-18,30-дион</p>
167		547,2	<p>(1R,5R,16S,17R)-5-этил-16-гидрокси-3-имино-15,15-диметил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион</p>
168		547,3	<p>(1R,5R,16S,17S)-5-этил-3-имино-16-(метоксиметил)-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион</p>

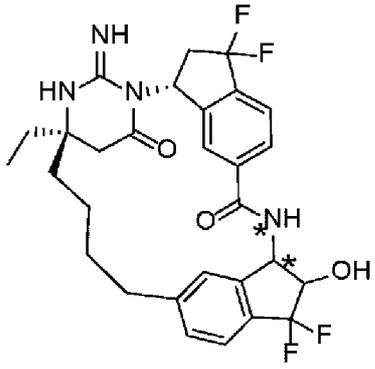
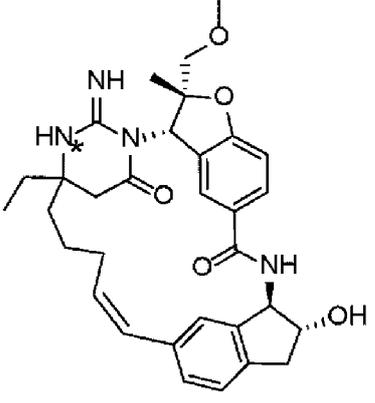
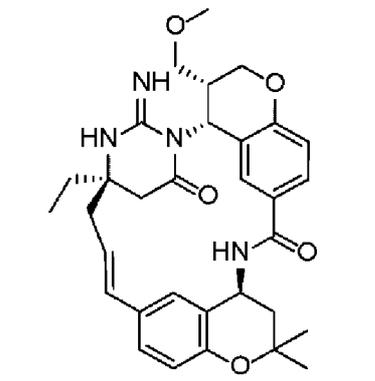
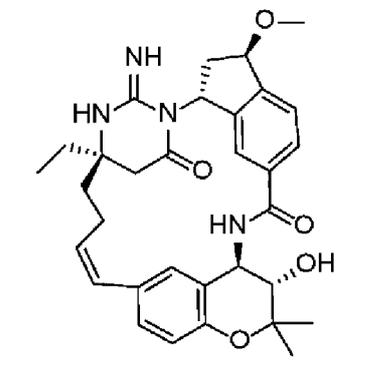
169		547,2	(1R,5R,16R,17S)-5-этил-3-имино-16-(метоксиметил)-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион
170		547,3	(1R,5R,17S)-5-этил-8-гидрокси-3-имино-15,15-диметил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-10(30),11,13(29),20,22,27-гексаен-19,32-дион
171		547,2	(1R,5R,15S,16R)-5-этил-3-имино-15-(метоксиметил)-15-метил-14,23-диокса-2,4,17-триазагексацикло [17,6,2,22,5,210,13,012,16,022,26] гентриаконта-10,12,19,21,26,28-гексаен-18,31-дион
172		547,3	(1R,5R,15R,16R,25R)-5-этил-15-гидрокси-3-имино-25-(метоксиметил)-23-окса-2,4,17-триазагексацикло [17,6,2,22,5,210,13,012,16,022,26] гентриаконта-10,12,19,21,26,28-гексаен-18,31-дион

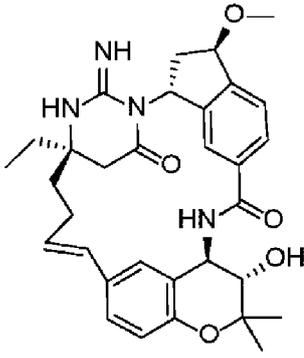
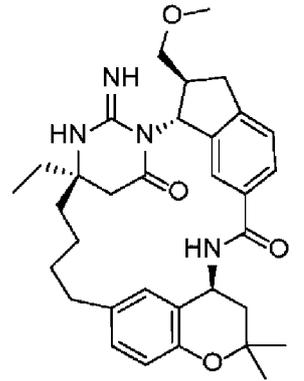
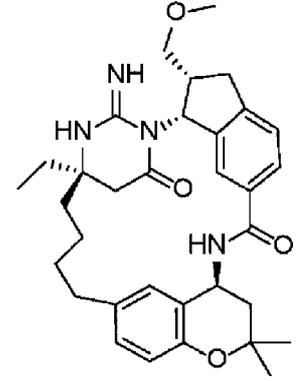
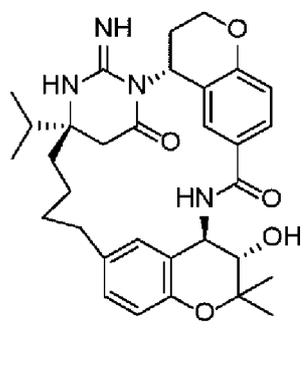
173		547,3	(1R,5R,15R,16R,25S)-5-этил-15-гидрокси-3-имино-25-(метоксиметил)-23-окса-2,4,17-триазагексацикло[17,6,2,22,5,210,13,012,16,022,26]гентриаконта-10,12,19,21,26,28-гексаен-18,31-дион
174		547,2	(1R,5R,18S)-5-этил-3-имино-16,16-диметил-9,15,25-триокса-2,4,19-триазагексацикло[19,6,2,22,5,211,14,013,18,024,28]тритриаконта-11,13,21,23,28,30-гексаен-20,33-дион
175		547,2	(1R,5R,17S)-5-этил-9-гидрокси-3-имино-15,15-диметил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло[18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27]дотриаконта-10(30),11,13(29),20,22,27-гексаен-19,32-дион
176		547,2	(1R,18S)-5-этил-3-имино-16,16-диметил-8,15,25-триокса-2,4,19-триазагексацикло[19,6,2,22,5,211,14,013,18,024,28]тритриаконта-11,13,21,23,28,30-гексаен-20,33-дион

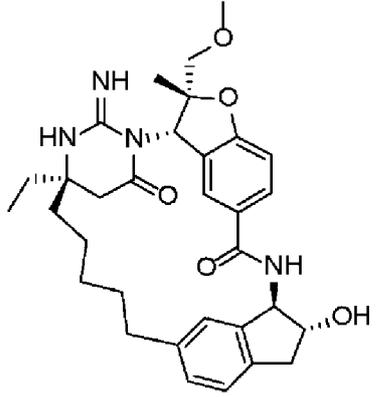
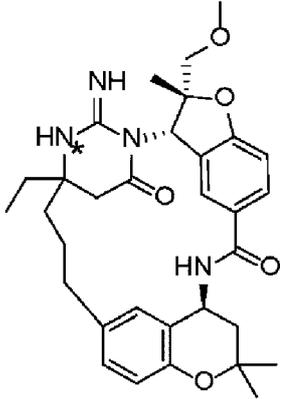
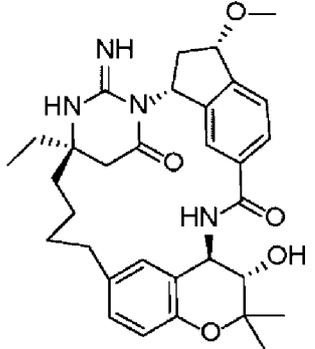
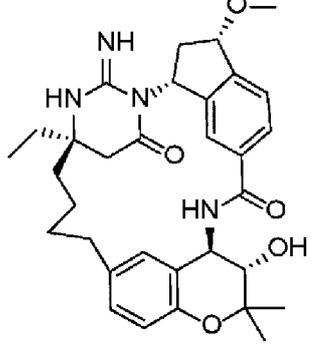
181		549,2	(1R,5R)-5-этил-23,23-дифтор-15-гидрокси-3-имино-спиро[2,4,17-триазагексацикло[17,5,2,22,5,210,13,012,16,022,25]триаконта-10,12,19(26),20,22(25),27-гексаен-14,1'-циклопропан]-18,30-дион
182		549,2	(1S,15R,16R,24R)-5-этил-15-гидрокси-3-имино-24-(метоксиметил)-24-метил-9,23-диокса-2,4,17-триазагексацикло[17,5,2,22,5,210,13,012,16,022,25]триаконта-10,12,19,21,25,27-гексаен-18,30-дион
183		549,3	(1S,15R,16R,24R)-5-этил-15-гидрокси-3-имино-24-(метоксиметил)-24-метил-8,23-диокса-2,4,17-триазагексацикло[17,5,2,22,5,210,13,012,16,022,25]триаконта-10,12,19,21,25,27-гексаен-18,30-дион
184		550,2	(1S,14R,17Z)-14-этил-8,8-дифтор-12-имино-24,24-диметил-23-окса-2,5,11,13-тетразагексацикло[17,6,2,24,7,211,14,06,10,022,26]гептриаконта-4,6,17,19(27),20,22(26),30-гептаен-3,29-дион

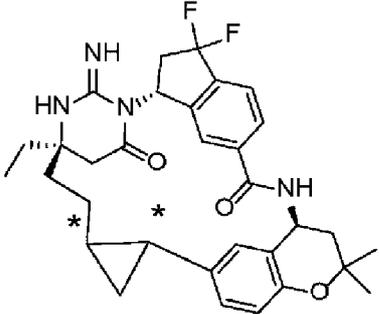
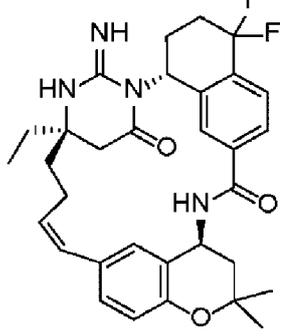
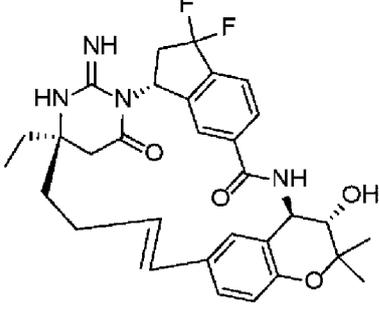
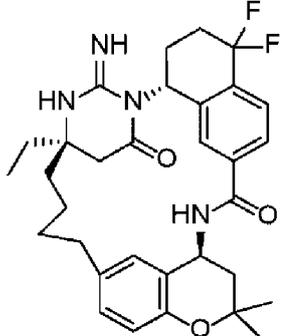
185		550,2	(1S,14R,17E)-14-этил-8,8-дифтор-12-имино-24,24-диметил-23-окса-2,5,11,13-тетразагексацикло[17,6,2,24,7,21]гентриаконта-4,6,17,19(27),20,22(26),30-гептаен-3,29-дион
186		552,2	(1S,14R)-14-этил-8,8-дифтор-12-имино-24,24-диметил-23-окса-2,5,11,13-тетразагексацикло[17,6,2,24,7,21]гентриаконта-4,6,19(27),20,22(26),30-гексаен-3,29-дион
187		553,3	(1R,10R,14R,25S)-14-этил-8,8-дифтор-25-гидрокси-12-имино-25-метил-23-окса-2,11,13-триазагексацикло[17,6,2,24,7,21]гентриаконта-4,6,19(27),20,22(26),30-гексаен-3,29-дион
188		553,2	(1R,10R,24S)-14-этил-8,8-дифтор-24-гидрокси-12-имино-23,23-диметил-22-окса-2,11,13-триазагексацикло[16,6,2,24,7,21]триаконта-4,6,18(26),19,21(25),29-гексаен-3,28-дион

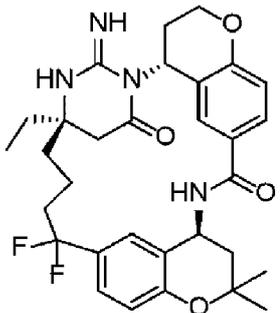
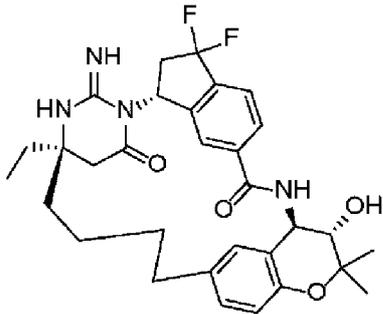
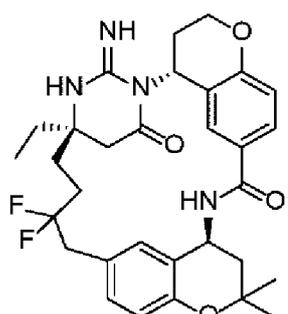
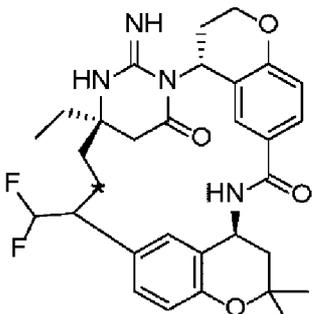
189		555,2	(1S,14R)-14-этил-8,8,29-трифтор-12-имино-23,23-диметил-22-окса-2,11,13-триазагексацикло [16,6,2,24,7,211,14,06,10,021,25]г триаконта-4,6,18(26),19,21(25),29-гексаен-3,28-дион
190		557,3	(1R,5R,14R,16S)-5-этил-3-имино-14-(трифторметил)-13,23-диокса-2,4,17-триазагексацикло [17,6,2,22,5,29,12,011,16,022,26]г ентриаконта-9,11,19,21,26,28-гексаен-18,31-дион
191		557,3	(1S,9S,10R,14R,17Z)-14-этил-12-имино-9-(метоксиметил)-24,24-диметил-23-окса-2,11,13-триазагексацикло [17,6,2,24,7,211,14,06,10,022,26]г ентриаконта-4(31),5,7(30),17,19(27),20,22(26)-гептаен-3,29-дион
192		557,3	(1S,9R,10R,14R,17Z)-14-этил-12-имино-9-(метоксиметил)-24,24-диметил-23-окса-2,11,13-триазагексацикло [17,6,2,24,7,211,14,06,10,022,26]г ентриаконта-4(31),5,7(30),17,19(27),20,22(26)-гептаен-3,29-дион

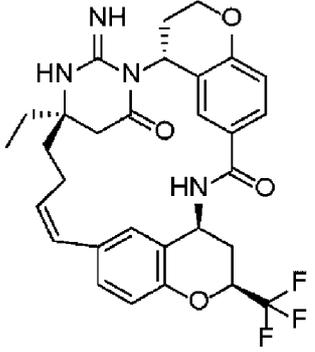
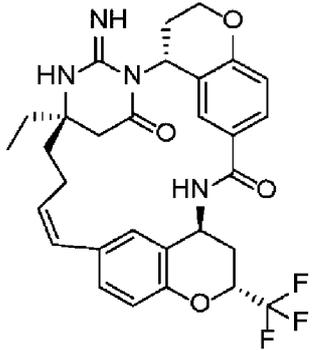
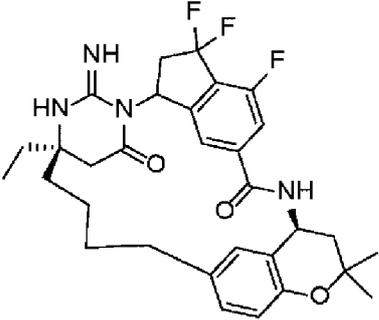
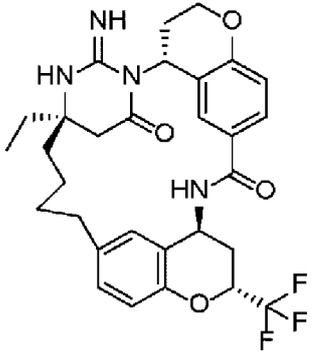
193		559,2	<p>(1R,5R)-5-этил-14,14,23,23-тетрафтор-15-гидрокси-3-имино-2,4,17-триазагексацикло [17,5,2,22,5,210,13,012,16,022,25] триаконта-10,12,19,21,25,27-гексаен-18,30-дион</p>
194		559,2	<p>(1S,9Z,16R,17R,25R)-5-этил-16-гидрокси-3-имино-25-(метоксиметил)-25-метил-24-окса-2,4,18-триазагексацикло [18,5,2,22,5,211,14,013,17,023,26] гентриаконта-9,11,13,20,22,26,28-гептаен-19,31-дион</p>
195		559,3	<p>(1R,5R,7E,16S,25R)-5-этил-3-имино-25-(метоксиметил)-14,14-диметил-13,23-диокса-2,4,17-триазагексацикло [17,6,2,22,5,29,12,011,16,022,26] гентриаконта-7,9,11,19,21,26,28-гептаен-18,31-дион</p>
196		559,4	<p>(1R,8R,10R,14R,17Z,25S)-14-этил-25-гидрокси-12-имино-8-метокси-24,24-диметил-23-окса-2,11,13-триазагексацикло [17,6,2,24,7,211,14,06,10,022,26] гентриаконта-4(31),5,7(30),17,19(27),20,22(26)-гептаен-3,29-дион</p>

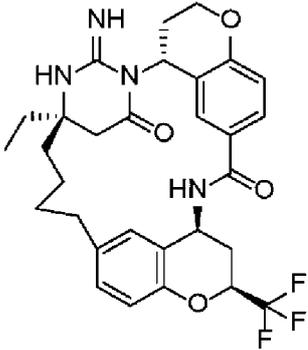
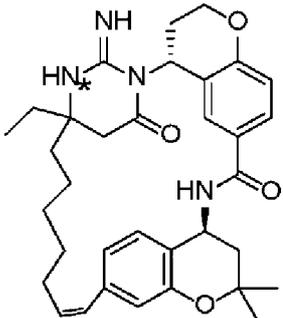
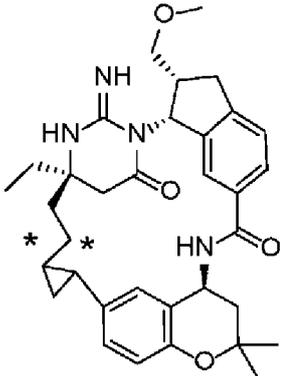
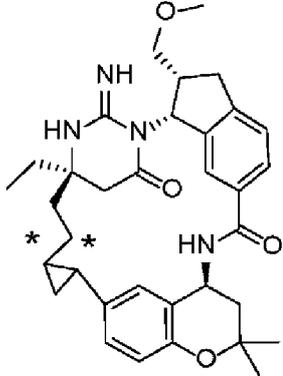
197		559,4	<p>(1R,8R,10R,14R,17E,25S)-14-этил-25-гидрокси-12-имино-8-метокси-24,24-диметил-23-окса-2,11,13-триазагексацикло [17,6,2,24,7,211,14,06,10,022,26] гентриаконта-4(31),5,7(30),17,19(27),20,22(26)-гептаен-3,29-дион</p>
198		559,3	<p>(1S,9S,10R,14R)-14-этил-12-имино-9-(метоксиметил)-24,24-диметил-23-окса-2,11,13-триазагексацикло [17,6,2,24,7,211,14,06,10,022,26] гентриаконта-4(31),5,7(30),19(27),20,22(26)-гексаен-3,29-дион</p>
199		559,3	<p>(1S,9R,10R,14R)-14-этил-12-имино-9-(метоксиметил)-24,24-диметил-23-окса-2,11,13-триазагексацикло [17,6,2,24,7,211,14,06,10,022,26] гентриаконта-4(31),5,7(30),19(27),20,22(26)-гексаен-3,29-дион</p>
200		561,3	<p>(1R,5R,16S,17R)-16-гидрокси-3-имино-5-изопропил-15,15-диметил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион</p>

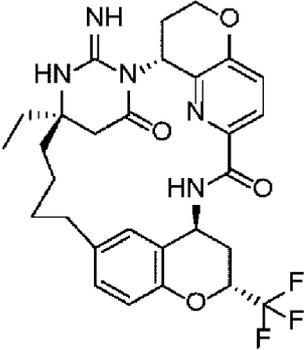
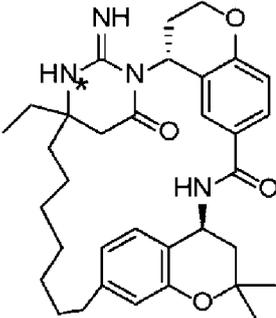
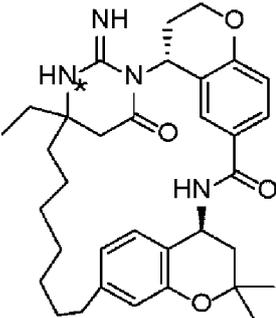
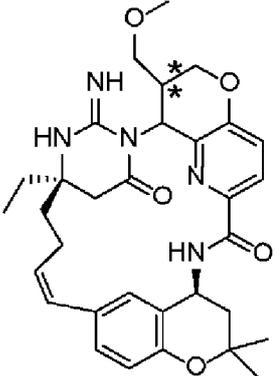
201		561,2	(1S,5R,16R,17R,25R)-5-этил-16-гидрокси-3-имино-25-(метоксиметил)-25-метил-24-окса-2,4,18-триазагексацикло [18,5,2,22,5,211,14,013,17,023,26] гентриаконта-11,13,20,22,26,28-гексаен-19,31-дион
202		561,4	(1S,9R,10S)-14-этил-12-имино-9-(метоксиметил)-9,23,23-триметил-8,22-диокса-2,11,13-триазагексацикло [16,6,2,24,7,211,14,06,10,021,25] триаконта-4(30),5,7(29),18(26),19,21(25)-гексаен-3,28-дион
203		561,3	(1R,8S,10R,14R,25S)-14-этил-25-гидрокси-12-имино-8-метокси-24,24-диметил-23-окса-2,11,13-триазагексацикло [17,6,2,24,7,211,14,06,10,022,26] гентриаконта-4(31),5,7(30),19(27),20,22(26)-гексаен-3,29-дион
204		561,3	(1R,5R,16S,25R)-5-этил-3-имино-25-(метоксиметил)-14,14-диметил-13,23-диокса-2,4,17-триазагексацикло [17,6,2,22,5,29,12,011,16,022,26] гентриаконта-9,11,19,21,26,28-гексаен-18,31-дион

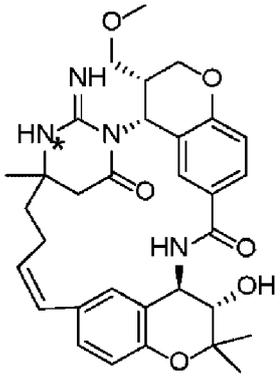
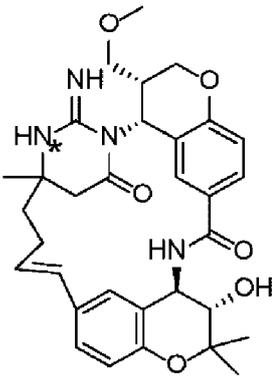
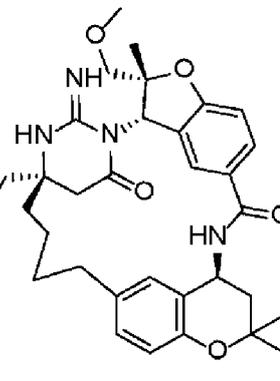
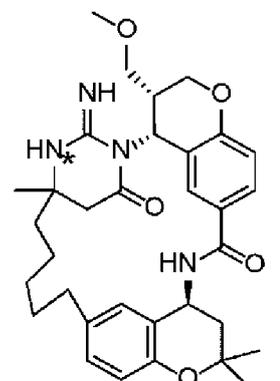
205		563,3	<p>(7R,11R,20S)-7-этил-13,13-дифтор-9-имино-22,22-диметил-23-окса-8,10,19-триазагептацикло[18,6,2,27,10,21,4,17,02,4,011,15,024,28]дотриаконта-1(27),14,16,24(28),25,29-гексаен-18,31-дион</p>
206		563,3	<p>(1R,5R,8Z,17S)-5-этил-24,24-дифтор-3-имино-15,15-диметил-14-окса-2,4,18-триазагексацикло[18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27]дотриаконта-8,10,12,20,22,27,29-гептаен-19,32-дион</p>
207		565,3	<p>(1R,10R,14R,17E,25S)-14-этил-8,8-дифтор-25-гидрокси-12-имино-24,24-диметил-23-окса-2,11,13-триазагексацикло[17,6,2,24,7,211,14,06,10,022,26]гентриаконта-4,6,17,19(27),20,22(26),30-гептаен-3,29-дион</p>
208		565,3	<p>(1R,5R,17S)-5-этил-24,24-дифтор-3-имино-15,15-диметил-14-окса-2,4,18-триазагексацикло[18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27]дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион</p>

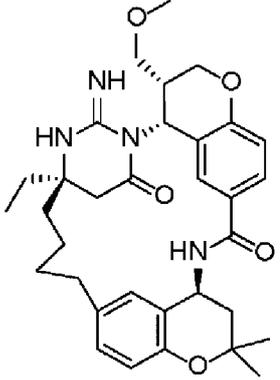
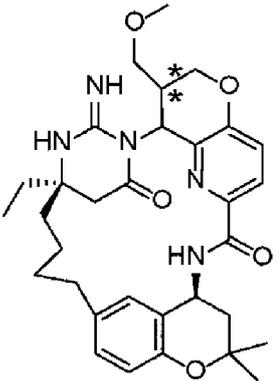
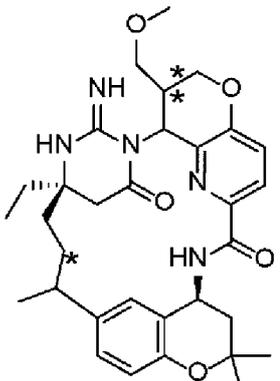
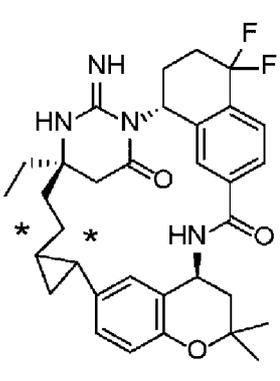
209		567,2	<p>(1R,5R,17S)-5-этил-9,9-дифтор-3-имино-15,15-диметил-14,24-диокса-2,4,18-триагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-10(30),11,13(29),20,22,27-гексаен-19,32-дион</p>
210		567,3	<p>(1R,10R,14R,25S)-14-этил-8,8-дифтор-25-гидрокси-12-имино-24,24-диметил-23-окса-2,11,13-триагексацикло [17,6,2,24,7,211,14,06,10,022,26] гентриаконта-4,6,19(27),20,22(26),30-гексаен-3,29-дион</p>
211		567,3	<p>(1R,5R,17S)-5-этил-8,8-дифтор-3-имино-15,15-диметил-14,24-диокса-2,4,18-триагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-10(30),11,13(29),20,22,27-гексаен-19,32-дион</p>
212		567,5	<p>(1R,5R,16S)-8-(дифторметил)-5-этил-3-имино-14,14-диметил-13,23-диокса-2,4,17-триагексацикло [17,6,2,22,5,29,12,011,16,022,26] гентриаконта-9,11,19,21,26,28-гексаен-18,31-дион</p>

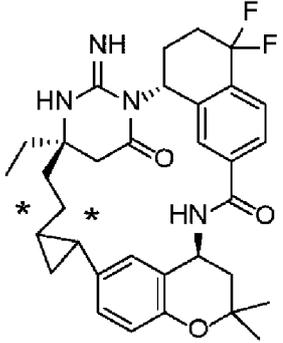
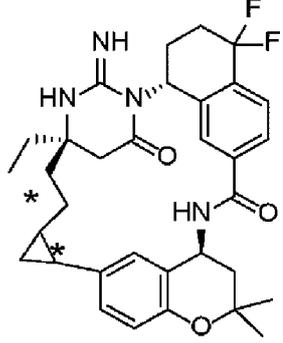
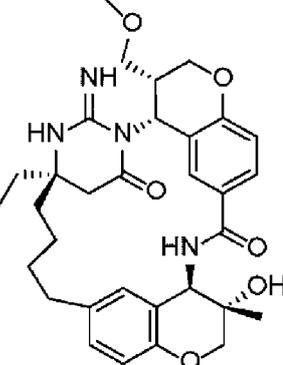
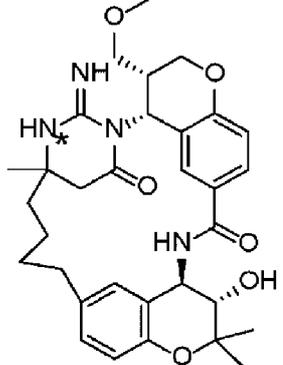
213		569,3	<p>(1R,5R,8Z,15S,17S)-5-этил-3-имино-15-(трифторметил)-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-8,10,12,20,22,27,29-гептаен-19,32-дион</p>
214		569,2	<p>(1R,5R,8Z,15R,17S)-5-этил-3-имино-15-(трифторметил)-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-8,10,12,20,22,27,29-гептаен-19,32-дион</p>
215		569,2	<p>(1S,14R)-14-этил-8,8,30-трифтор-12-имино-24,24-диметил-23-окса-2,11,13-триазагексацикло [17,6,2,24,7,211,14,06,10,022,26] гентриаконта-4,6,19(27),20,22(26),30-гексаен-3,29-дион</p>
216		571,2	<p>(1R,5R,15R,17S)-5-этил-3-имино-15-(трифторметил)-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион</p>

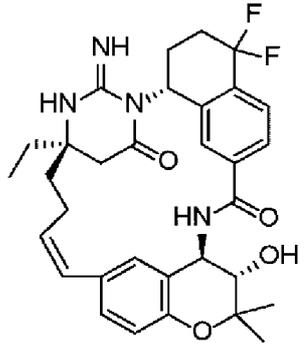
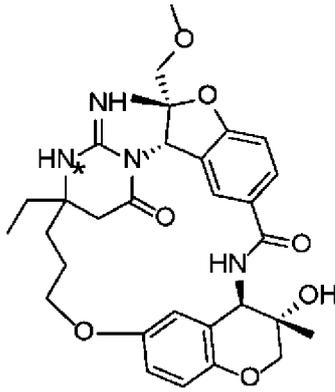
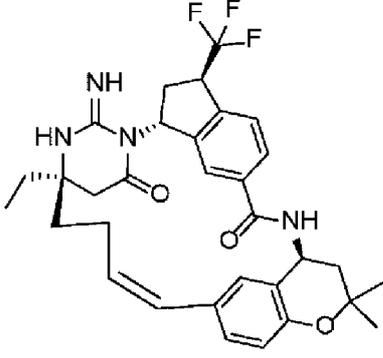
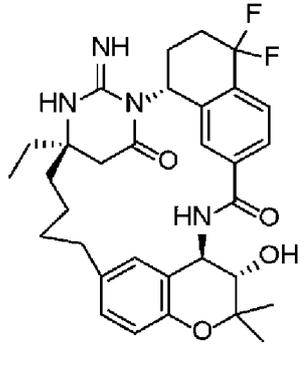
217		571,2	(1R,5R,15S,17S)-5-этил-3-имино-15-(трифторметил)-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион
218		571,3	(1R,11Z,21S)-5-этил-3-имино-19,19-диметил-18,28-диокса-2,4,22-триазагексацикло [22,6,2,22,5,113,17,016,21,027,31] пентатриаконта-11,13(33),14,16,24,26,31-гептаен-23,35-дион
219A		571,3	(7R,11R,12R,20S)-7-этил-9-имино-12-(метоксиметил)-22,22-диметил-23-окса-8,10,19-триазагептацикло [18,6,2,27,10,214,17,02,4,011,15,024,28] дотриаконта-1(27),14(30),15,17(29),24(28),25-гексаен-18,31-дион
219B		571,3	(7R,11R,12R,20S)-7-этил-9-имино-12-(метоксиметил)-22,22-диметил-23-окса-8,10,19-триазагептацикло [18,6,2,27,10,214,17,02,4,011,15,024,28] дотриаконта-1(27),14(30),15,17(29),24(28),25-гексаен-18,31-дион

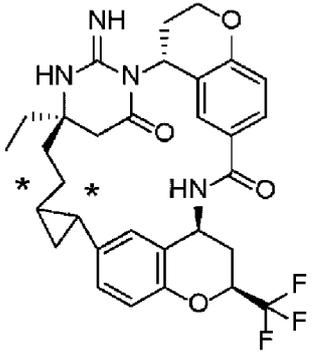
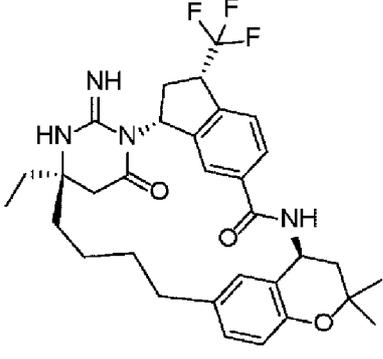
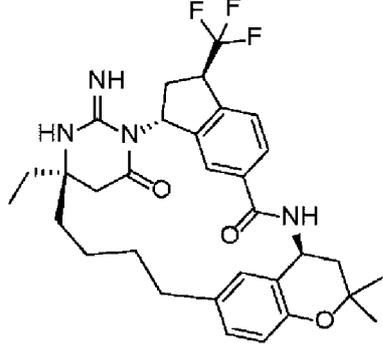
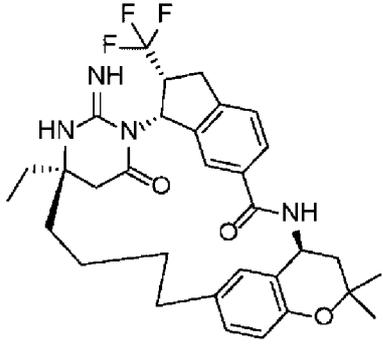
220		572,3	(1R,5R,15R,17S)-5-этил-3-имино-15-(трифторметил)-14,24-диокса-2,4,18,28-тетразагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион
221A		573,3	(1R,21S)-5-этил-3-имино-19,19-диметил-18,28-диокса-2,4,22-триазагексацикло[22,6,2,22,5,113,17,016,21,027,31]пентатриаконта-13(33),14,16,24,26,31-гексаен-23,35-дион
221B		573,3	(1R,21S)-5-этил-3-имино-19,19-диметил-18,28-диокса-2,4,22-триазагексацикло[22,6,2,22,5,113,17,016,21,027,31]пентатриаконта-13(33),14,16,24,26,31-гексаен-23,35-дион
222		574,2	(5R,8Z,17S)-5-этил-3-имино-26-(метоксиметил)-15,15-диметил-14,24-диокса-2,4,18,28-тетразагексацикло[18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-8,10,12,20,22,27,29-гептаен-19,32-дион

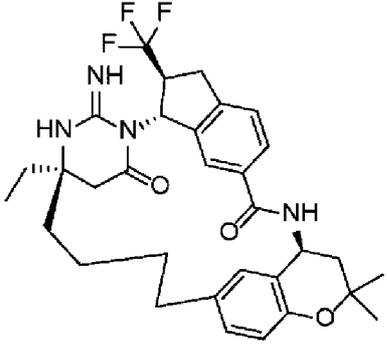
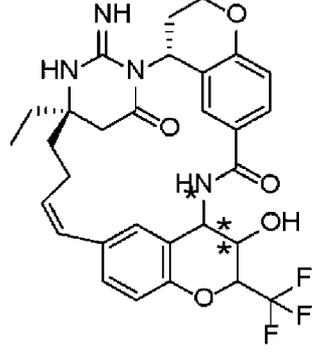
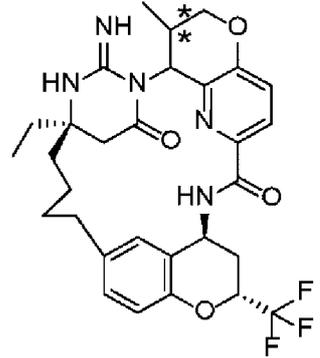
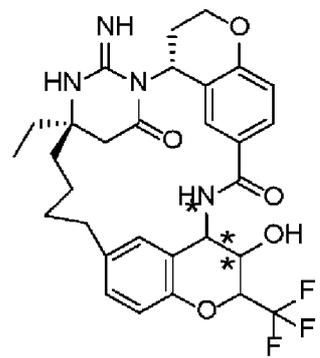
223		575,4	(1R,8Z,16S,17R,26R)-16-гидрокси-3-имино-26-(метоксиметил)-5,15,15-триметил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло[18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27]дотриаконта-8,10,12,20,22,27,29-гептаен-19,32-дион
224		575,3	(1R,8E,16S,17R,26R)-16-гидрокси-3-имино-26-(метоксиметил)-5,15,15-триметил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло[18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27]дотриаконта-8,10,12,20,22,27,29-гептаен-19,32-дион
225		575,4	(1S,9R,10S,14R)-14-этил-12-имино-9-(метоксиметил)-9,24,24-триметил-8,23-диокса-2,11,13-триазагексацикло[17,6,2,24,7,211,14,06,10,022,26]гентриаконта-4(31),5,7(30),19(27),20,22(26)-гексаен-3,29-дион
226		575,3	(1R,18S,27R)-3-имино-27-(метоксиметил)-5,16,16-триметил-15,25-диокса-2,4,19-триазагексацикло[19,6,2,22,5,211,14,013,18,024,28]тритриаконта-11,13,21,23,28,30-гексаен-20,33-дион

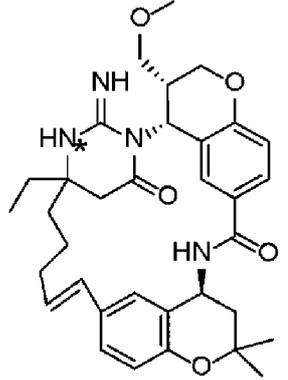
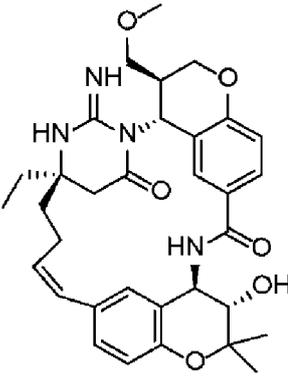
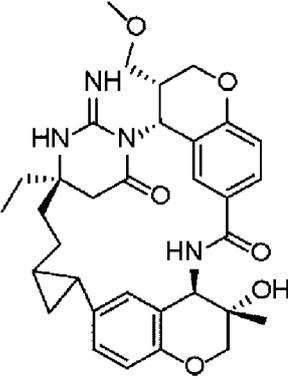
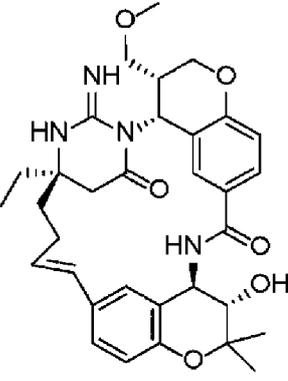
227		575,4	(1R,5R,17S,26R)-5-этил-3-имино-26-(метоксиметил)-15,15-диметил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло[18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27]дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион
228		576,3	(5R,17S)-5-этил-3-имино-26-(метоксиметил)-15,15-диметил-14,24-диокса-2,4,18,28-тетразагексацикло[18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27]дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион
229		576,3	(5R,16S)-5-этил-3-имино-25-(метоксиметил)-8,14,14-триметил-13,23-диокса-2,4,17,27-тетразагексацикло[17,6,2,22,5,29,12,011,16,022,26]гентриаконта-9,11,19,21,26,28-гексаен-18,31-дион
230A		577,3	(7R,11R,21S)-7-этил-14,14-дифтор-9-имино-23,23-диметил-24-окса-8,10,20-триазагептацикло[19,6,2,27,10,215,18,02,4,011,16,025,29]тритриаконта-1(28),15(31),16,18(30),25(29),26-гексаен-19,32-дион

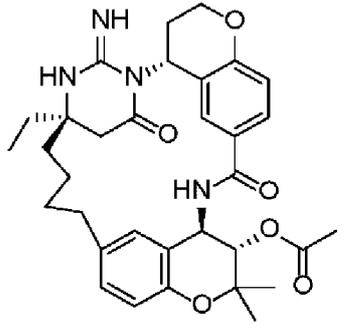
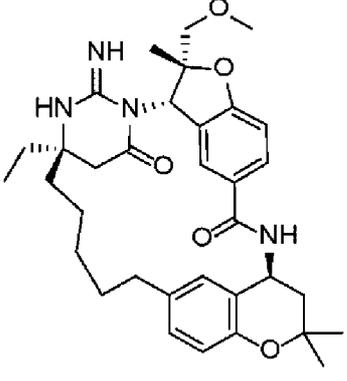
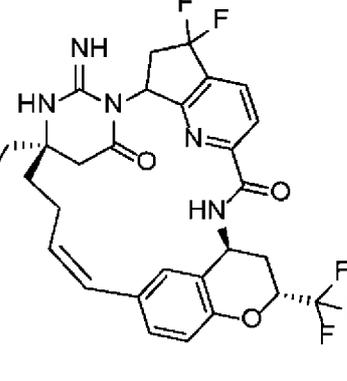
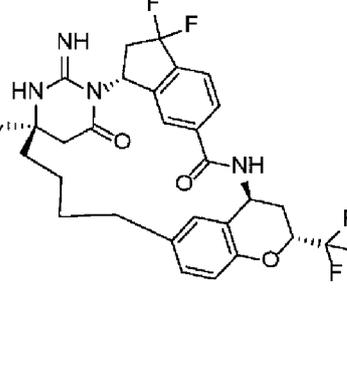
230В		577,3	<p>(7R,11R,21S)-7-этил-14,14-дифтор-9-имино-23,23-диметил-24-окса-8,10,20-триазагептацикло[19,6,2,27,10,215,18,02,4,011,16,025,29]тритриаконта-1(28),15(31),16,18(30),25(29),26-гексаен-19,32-дион</p>
231		577,3	<p>(7R,11R,21S)-7-этил-14,14-дифтор-9-имино-23,23-диметил-24-окса-8,10,20-триазагептацикло[19,6,2,27,10,215,18,02,4,011,16,025,29]тритриаконта-1(28),15(31),16,18(30),25(29),26-гексаен-19,32-дион</p>
232		577,3	<p>(1R,5R,16S,17R,26R)-5-этил-16-гидрокси-3-имино-26-(метоксиметил)-16-метил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло[18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27]дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион</p>
233		577,3	<p>(1R,16S,17R,26R)-16-гидрокси-3-имино-26-(метоксиметил)-5,15,15-триметил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло[18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27]дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион</p>

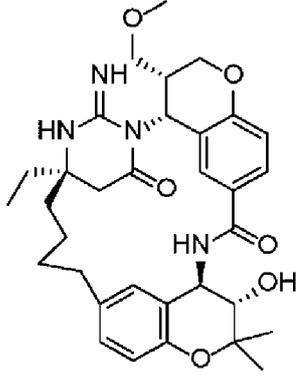
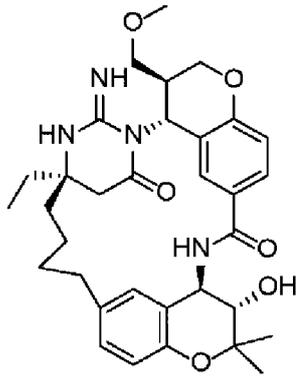
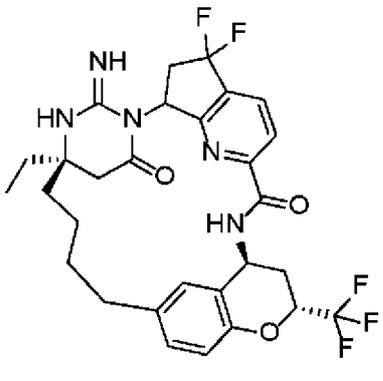
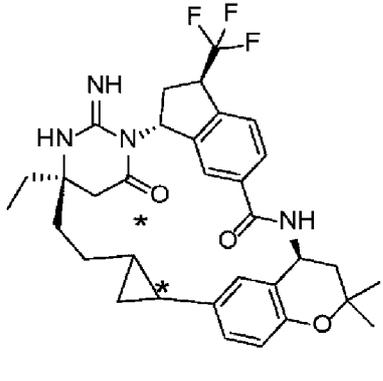
234		579,2	(1R,5R,8Z,16S,17R)-5-этил-24,24-дифтор-16-гидрокси-3-имино-15,15-диметил-14-окса-2,4,18-триазагексацикло[18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27]дотриаконта-8,10,12,20,22,27,29-гептаен-19,32-дион
235		579,2	(1R,9R,10S,25S)-14-этил-25-гидрокси-12-имино-9-(метоксиметил)-9,25-диметил-8,18,23-триокса-2,11,13-триазагексацикло[17,6,2,24,7,211,14,06,10,022,26]гентриаконта-4(31),5,7(30),19(27),20,22(26)-гексаен-3,29-дион
236		581,2	(1S,8R,10R,14R,17Z)-14-этил-12-имино-24,24-диметил-8-(трифторметил)-23-окса-2,11,13-триазагексацикло[17,6,2,24,7,211,14,06,10,022,26]гентриаконта-4,6,17,19(27),20,22(26),30-гептаен-3,29-дион
237		581,3	(1R,5R,16S,17R)-5-этил-24,24-дифтор-16-гидрокси-3-имино-15,15-диметил-14-окса-2,4,18-триазагексацикло[18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27]дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион

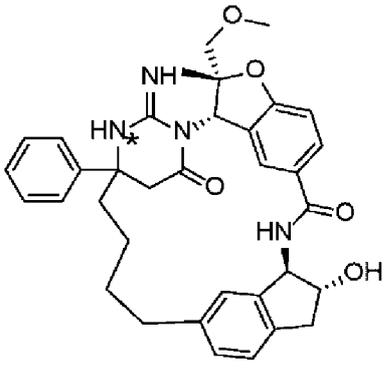
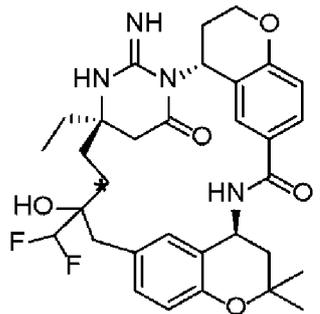
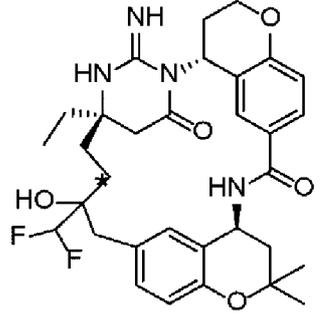
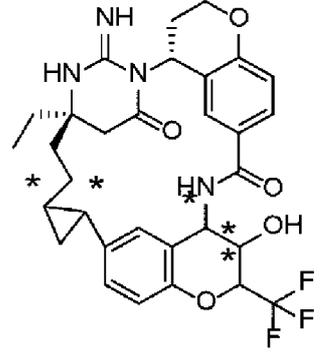
238		583,3	(7R,11R,21S,23S)-7-этил-9-имино-23-(трифторметил)-14,24-диокса-8,10,20-триазагептацикло[19,6,2,27,10,215,18,02,4,011,16,025,29]тритриаконта-1(28),15(31),16,18(30),25(29),26-гексаен-19,32-дион
239		583,3	(1S,8S,10R,14R)-14-этил-12-имино-24,24-диметил-8-(трифторметил)-23-окса-2,11,13-триазагексацикло[17,6,2,24,7,211,14,06,10,022,26]гентриаконта-4,6,19(27),20,22(26),30-гексаен-3,29-дион
240		583,2	(1S,8R,10R,14R)-14-этил-12-имино-24,24-диметил-8-(трифторметил)-23-окса-2,11,13-триазагексацикло[17,6,2,24,7,211,14,06,10,022,26]гентриаконта-4,6,19(27),20,22(26),30-гексаен-3,29-дион
241		583,2	(1S,9R,10R,14R)-14-этил-12-имино-24,24-диметил-9-(трифторметил)-23-окса-2,11,13-триазагексацикло[17,6,2,24,7,211,14,06,10,022,26]гентриаконта-4,6,19(27),20,22(26),30-гексаен-3,29-дион

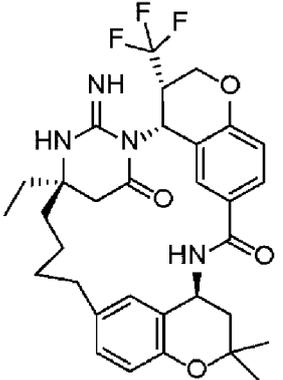
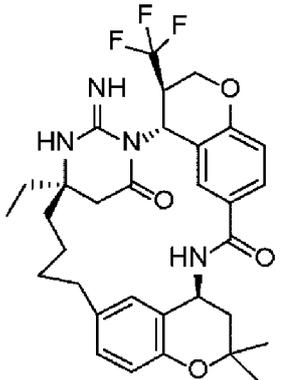
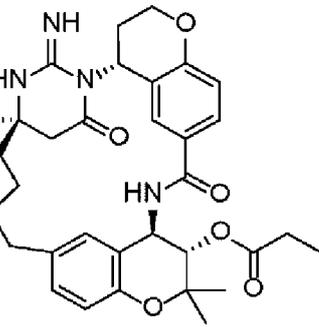
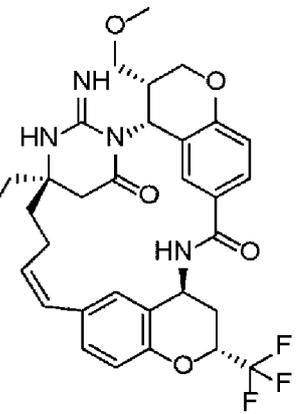
242		583,3	(1S,9S,10R,14R)-14-этил-12-имино-24,24-диметил-9-(трифторметил)-23-окса-2,11,13-триазагексацикло[17,6,2,24,7,211,14,06,10,022,26]гептриаконта-4,6,19(27),20,22(26),30-гексаен-3,29-дион
243		585,3	(1R,5R,8Z)-5-этил-16-гидрокси-3-имино-15-(трифторметил)-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло[18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27]дотриаконта-8,10,12,20,22,27,29-гептаен-19,32-дион
244		586,3	(5R,15R,17S)-5-этил-3-имино-26-метил-15-(трифторметил)-14,24-диокса-2,4,18,28-тетразагексацикло[18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27]дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион
245		587,2	(1R,5R)-5-этил-16-гидрокси-3-имино-15-(трифторметил)-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло[18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27]дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион

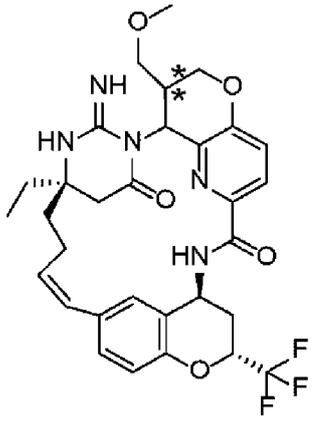
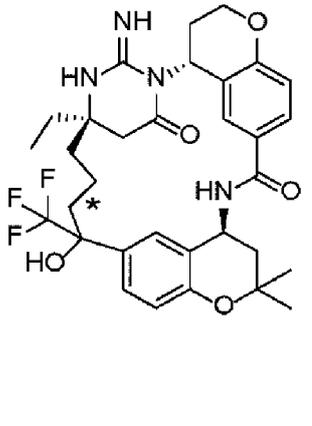
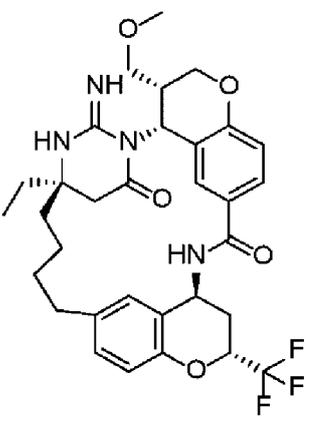
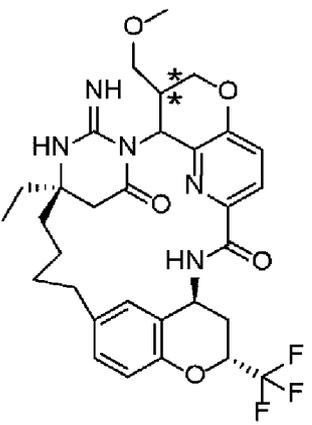
246		587,3	(1R,9E,18S,27R)-5-этил-3-имино-27-(метоксиметил)-16,16-диметил-15,25-диокса-2,4,19-триазагексацикло[19,6,2,22,5,211,14,0]13,18,0,24,28]тритриаконтан-9,11,13,21,23,28,30-гептаен-20,33-дион
247		589,6	(1R,5R,8Z,16S,17R,26S)-5-этил-16-гидрокси-3-имино-26-(метоксиметил)-15,15-диметил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло[18,6,2,22,5,210,13,0]12,17,0,23,27]дотриаконтан-8,10,12,20,22,27,29-гептаен-19,32-дион
248		589,3	(7R,11R,12R,21R,22S)-7-этил-22-гидрокси-9-имино-12-(метоксиметил)-22-метил-14,24-диокса-8,10,20-триазагептацикло[19,6,2,27,10,215,18,0]2,4,0,11,16,0,25,29]тритриаконтан-1(28),15(31),16,18(30),25(29),26-гексаен-19,32-дион
249		589,3	(1R,5R,8E,16S,17R,26R)-5-этил-16-гидрокси-3-имино-26-(метоксиметил)-15,15-диметил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло[18,6,2,22,5,210,13,0]12,17,0,23,27]дотриаконтан-8,10,12,20,22,27,29-гептаен-19,32-дион

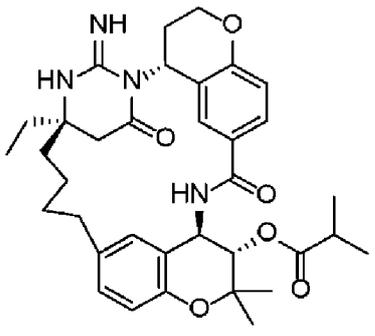
250		589,2	<p>[(1R,5R,16S,17R)-5-этил-3-имино-15,15-диметил-19,32-диоксо-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло[18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27]дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-16-ил]ацетат</p>
251		589,4	<p>(1S,9R,10S,14R)-14-этил-12-имино-9-(метоксиметил)-9,25,25-триметил-8,24-диокса-2,11,13-триазагексацикло[18,6,2,24,7,211,14,06,10,023,27]дотриаконта-4(32),5,7(31),20(28),21,23(27)-гексаен-3,30-дион</p>
252		590,2	<p>(1S,14R,17Z,24R)-14-этил-8,8-дифтор-12-имино-24-(трифторметил)-23-окса-2,5,11,13-тетразагексацикло[17,6,2,24,7,211,14,06,10,022,26]гентриаконта-4,6,17,19(27),20,22(26),30-гептаен-3,29-дион</p>
253		591,3	<p>(1S,10R,14R,24R)-14-этил-8,8-дифтор-12-имино-24-(трифторметил)-23-окса-2,11,13-триазагексацикло[17,6,2,24,7,211,14,06,10,022,26]гентриаконта-4,6,19(27),20,22(26),30-гексаен-3,29-дион</p>

254		591,3	(1R,5R,16S,17R,26R)-5-этил-16-гидрокси-3-имино-26-(метоксиметил)-15,15-диметил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло[18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27]дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион
255		591,3	(1R,5R,16S,17R,26S)-5-этил-16-гидрокси-3-имино-26-(метоксиметил)-15,15-диметил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло[18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27]дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион
256		592,2	(1S,14R,24R)-14-этил-8,8-дифтор-12-имино-24-(трифторметил)-23-окса-2,5,11,13-тетразагексацикло[17,6,2,24,7,211,14,06,10,022,26]гентриаконта-4,6,19(27),20,22(26),30-гексаен-3,29-дион
257		595,3	(7R,11R,13R,20S)-7-этил-9-имино-22,22-диметил-13-(трифторметил)-23-окса-8,10,19-триазагептацикло[18,6,2,27,10,214,17,02,4,011,15,024,28]дотриаконта-1(27),14,16,24(28),25,29-гексаен-18,31-дион

258		595,2	(1S,15R,16R,24R)-15-гидрокси-3-имино-24-(метоксиметил)-24-метил-5-фенил-23-окса-2,4,17-триазагексацикло[17,5,2,22,5,210,13,0]12,16,022,25]триаконта-10,12,19,21,25,27-гексаен-18,30-дион
259A		597,3	(1R,5R,17S)-8-(дифторметил)-5-этил-8-гидрокси-3-имино-15,15-диметил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло[18,6,2,22,5,210,13,0]12,17,023,27]дотриаконта-10(30),11,13(29),20,22,27-гексаен-19,32-дион
259B		597,3	(1R,5R,17S)-8-(дифторметил)-5-этил-8-гидрокси-3-имино-15,15-диметил-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло[18,6,2,22,5,210,13,0]12,17,023,27]дотриаконта-10(30),11,13(29),20,22,27-гексаен-19,32-дион
260		599,3	(7R,11R)-7-этил-22-гидрокси-9-имино-23-(трифторметил)-14,24-диокса-8,10,20-триазагептацикло[19,6,2,27,10,215,18,0]2,4,011,16,025,29]титриаконта-1(28),15(31),16,18(30),25(29),26-гексаен-19,32-дион

261		599,3	(1R,5R,17S,26S)-5-этил-3-имино-15,15-диметил-26-(трифторметил)-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион
262		599,3	(1R,5R,17S,26R)-5-этил-3-имино-15,15-диметил-26-(трифторметил)-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион
263		603,3	[(1R,5R,16S,17R)-5-этил-3-имино-15,15-диметил-19,32-диоксо-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-16-ил] пропаноат
264		613,2	(1R,5R,8Z,15R,17S,26R)-5-этил-3-имино-26-(метоксиметил)-15-(трифторметил)-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-8,10,12,20,22,27,29-гептаен-19,32-дион

265		614,2	<p>(5R,8Z,15R,17S)-5-этил-3-имино-26-(метоксиметил)-15-(трифторметил)-14,24-диокса-2,4,18,28-тетразагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-8,10,12,20,22,27,29-гептаен-19,32-дион</p>
266		615,2	<p>(1R,5R,17S)-5-этил-9-гидрокси-3-имино-15,15-диметил-9-(трифторметил)-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-10(30),11,13(29),20,22,27-гексаен-19,32-дион</p>
267		615,2	<p>(1R,5R,15R,17S,26R)-5-этил-3-имино-26-(метоксиметил)-15-(трифторметил)-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион</p>
268		616,2	<p>(5R,15R,17S)-5-этил-3-имино-26-(метоксиметил)-15-(трифторметил)-14,24-диокса-2,4,18,28-тетразагексацикло [18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27] дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-19,32-дион</p>

269		617,4	[(1R,5R,16S,17R)-5-этил-3-имино-15,15-диметил-19,32-диоксо-14,24-диокса-2,4,18-триазагексацикло[18,6,2,22,5,210,13,012,17,023,27]дотриаконта-10,12,20,22,27,29-гексаен-16-ил] 2-метилпропаноат
-----	---	-------	--

Оценка противопаразитарной эффективности в анализе роста паразита LDH (паразитарном анализе)

Исходное количество паразитов поддерживают на уровне 4% гематокрита в среде RPMI-Neres 30, забуференной бикарбонатом натрия и дополненной 5% инактивированной нагреванием сывороткой человека и 0,5% альбумаксом.

Приблизительно за 42 часа до проведения анализа эффективности, паразитов синхронизируют с 5% сорбитом для отбора паразитов на кольцевой стадии. В день проведения анализа, мазок крови с культурой паразита окрашивают по Гимзе и подсчитывают. Паразитемия составляет 35, доведенная до 0,7% колец, и гематокрит разводят до 2% в среде RPMI-Neres, забуференной бикарбонатом натрия и дополненной 5% инактивированной нагреванием сывороткой человека и 0,5% альбумакса. Затем 30 мкл разведенных паразитов добавляют в 10 мкл среды+соединения в предварительно подготовленных аналитических планшетах Greiner TC. Планшеты для анализа паразитов помещают в насыщенные газом увлажненные боксы в один слой и оставляют инкубироваться при 37°C в течение 72 часов. После 72 часов роста, аналитические планшеты запечатывают парафильмом и замораживают в плоском виде в один ряд при -80°C в течение ночи. На следующий день, планшетах для анализа дают разморозиться при комнатной температуре в течение 4 часов, после чего проводят анализ LDH для измерения роста паразитов.

Результаты EC₅₀ анализа показаны в Таблице 2.

Таблица 2

Пример	EC ₅₀ (нМ)
1	2,7
2	11,0
3A	0,2
3B	269,8
4	2,0
5	0,2
5a	0,9
6	2,8

7	0,9
8	1,1
9	76,5
10	2,5
11	4,6
12	1,0
13	22,0
14	34,0
15A	9,2
15B	81,0
16A	61,5
16B	3,4
17	18,9
18	6,0
19	4,8
20	3,6
21	5,1
22	57,4
23	7,5
24A	5,4
24B	2,0
25A	23,0
25B	0,7
26A	189,7
26B	7,4
28	19,4
29	6,3
30	11,3
31	7,8
32	0,7
33	1,0
34	1,6
35	2,5
36	7,0

37	6,2
38	0,7
39	1,7
40	7,0
41	8,8
42	0,7
43	0,7
44	0,8
45	1,5
46	2,6
47	4,2
48	6,0
49	7,3
50	7,7
51	9,1
52	19,5
53	0,7
54	0,7
55	3,1
56	0,2
57	0,3
58	0,4
59	0,6
60	0,9
61	1,0
62	1,0
63	1,8
64	1,9
65	2,0
66	2,2
67	2,6
68	4,8
69	12,0
70	18,0

71	0,7
72	0,7
73	2,1
74	5,2
75A	0,8
75B	1,3
76	0,3
77	7,0
78	0,5
79	0,6
80	0,6
81	0,6
82	0,6
83	0,7
84	1,4
85	2,1
86	2,4
87	3,4
88	3,6
89	5,1
90	6,8
91	0,5
92	6,5
93	3,0
94	8,8
95	1,0
96	1,2
97	1,5
98	2,6
99	3,3
100	7,7
101	8,3
102	0,8
103	6,7

104	0,3
105	0,7
106	0,7
107	0,7
108	0,8
109	1,0
110	1,8
111	0,6
112	0,3
113	0,7
114	1,5
115	3,4
116	0,3
117	0,4
118	0,6
119	1,4
120	1,5
121A	1,6
121B	0,5
121C	0,6
121D	5,7
122	1,9
123	2,3
124	3,8
125	6,0
126	0,8
127	0,6
128	0,3
129	1,1
130	1,9
131	2,1
132	10,6
133	0,3
134	0,3

135	0,5
136	0,9
137	2,0
138	1,6
139A	0,3
139B	0,8
140A	1,0
140B	1,4
141	7,3
142	1,4
143	7,3
144	0,3
145	0,2
146	0,6
147	0,7
148	0,7
149	0,8
150	0,9
151	1,0
152	1,2
153	5,9
154	6,2
155	6,2
156	9,6
157	1,0
158	0,3
159	0,6
160	0,6
161	0,7
162A	1,4
162B	1,1
163	1,1
164	2,1
165	2,4

166	0,4
167	0,4
168	1,2
169	1,4
170	2,5
171	2,9
172	3,1
173	3,2
174	3,4
175	5,0
176	5,3
177	0,7
178	0,4
179	0,8
180	6,7
181	0,6
182	0,8
183	2,4
184	0,9
185	19,5
186	0,8
187	0,6
188	0,6
189	19,4
190	0,5
191	1,0
192	0,9
193	1,7
194	0,9
195	1,1
196	3,6
197	6,6
198	0,7
199	1,9

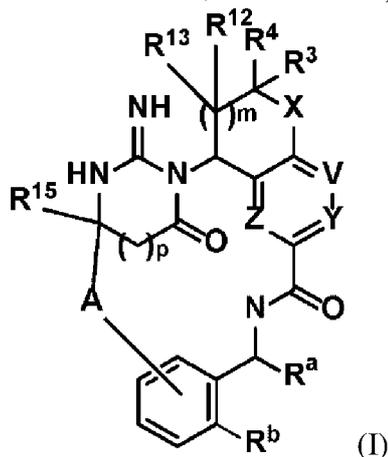
200	0,4
201	0,6
202	1,1
203	1,8
204	3,2
205	0,3
206	0,9
207	1,9
208	0,7
209	0,4
210	0,7
211	0,7
212	0,9
213	1,2
214	1,9
215	0,6
216	0,2
217	5,6
218	7,5
219A	2,5
219B	6,4
220	1,0
221A	5,4
221B	2,0
222	2,7
223	0,7
224	2,7
225	0,4
226	0,7
227	0,8
228	0,4
229	19,0
230A	0,9
230B	0,8

231	1,1
232	0,2
233	0,8
234	3,1
235	0,4
236	0,8
237	0,7
238	0,8
239	0,2
240	0,6
241	0,7
242	1,2
243	0,4
244	2,4
245	1,4
246	7,4
247	0,3
248	0,7
249	1,2
250	1,3
251	1,0
252	2,1
253	1,0
254	0,3
255	1,2
256	0,7
257	0,6
258	2,4
259A	9,9
259B	2,3
260	0,8
261	2,3
262	6,7
263	0,9

264	0,8
265	1,0
266	16,0
267	1,0
268	1,9
269	1,1

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее структурную Формулу (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

A представляет собой прямой или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный (C₃-C₁₀)алкилен, фенил(C₃-C₁₀)алкилен или циклоалкил(C₃-C₁₀)алкилен содержащий по меньшей мере одну -CH₂- группу, где одна или несколько дополнительных -CH₂- групп в A необязательно и независимо замещены фрагментом, выбранным из группы, состоящей из O, S, NR, CONR, NRCO, SO₂ и SO₂NR, и где один или несколько атомов водорода в A могут быть замещены группой, независимо выбранной из гидроксила, галогена и C₁₋₃ галогеналкила;

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

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

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

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

R представляет собой водород, C₁-C₆алкилCOOH, COOH, C₃-C₆циклоалкил, C₁-C₆алкил, галогенC₁-C₆алкил, C₁-C₆алкилOH, СОС₁-C₆алкил или СООС₁-C₆алкил;

R^a представляет собой водород, галоген, CN, OH, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкилОС₁-C₆алкил, C₁-C₆алкилCOOH, COOH, оксо, СООС₁-C₆алкил, C₁-C₆алкилСООС₁-C₆алкил, C₃-C₆циклоалкил, C₁-C₆алкилC₃-C₆циклоалкил, C₁-C₆алкил, -C₁-C₆алкилОгалогенC₁-C₆алкил, галогенC₁-C₆алкил, C₁-C₆алкилOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) или C₁-C₆алкилN(R⁷)(R⁸), или взятый с R^b образует C₃-C₆циклоалкил или гетероциклоалкил, где C₃-C₆циклоалкил или гетероциклоалкил не замещен ли замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OH, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкилОС₁-C₆алкила, C₁-C₆алкилCOOH, COOH, оксо, СООС₁-C₆алкила, C₁-C₆алкилСООС₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила, C₁-C₆алкилC₃-C₆циклоалкила, C₁-C₆алкила, -C₁-C₆алкилОгалогенC₁-C₆алкила, галогенC₁-C₆алкила, C₁-C₆алкилOH, CON(R⁷)(R⁸), N(R⁷)(R⁸) и C₁-C₆алкилN(R⁷)(R⁸);

каждый случай R^{14} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, CN, OH, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкилОС $_1$ - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкилСООН, СООН, C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 алкила, галоген C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкилОН, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ и C_1 - C_6 алкил $N(R^7)(R^8)$;

R^{15} представляет собой водород, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкилОС $_1$ - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилСООН, СООН, C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_6 алкил, галоген C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилОН, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ или C_1 - C_6 алкил $N(R^7)(R^8)$;

каждый случай R^{16} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, CN, OH, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкилОС $_1$ - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкилСООН, СООН, C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 алкила, галоген C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкилОН, $CON(R^7)(R^8)$, $N(R^7)(R^8)$ и C_1 - C_6 алкил $N(R^7)(R^8)$;

m равен 0 или 1;

n равен 1, 2, 3 или 4; и

p равен 0 или 1.

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

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

4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^a взят с R^b и образует гетероциклоалкил.

5. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^a взят с R^b и образует гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил представляет собой  и где гетероциклоалкил замещен двумя C_1 - C_6 алкильными группами.

6. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^a взят с R^b и образует C_3 - C_6 циклоалкил.

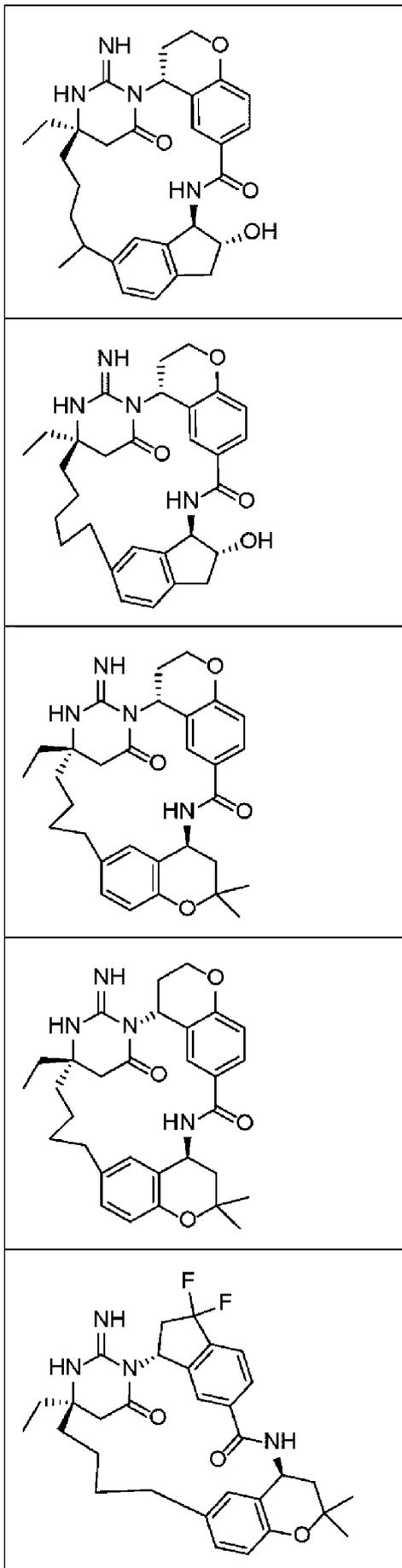
7. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^a взят с R^b и образует C_3 - C_6 циклоалкил, где гетероциклоалкил представляет собой  и где C_3 - C_6 циклоалкил не замещен или замещен OH.

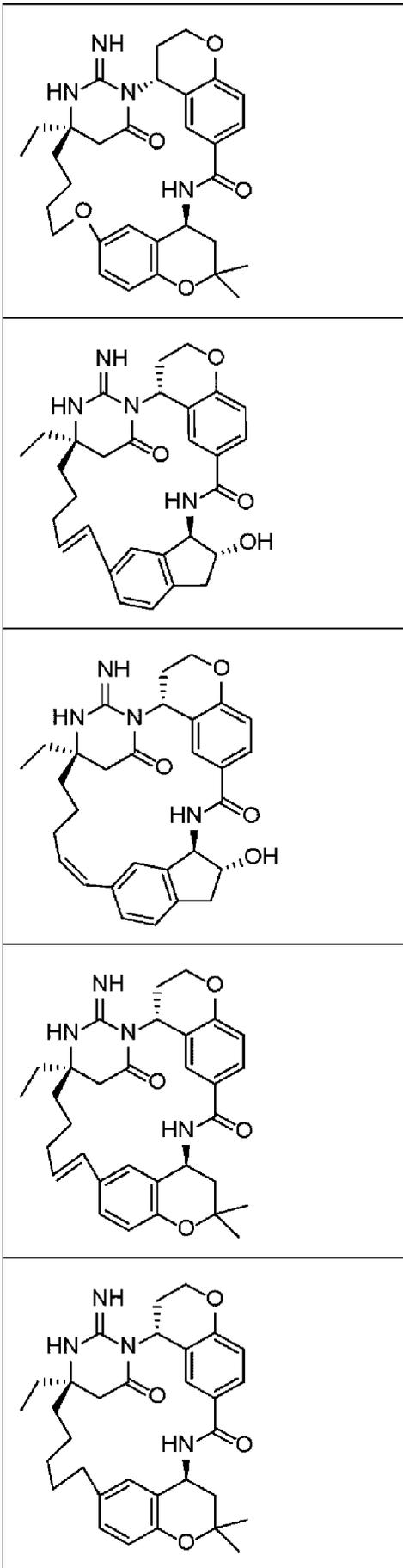
8. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкилОС $_1$ - C_6 алкил или C_1 - C_6 алкил, или взятый с R^4 образует C_3 - C_6 гетероциклоалкил.

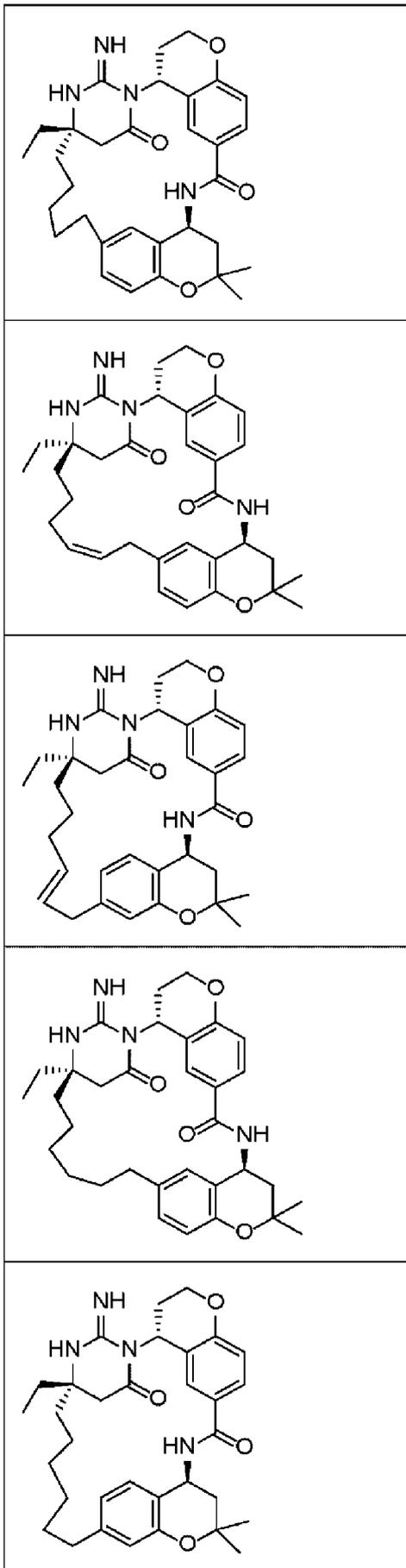
9. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил, или взятый с R^4 образует C_3 - C_6 гетероциклоалкил.

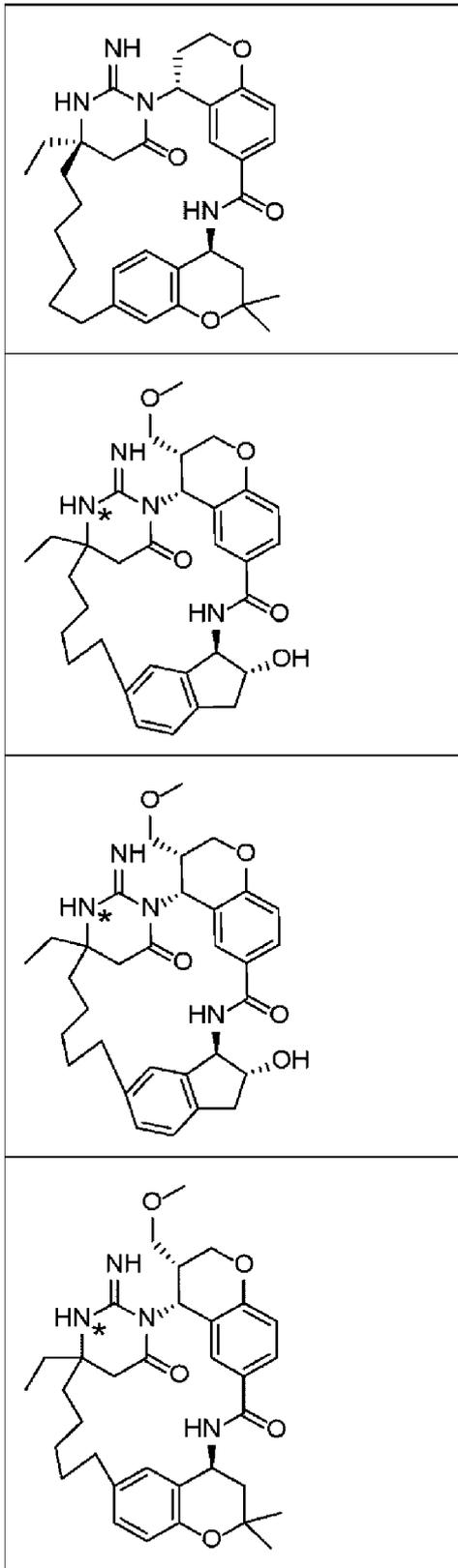
10. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 и R^4 оба представляют собой галоген.

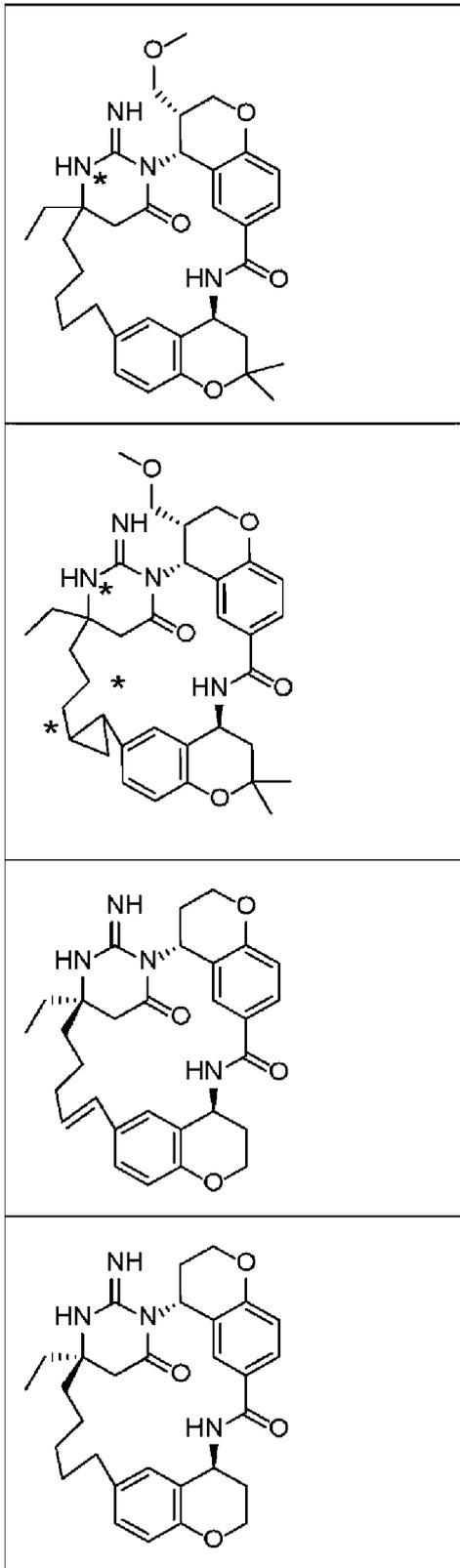
11. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{15}

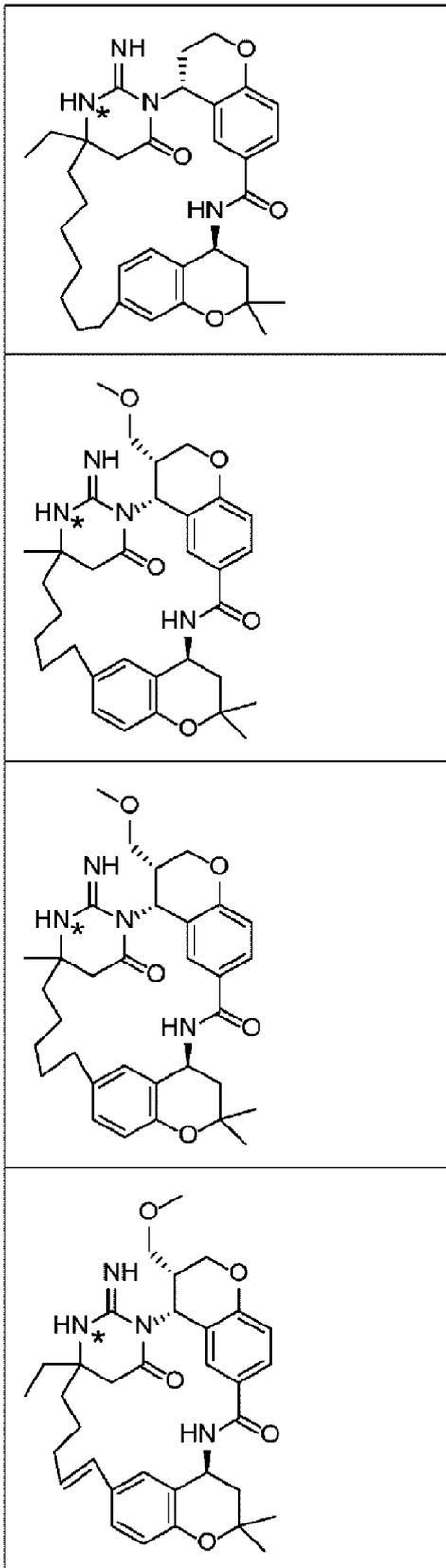


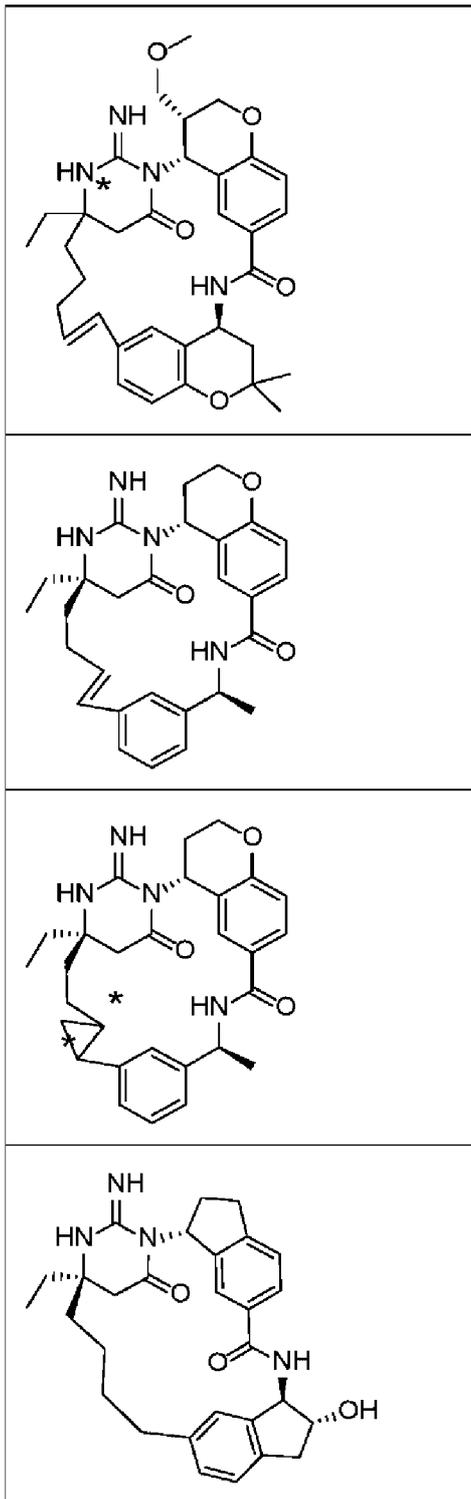


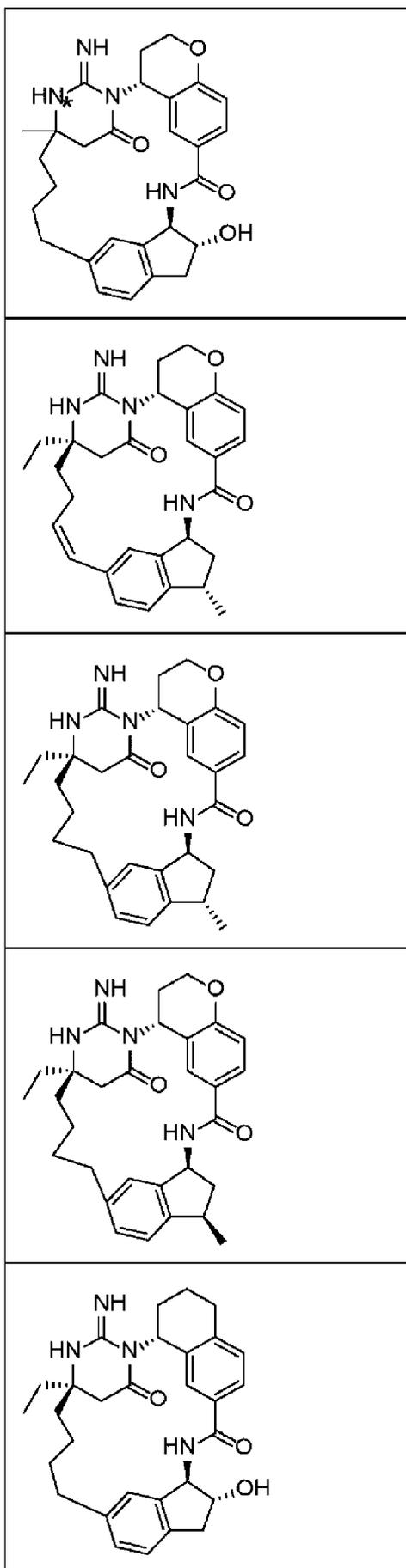


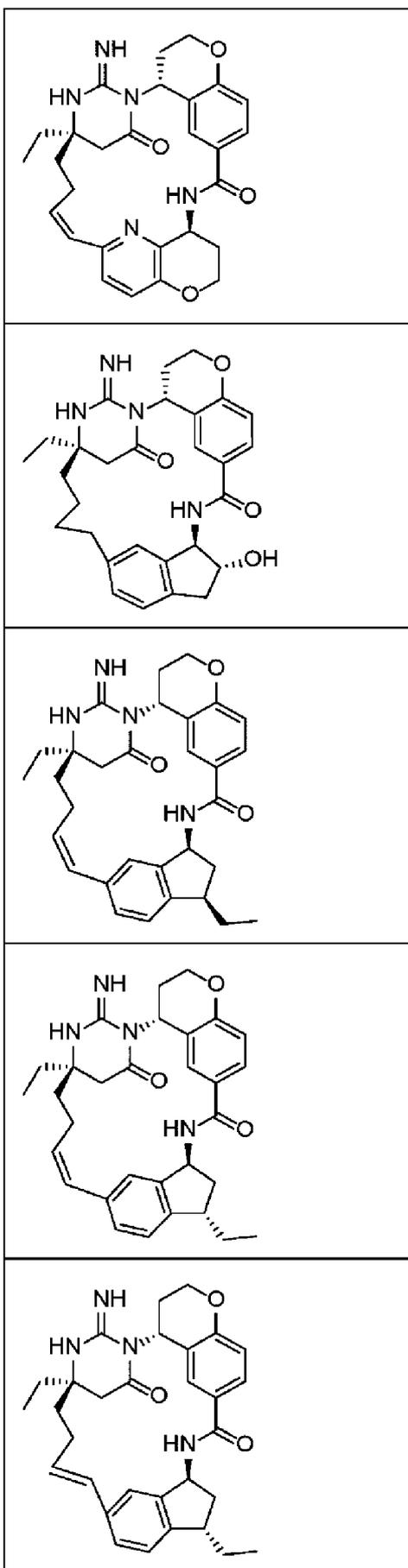


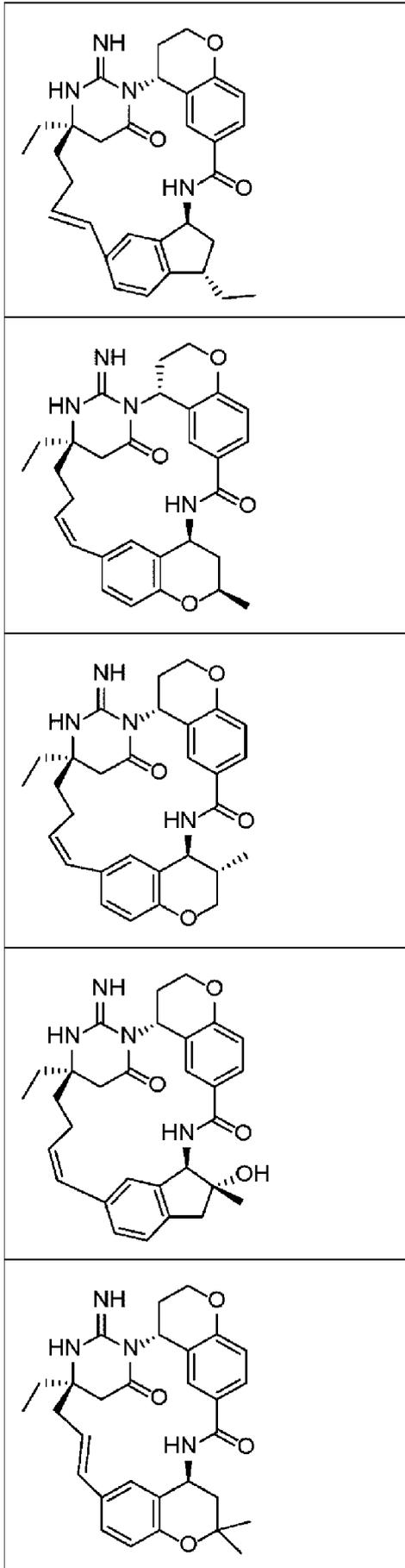


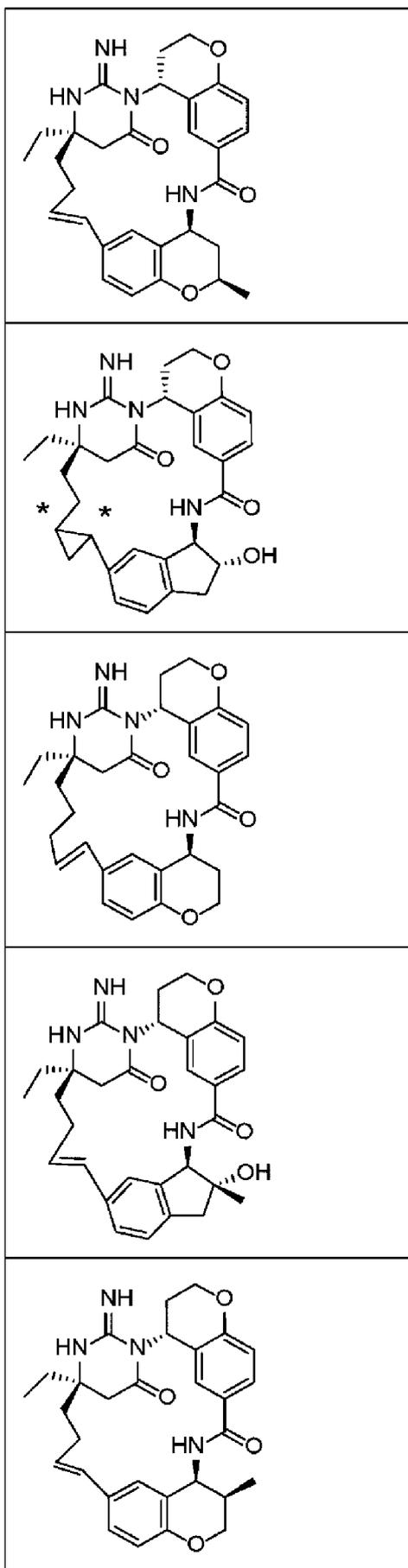


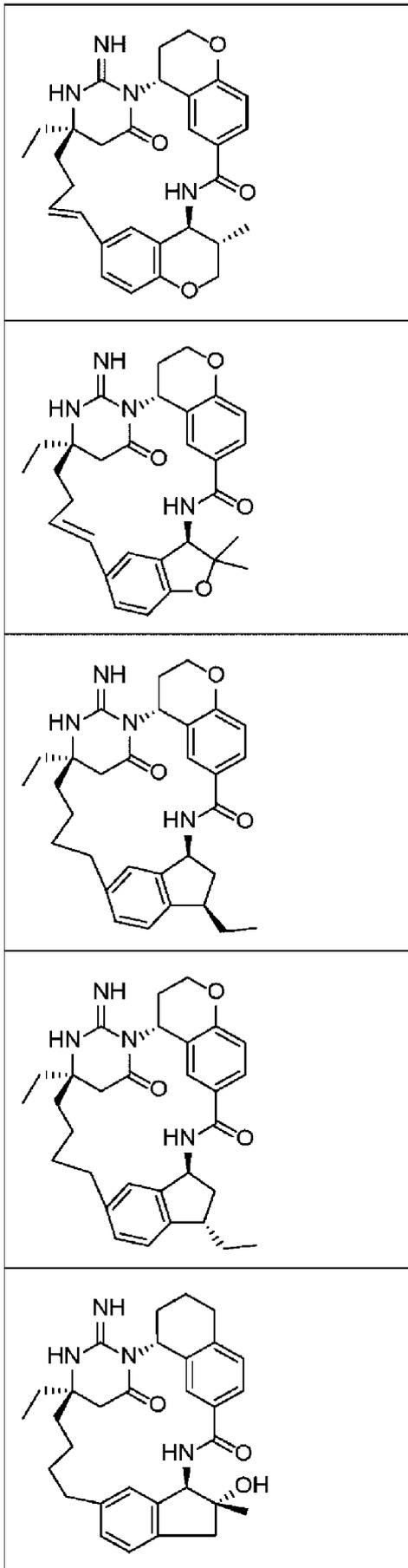


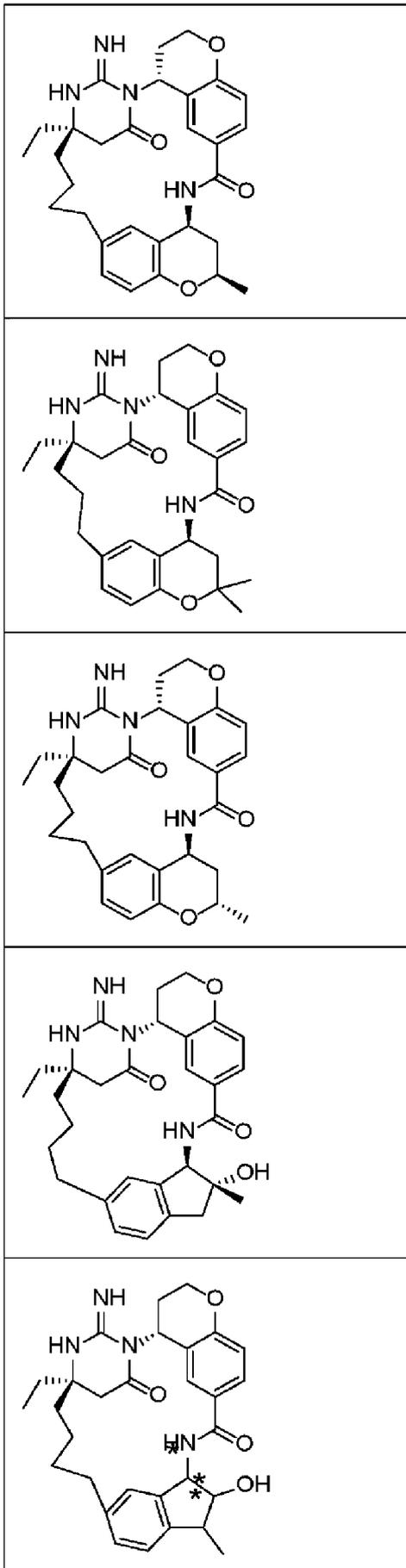


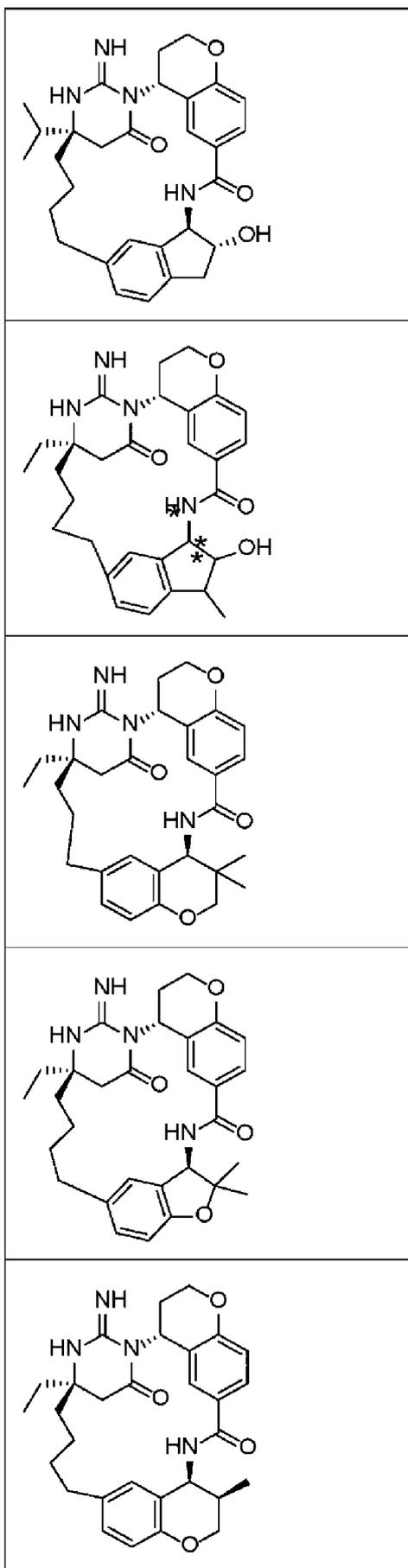


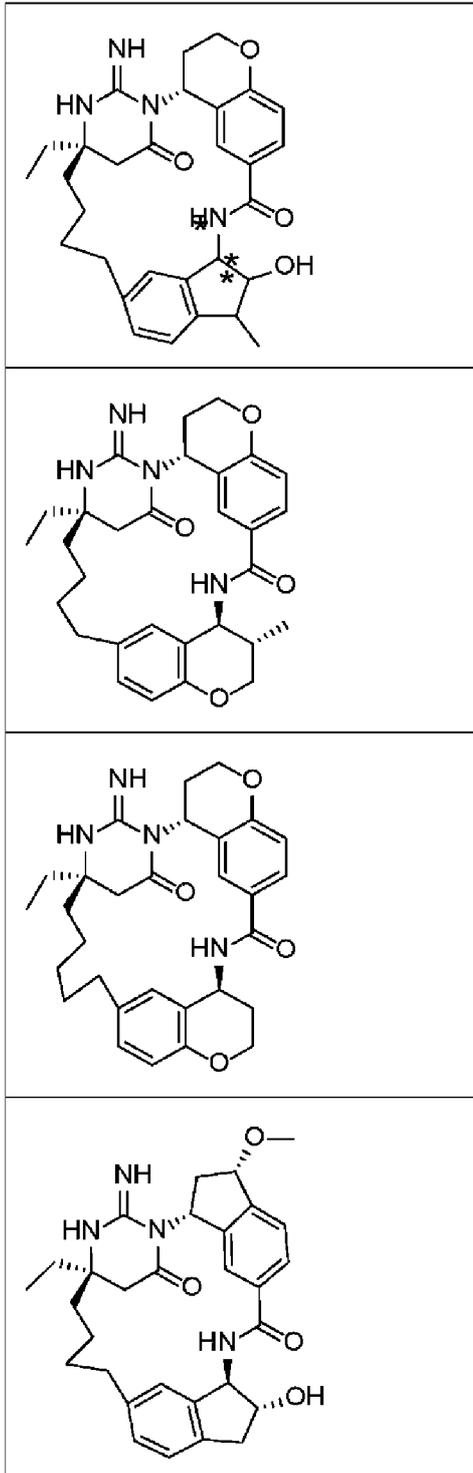


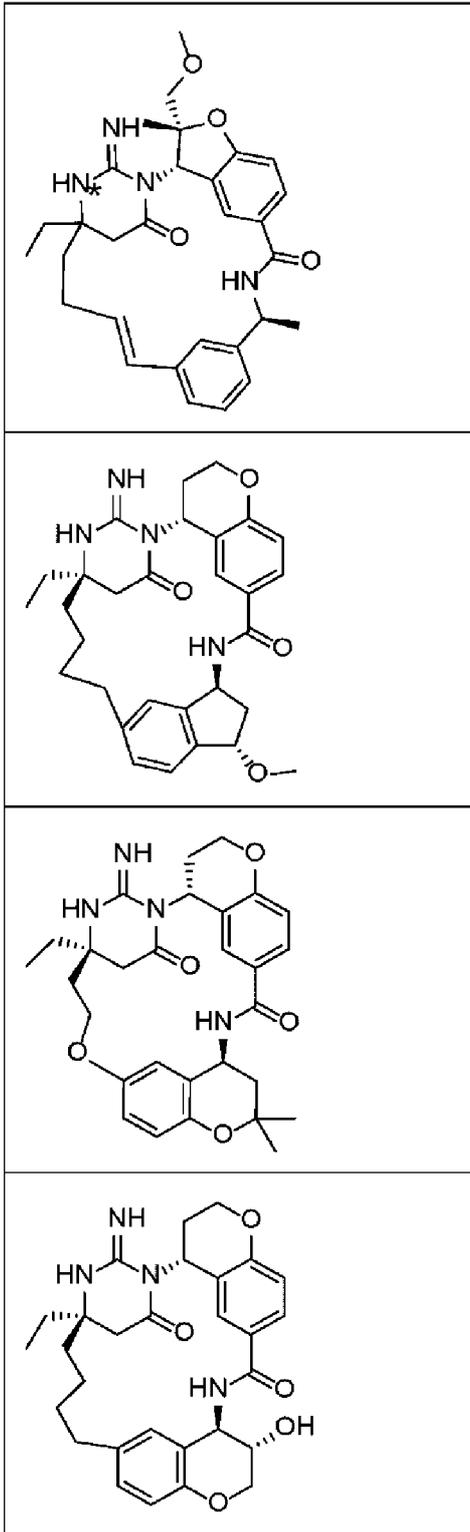


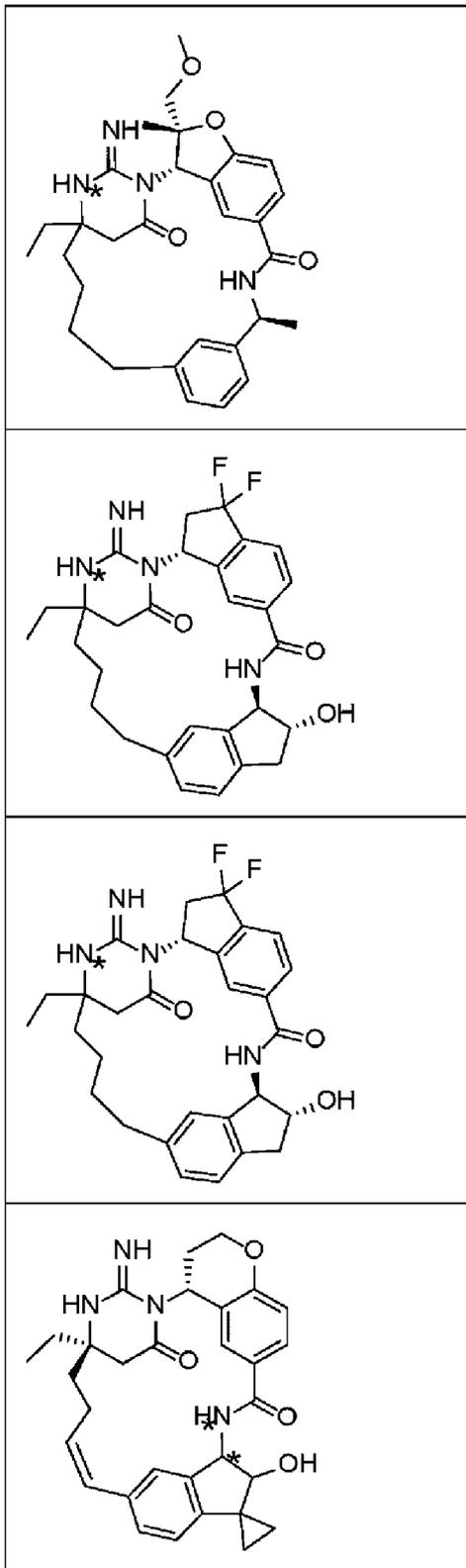


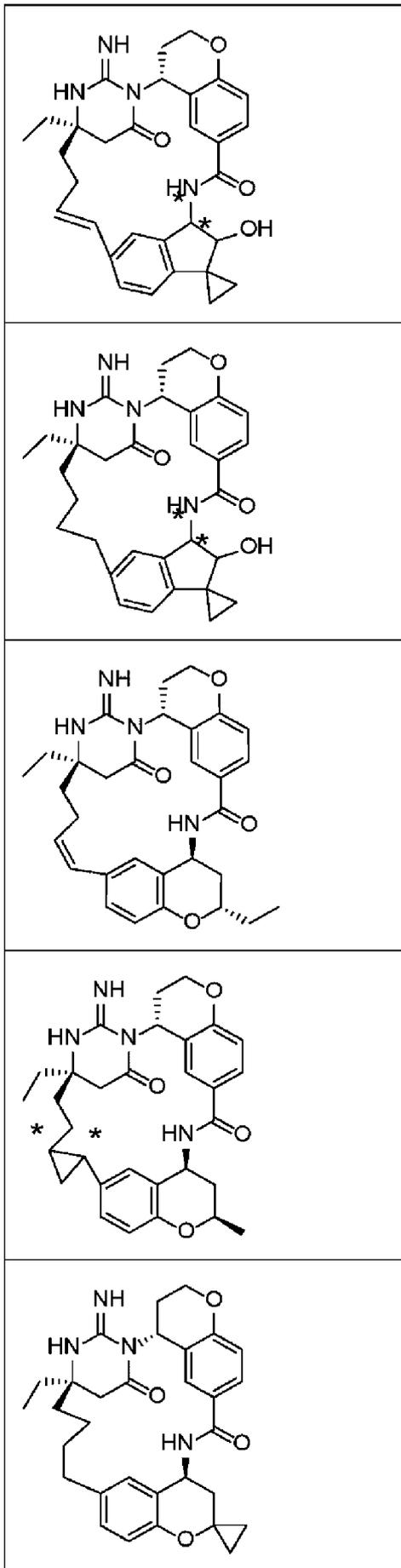


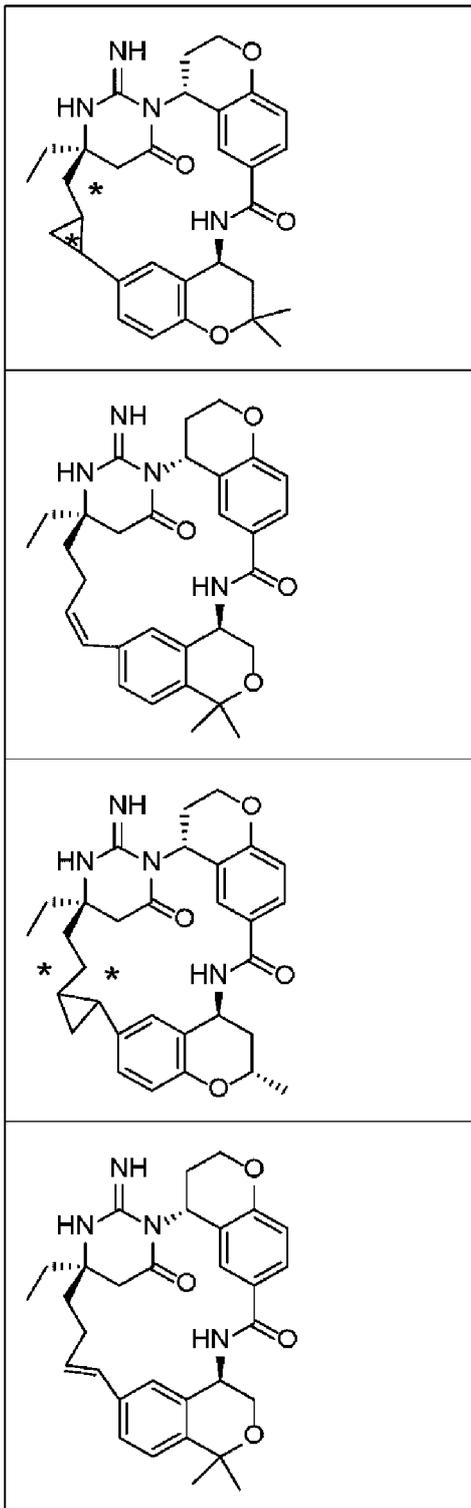


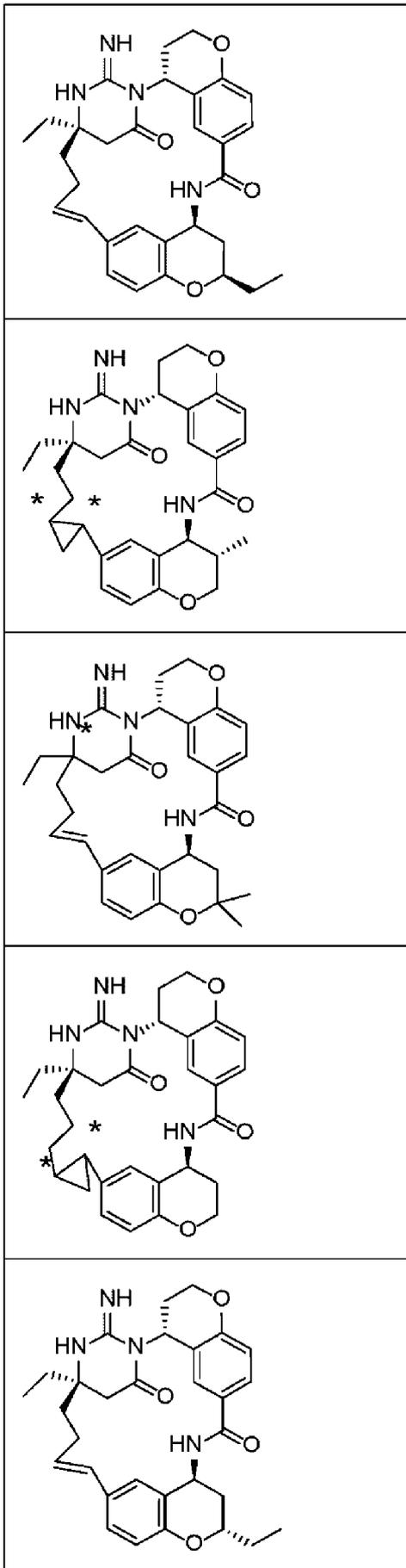


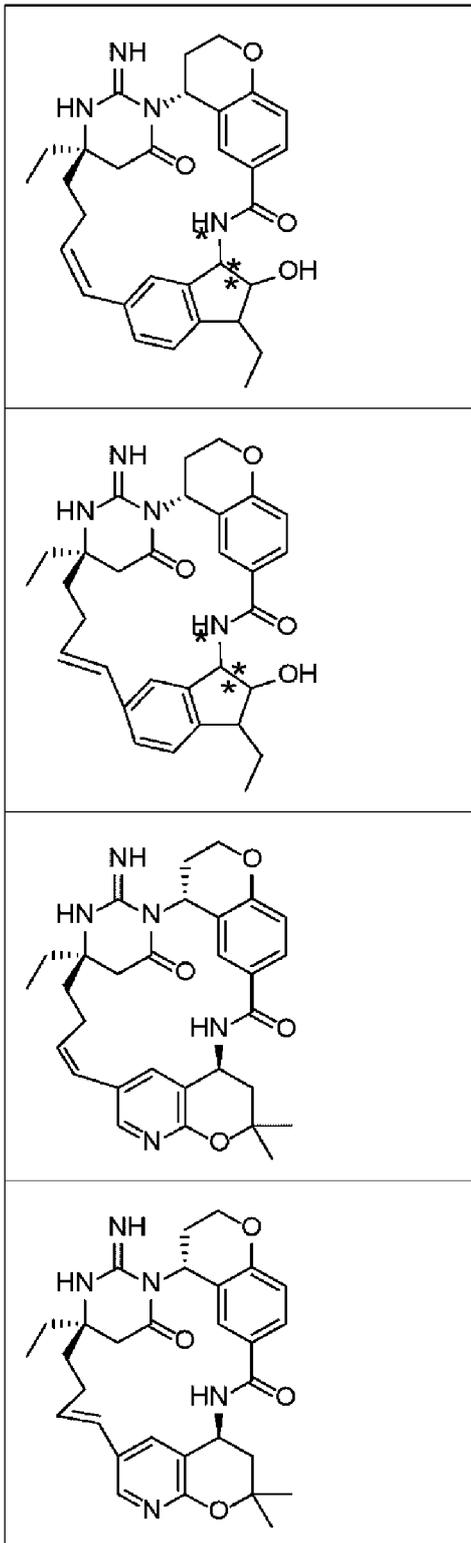


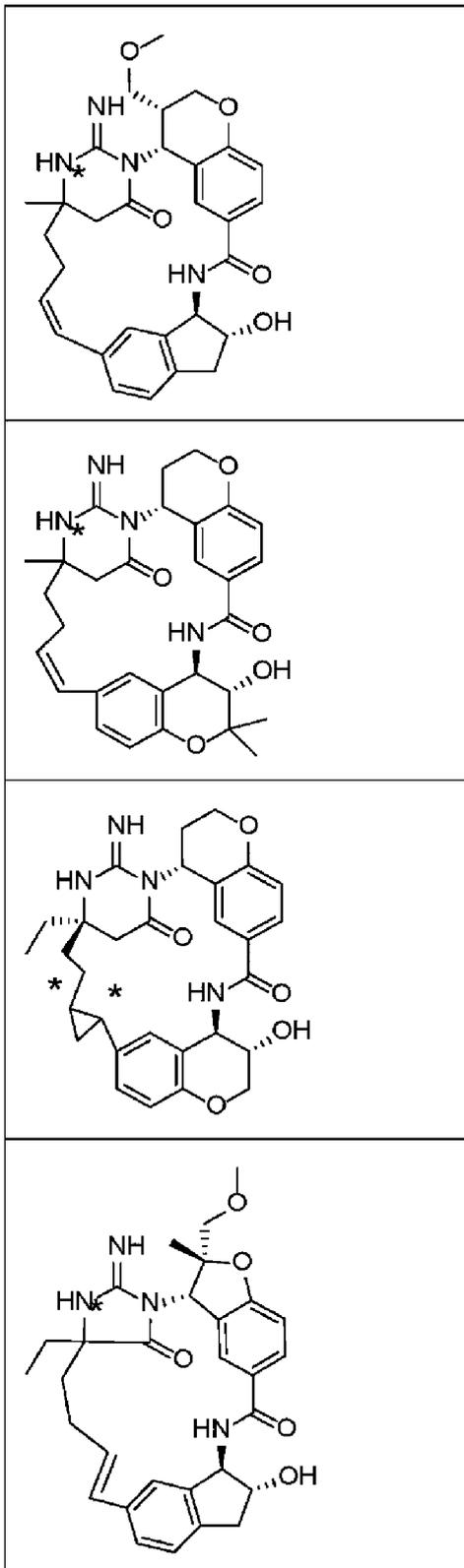


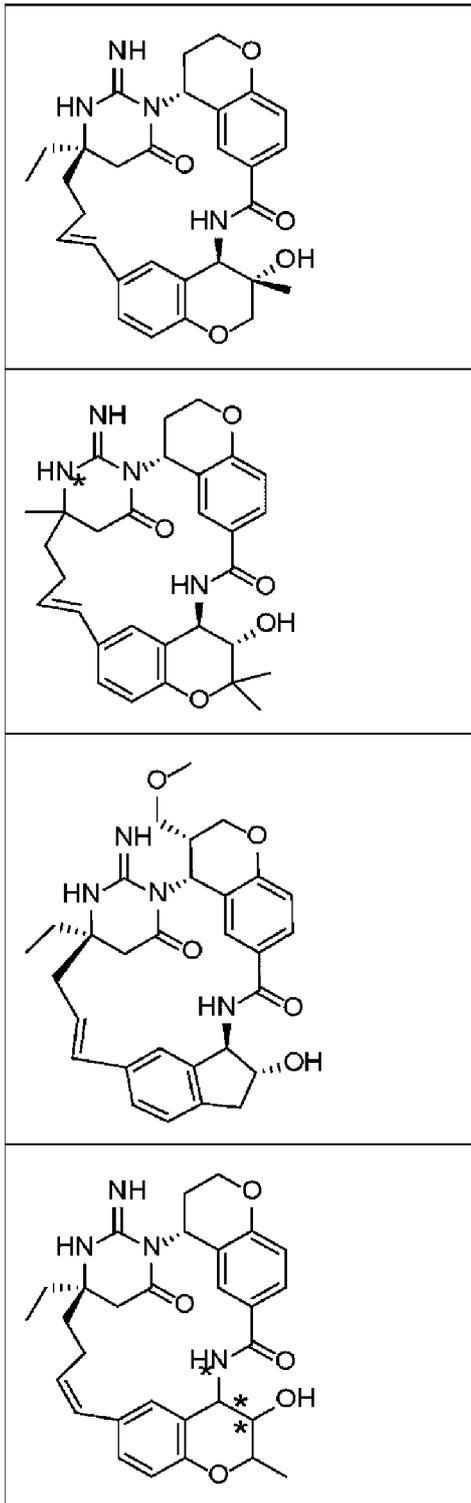


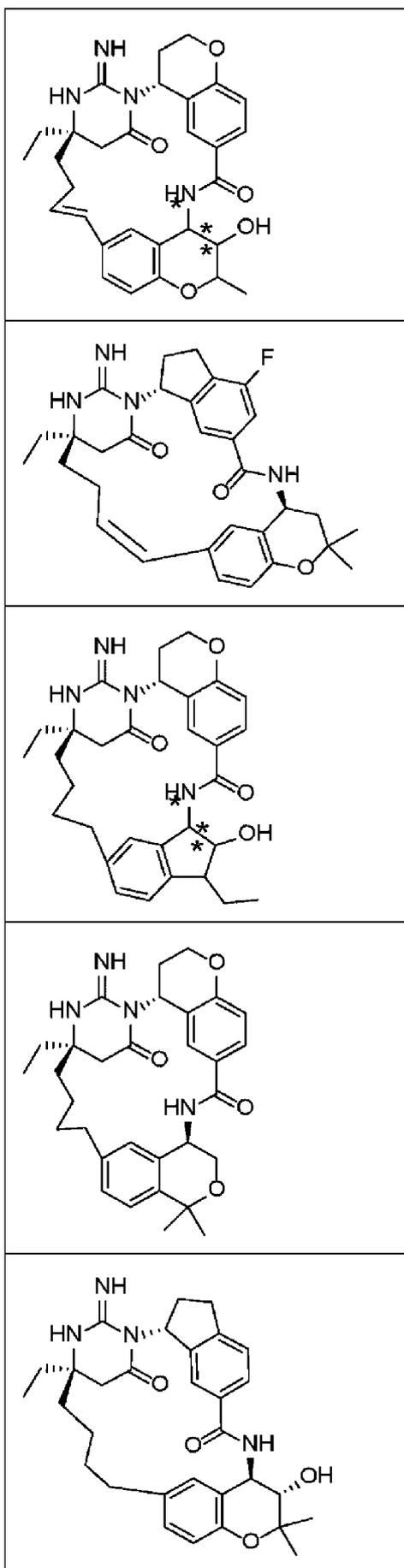


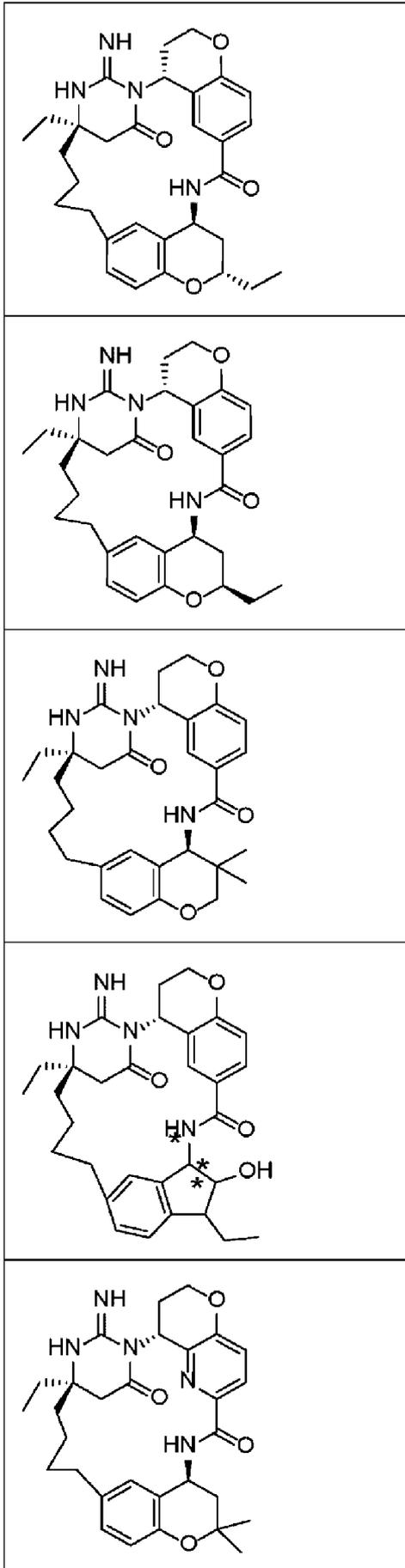


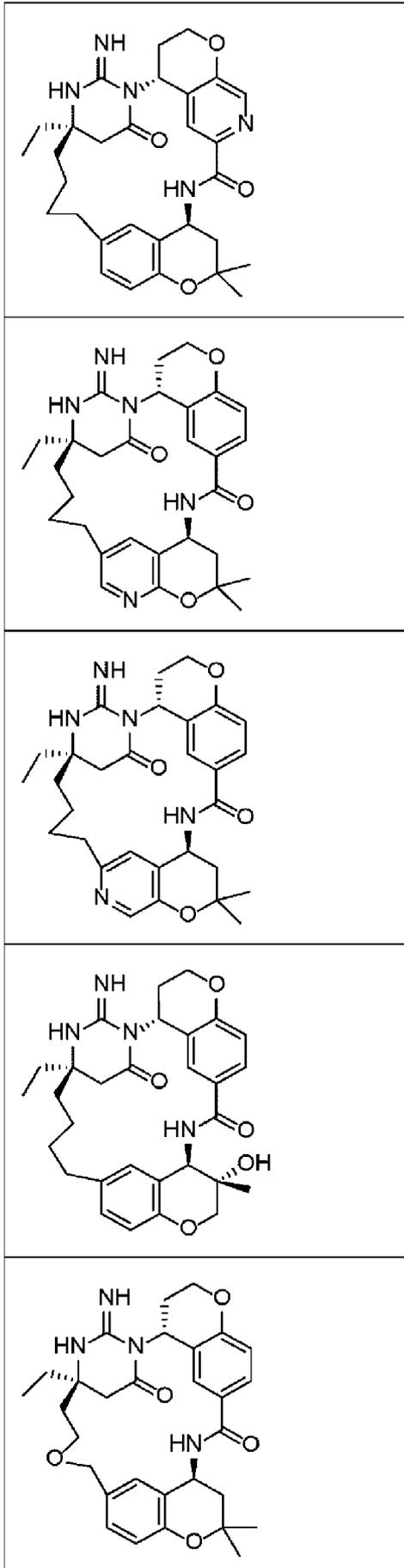


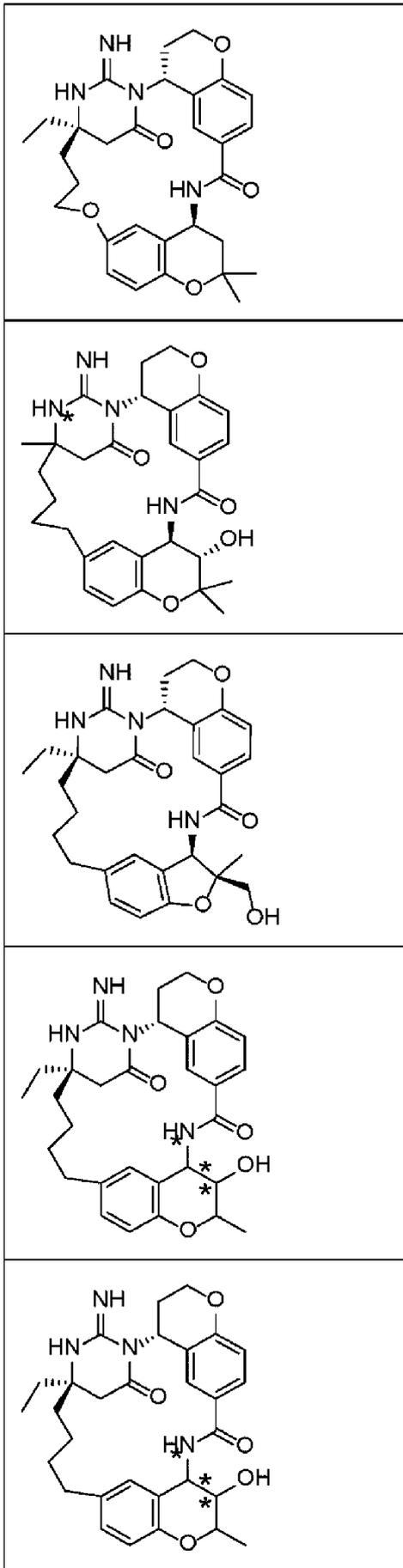


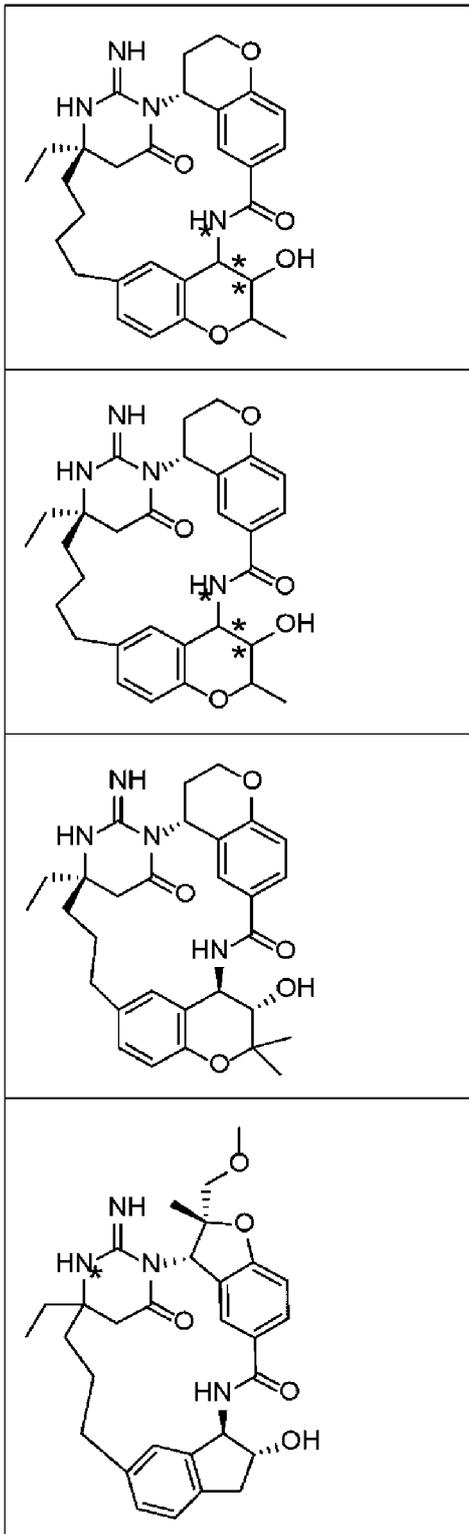


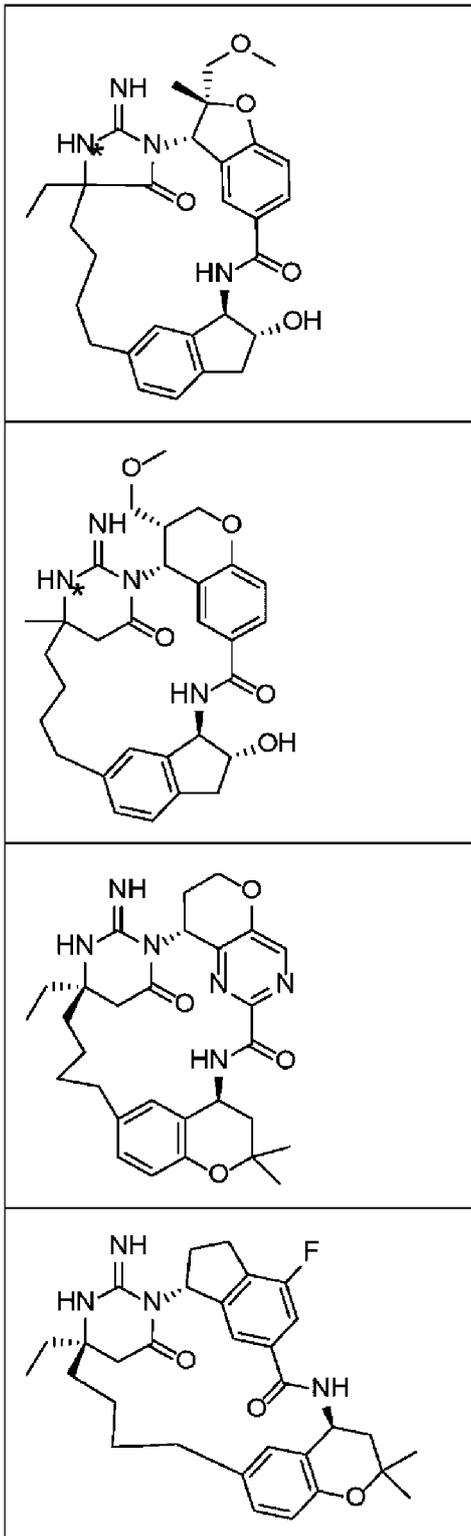


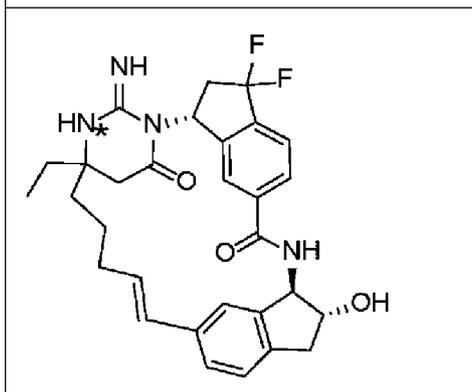
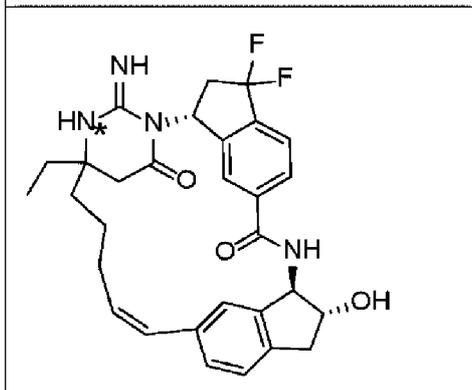
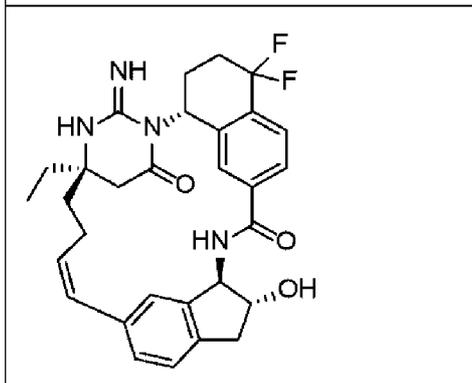
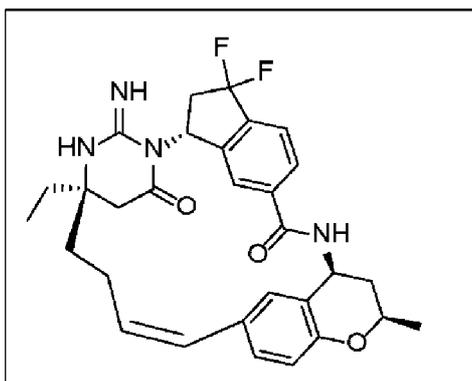


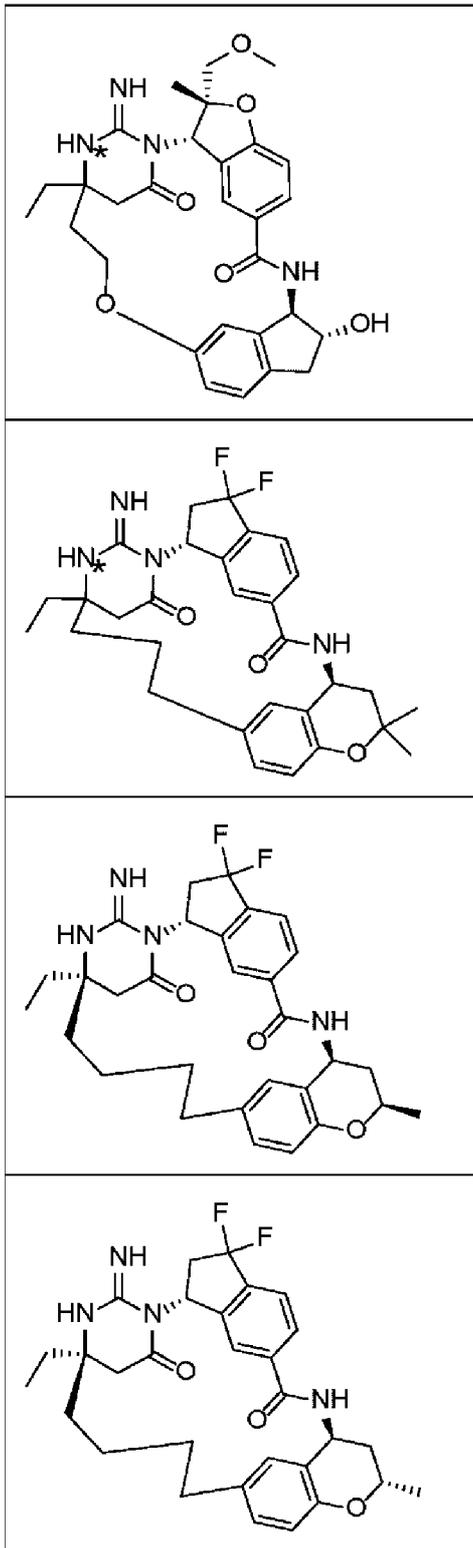


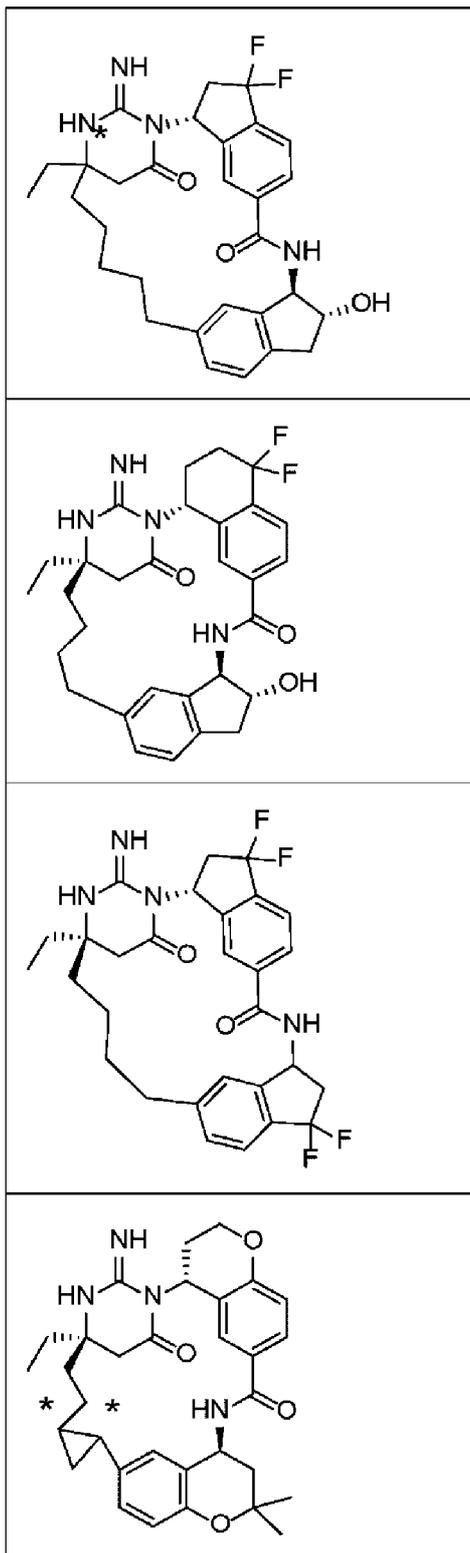


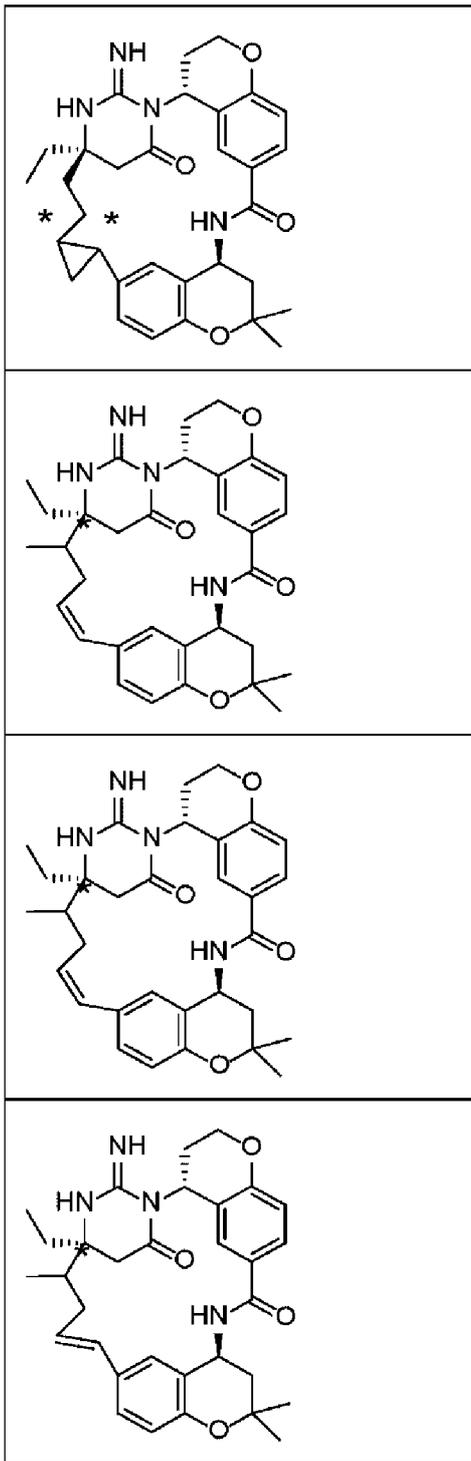


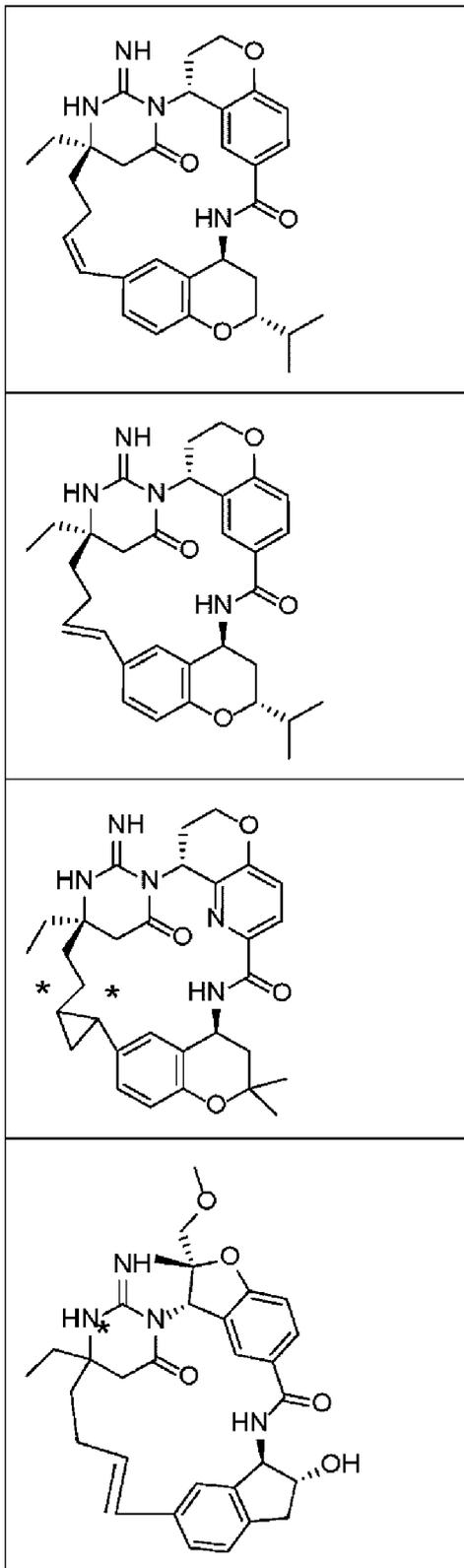


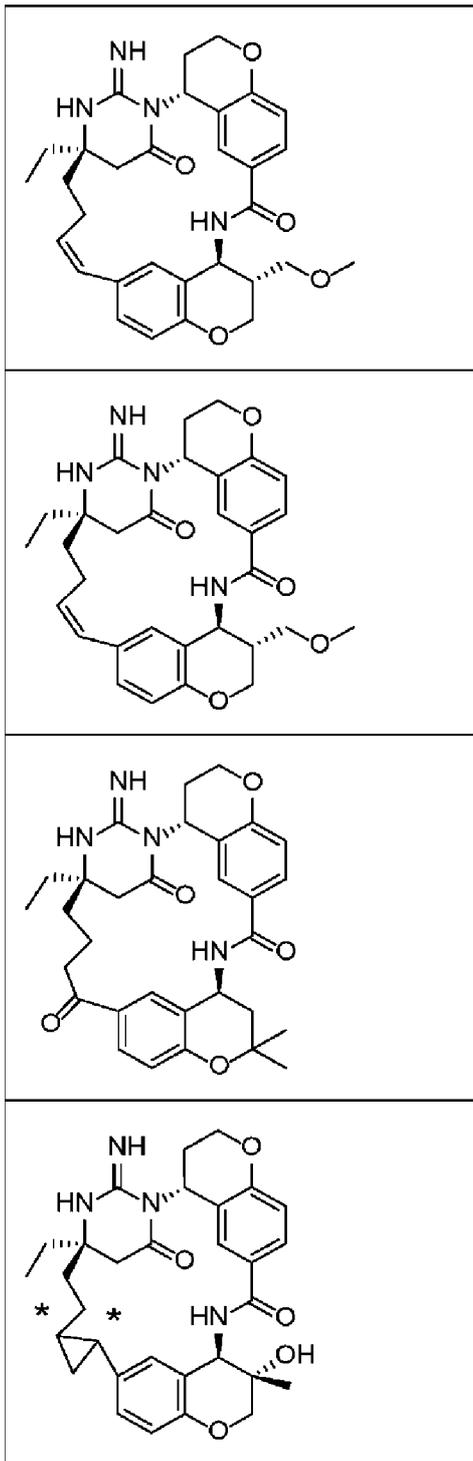


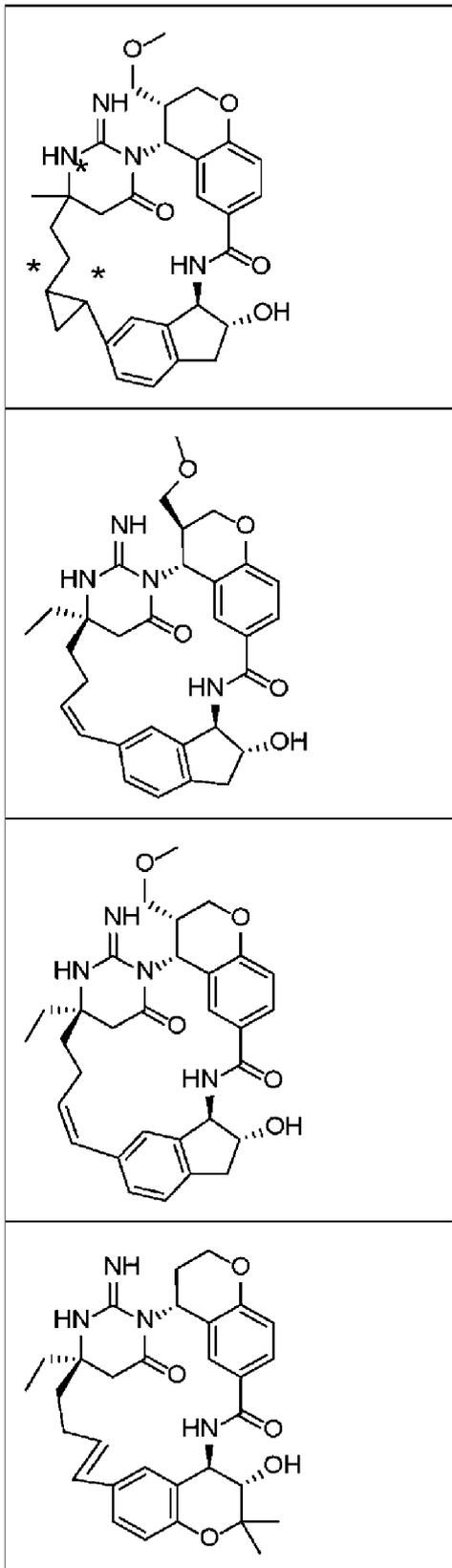


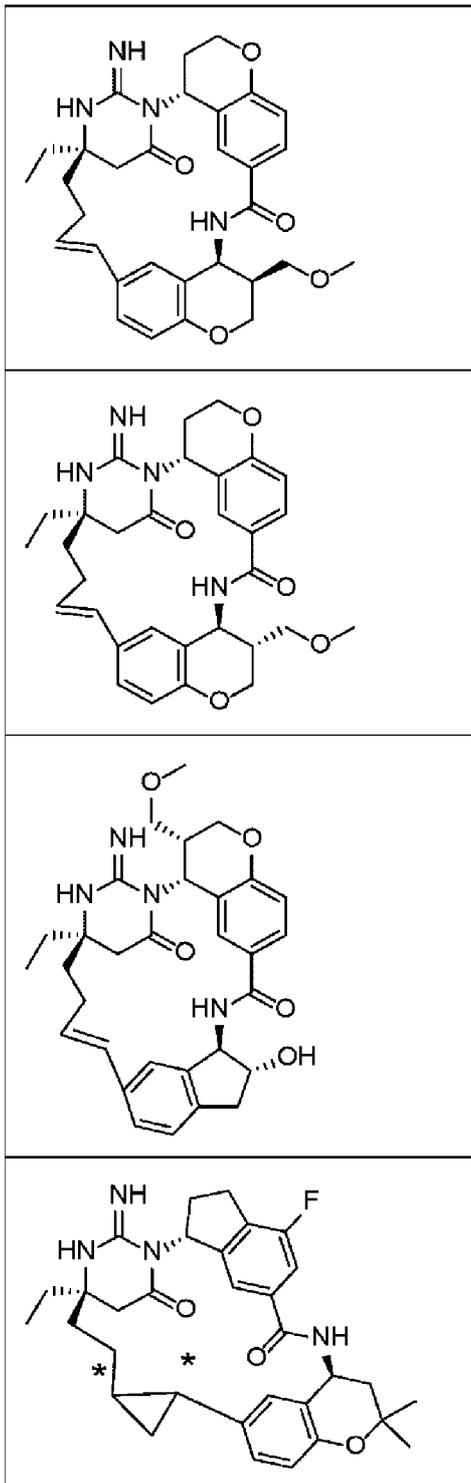


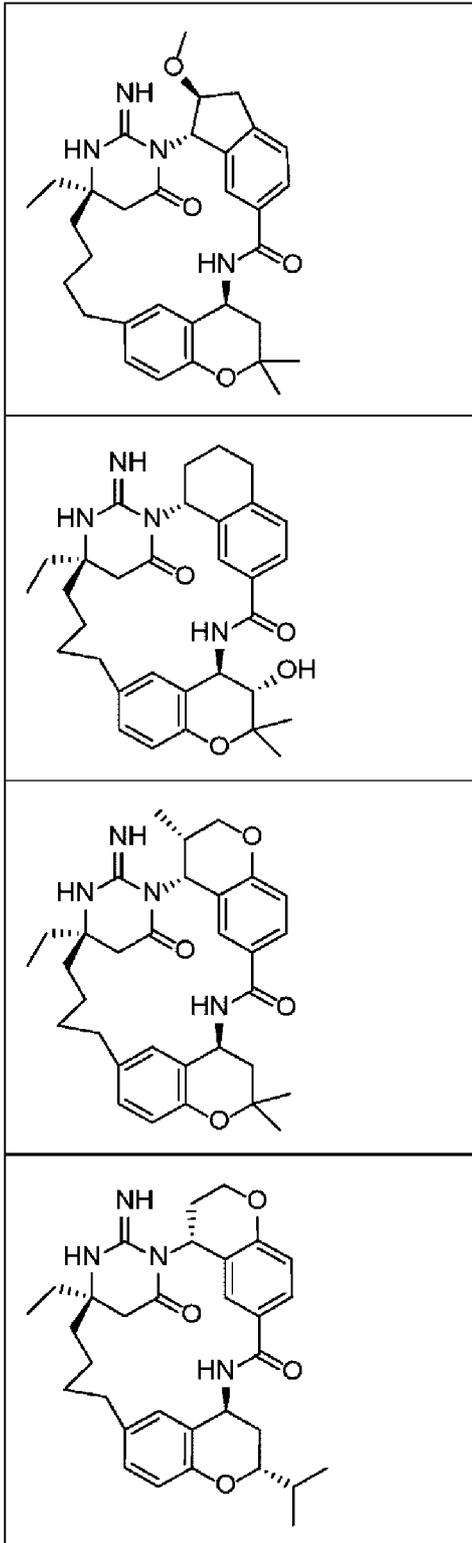


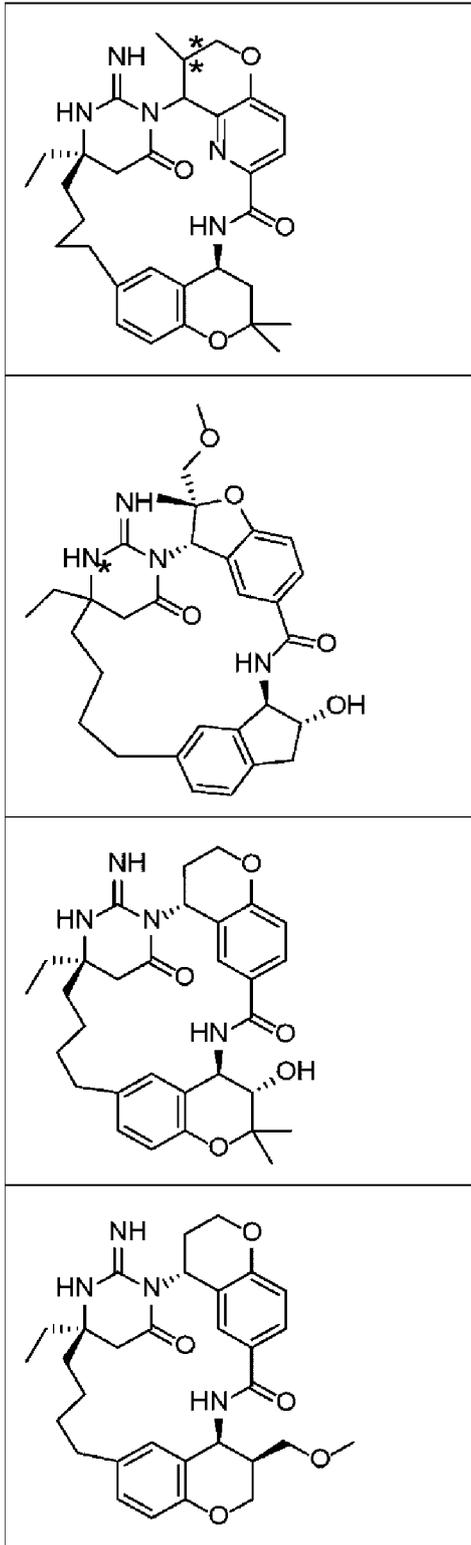


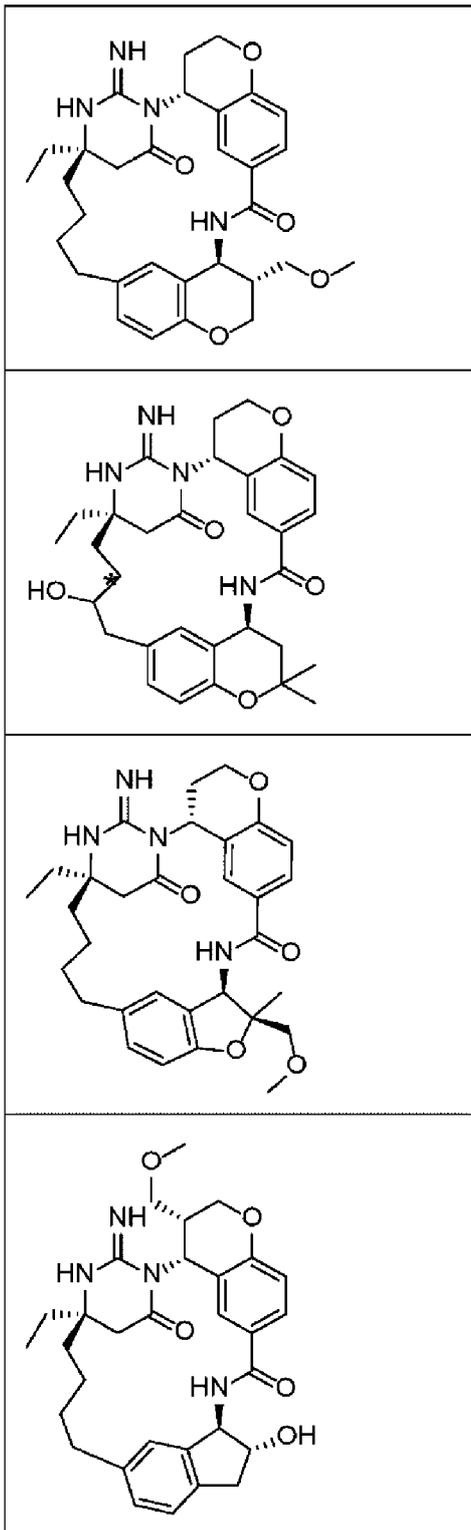


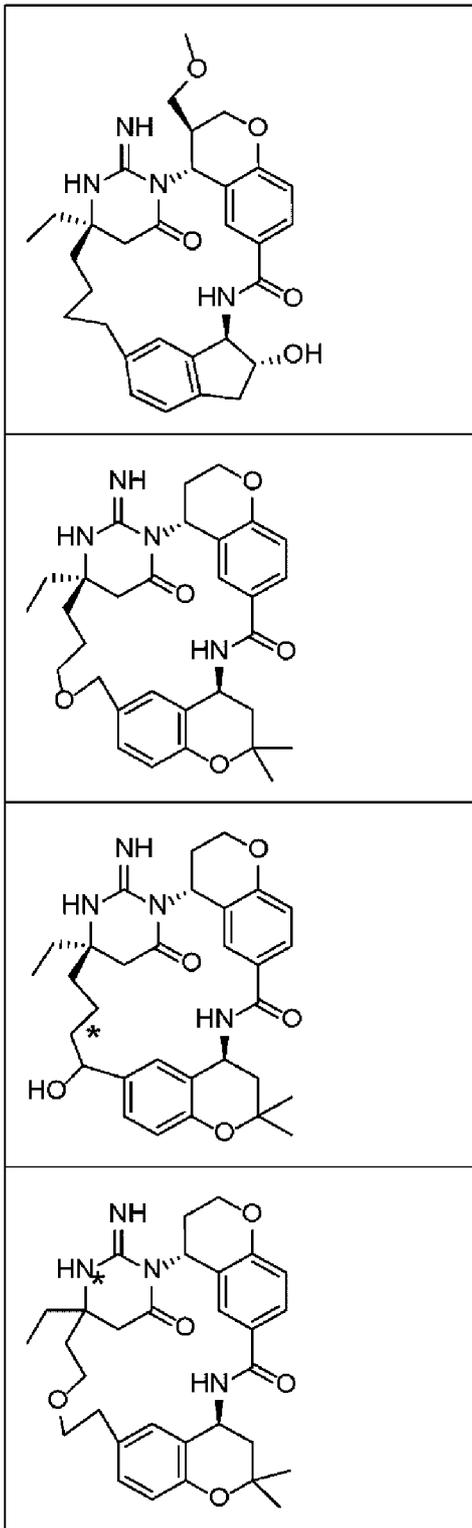


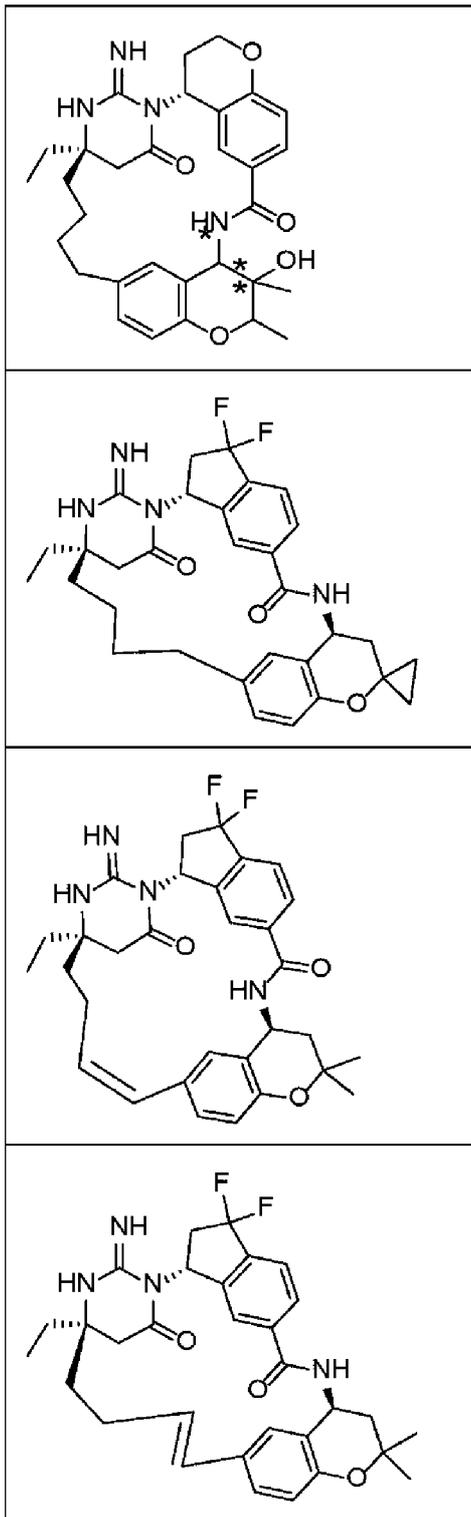


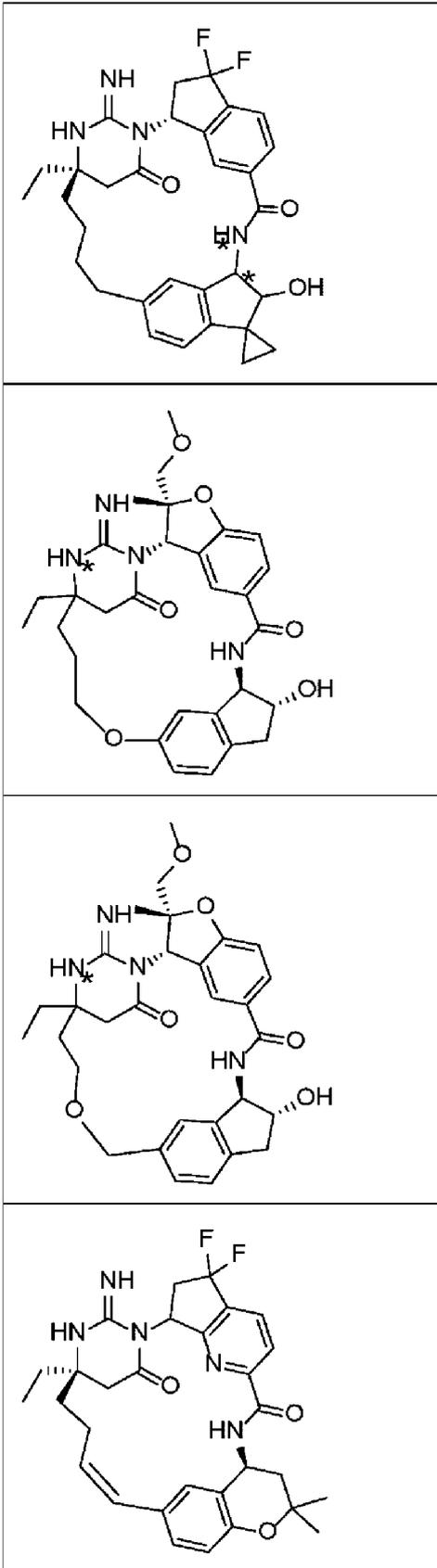


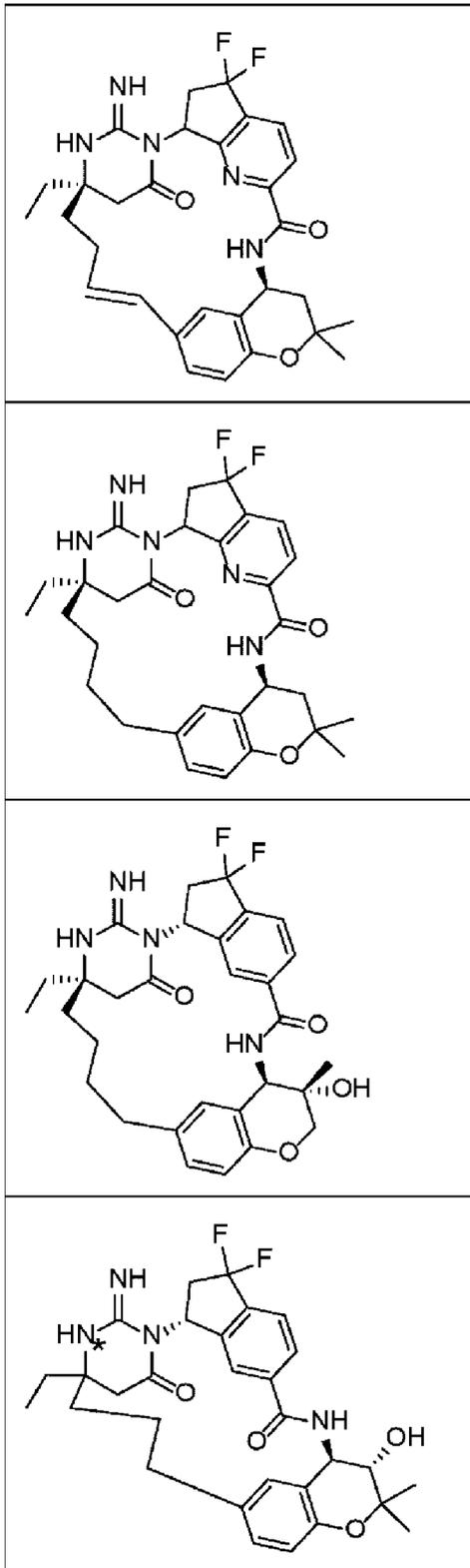


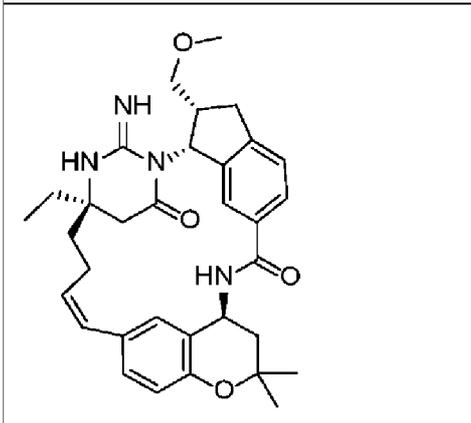
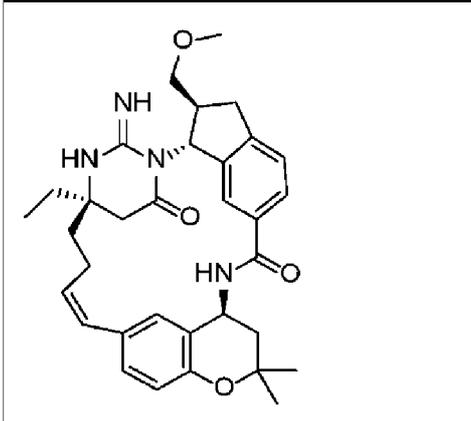
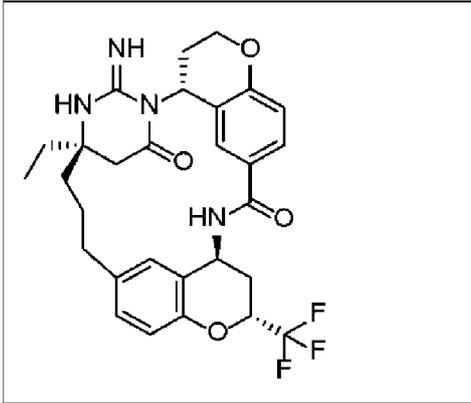
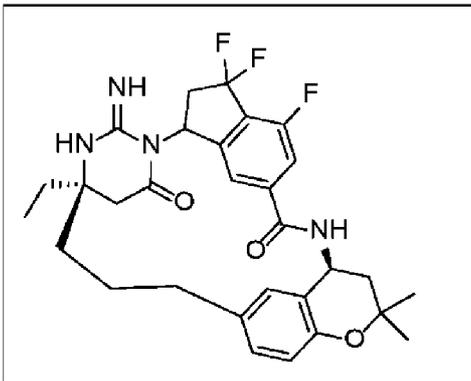


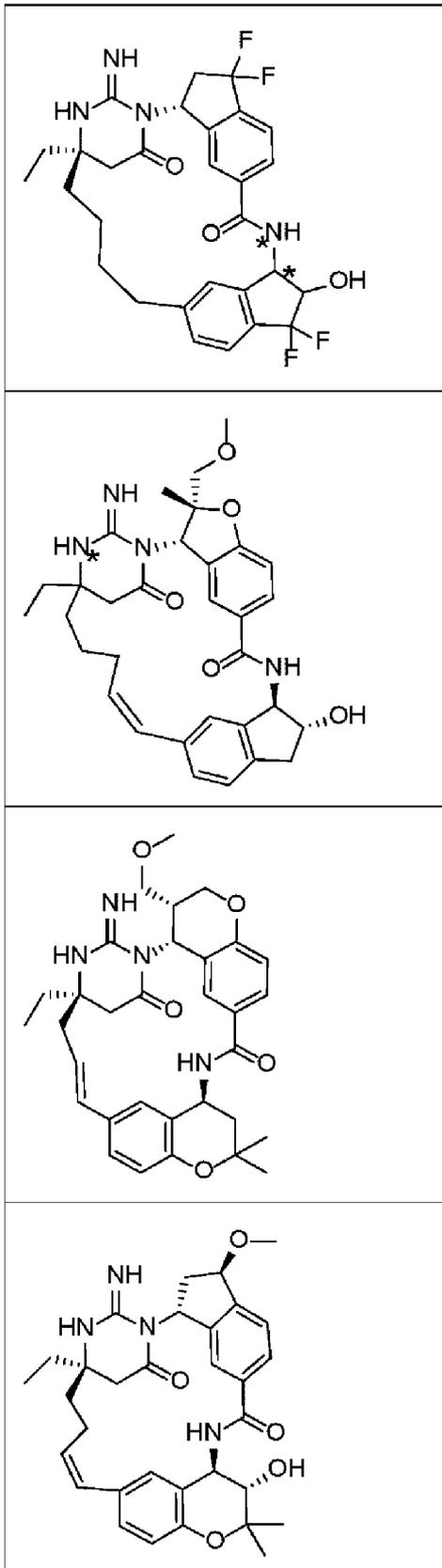


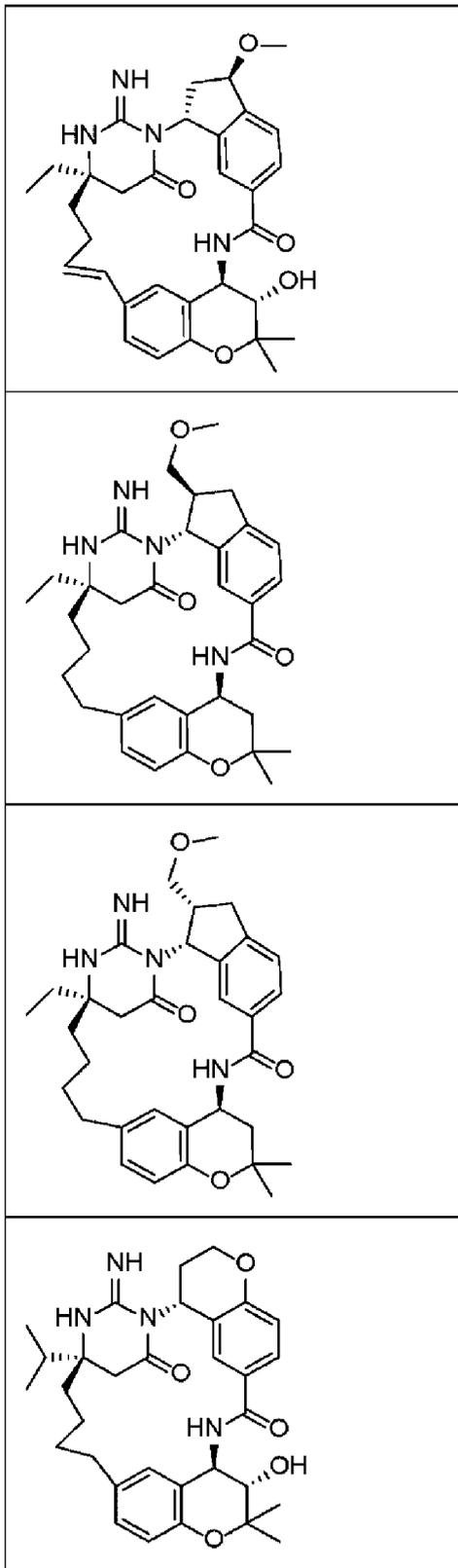


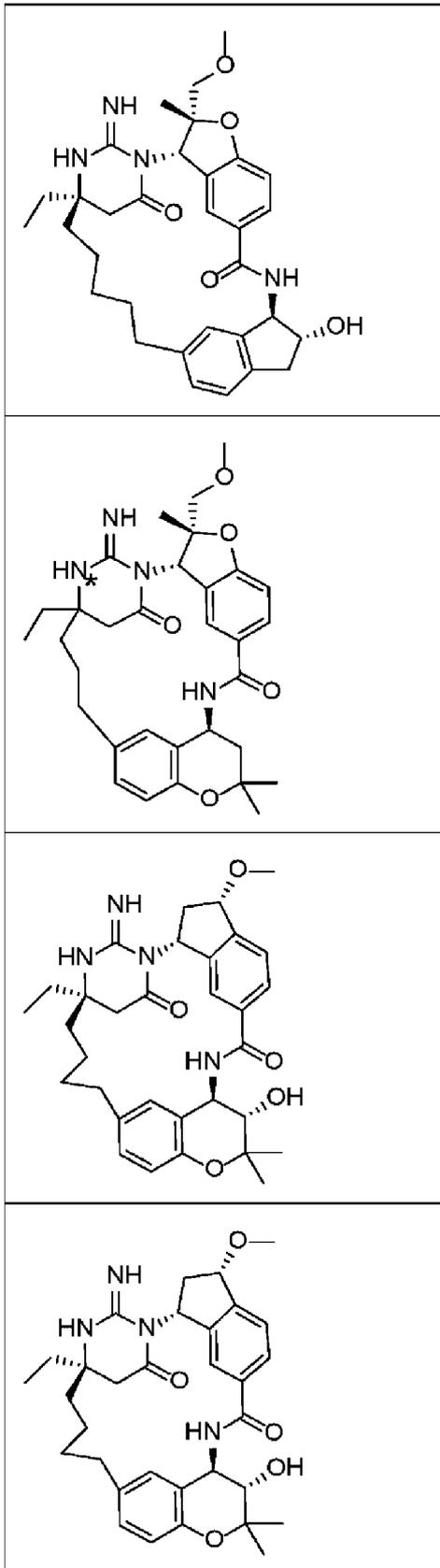


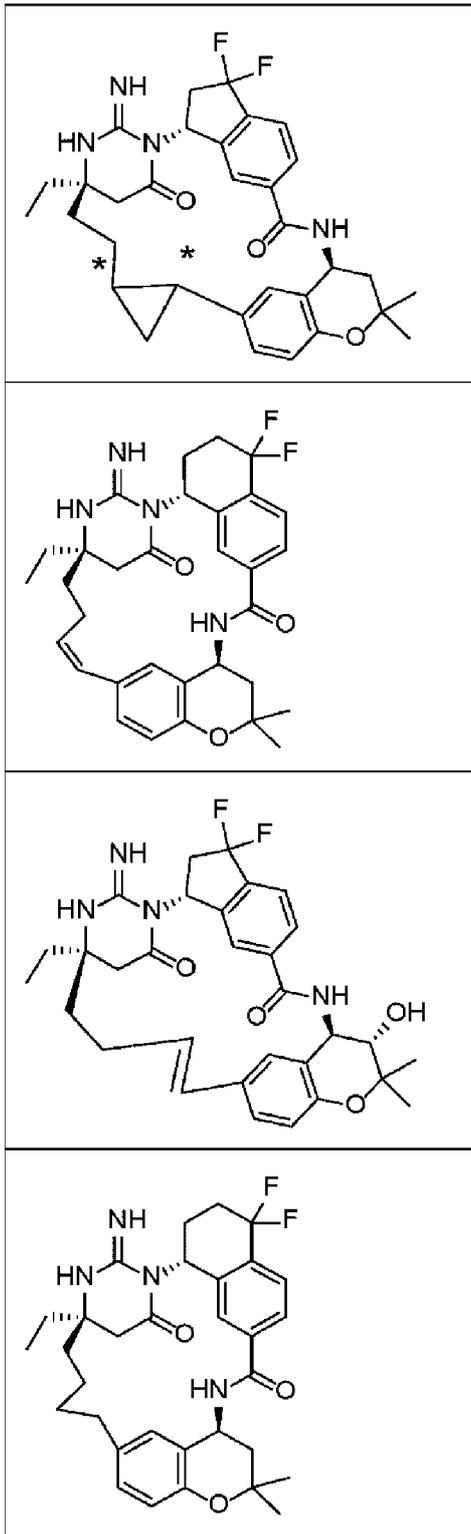


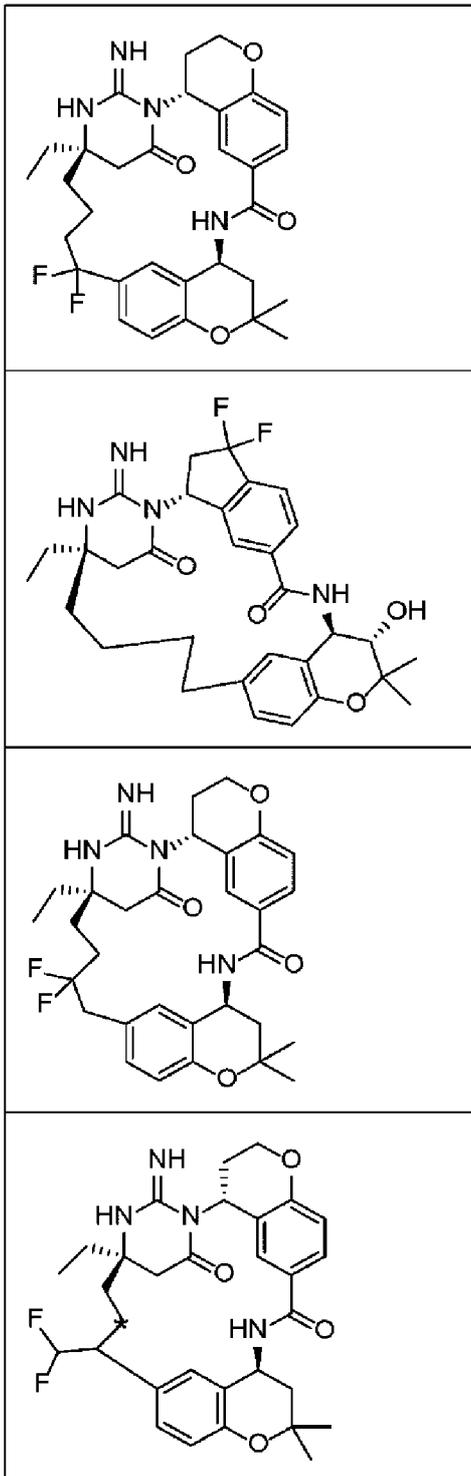


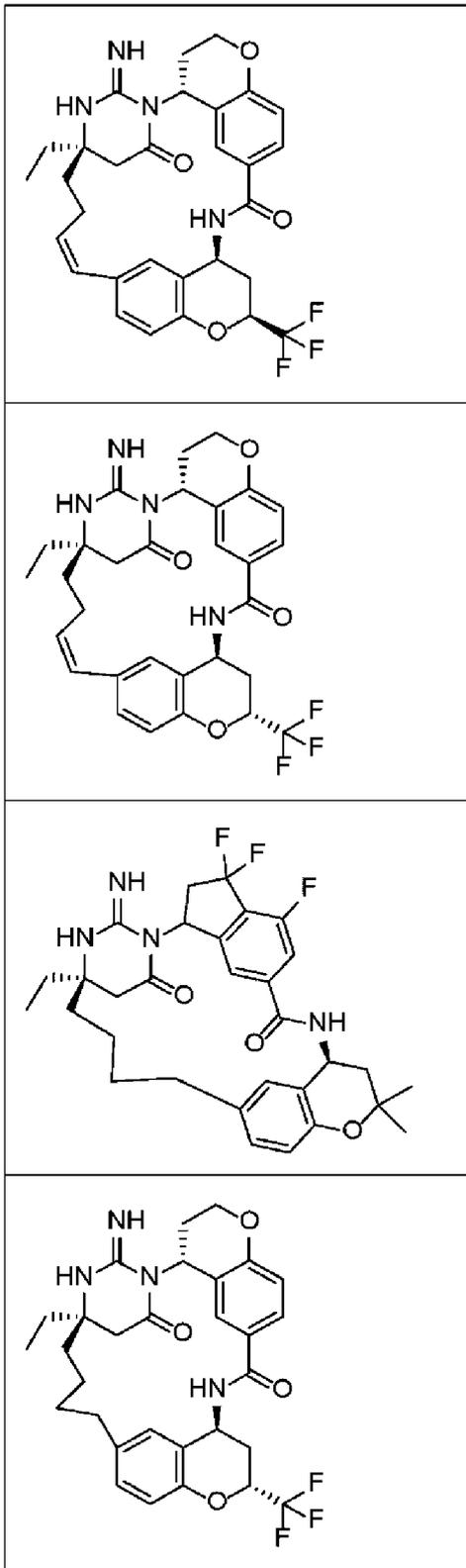


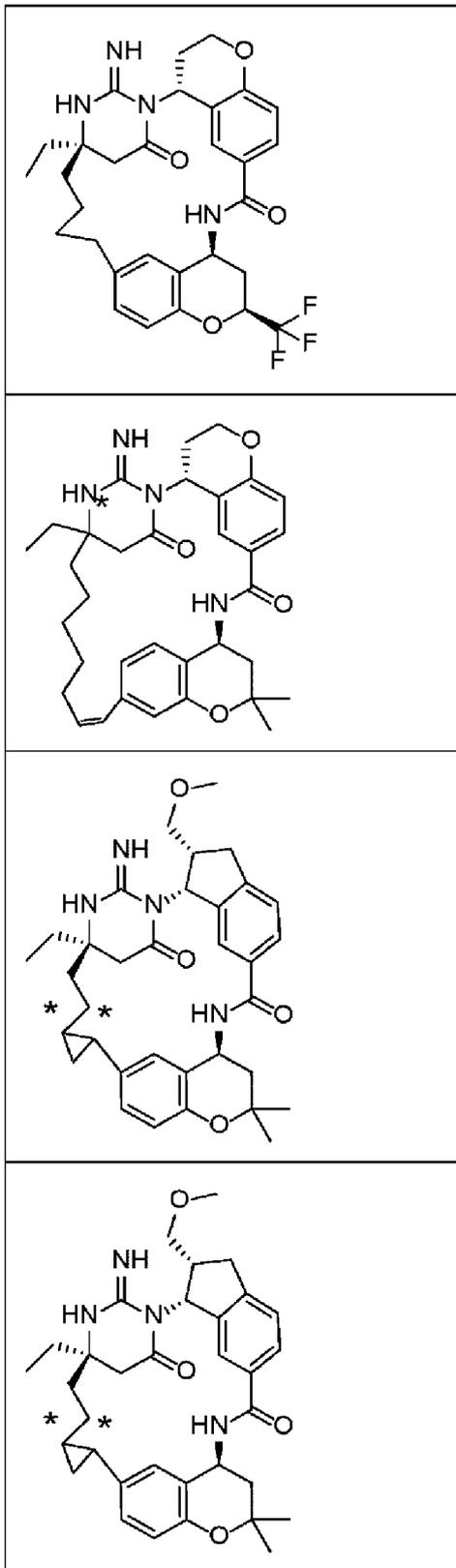


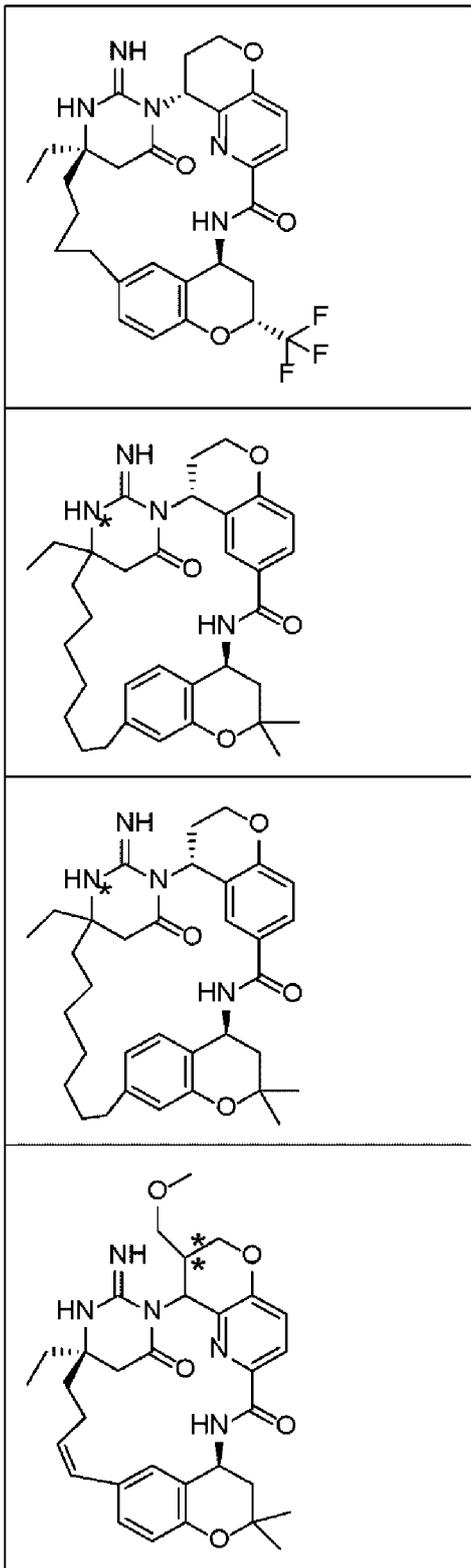


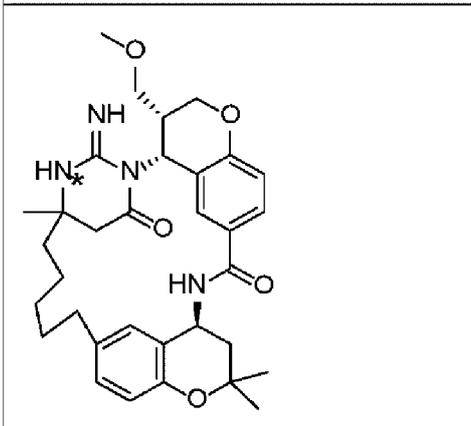
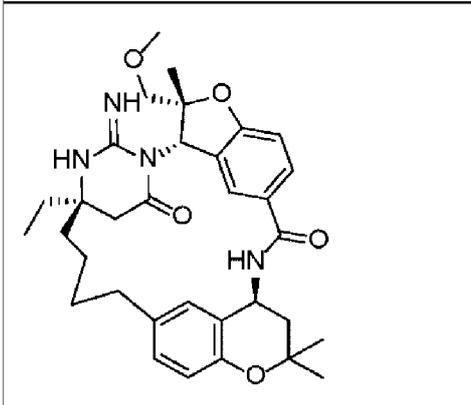
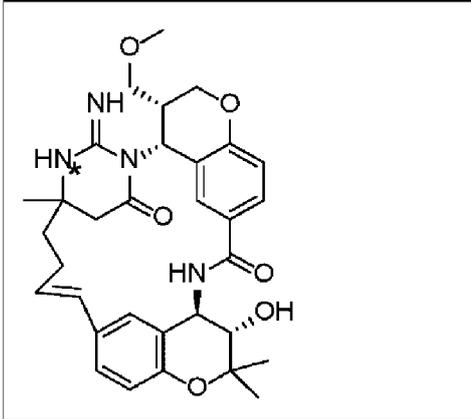
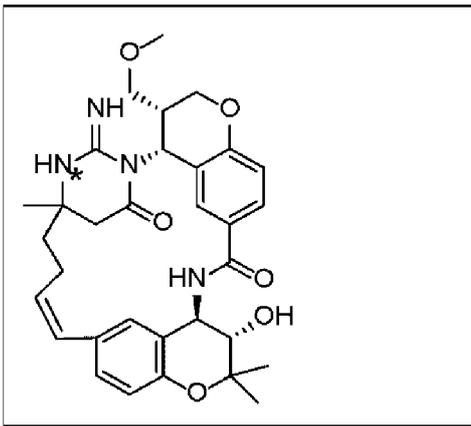


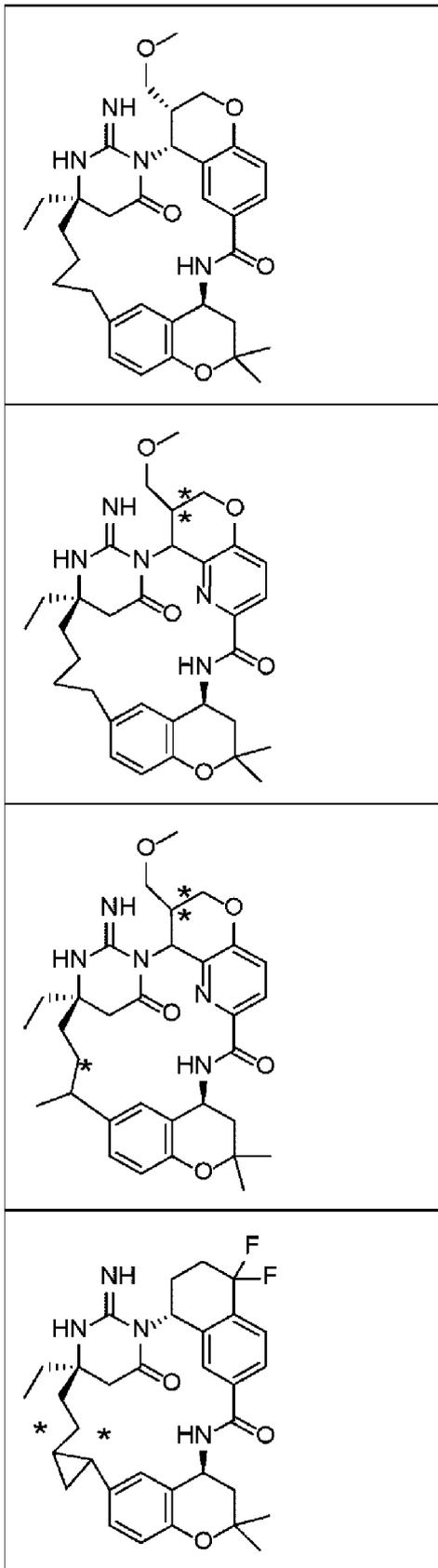


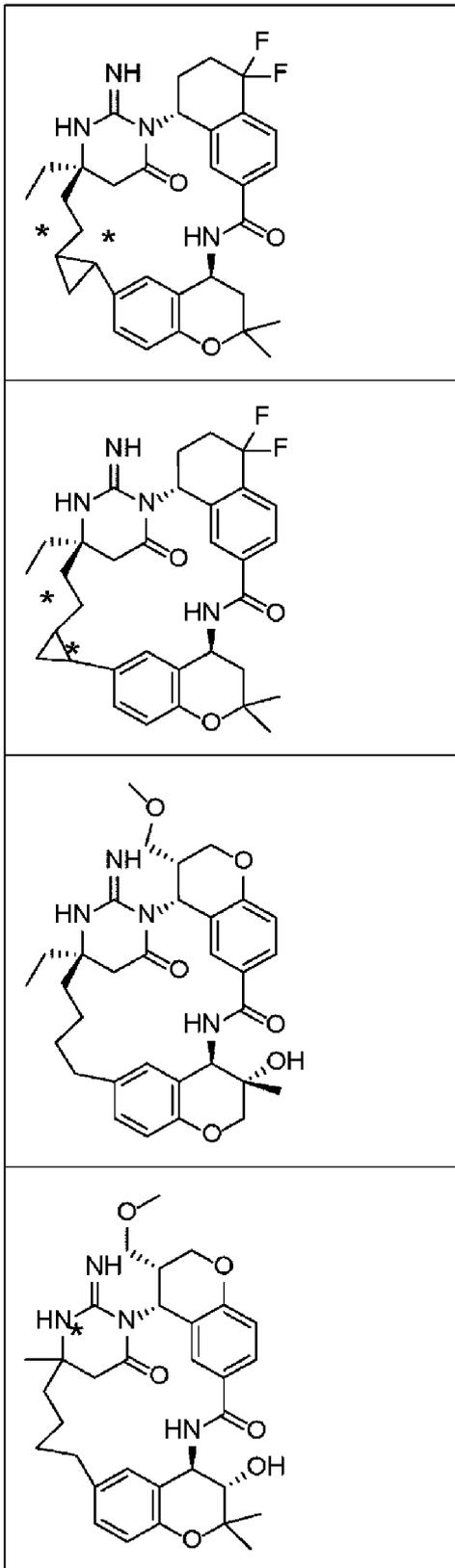


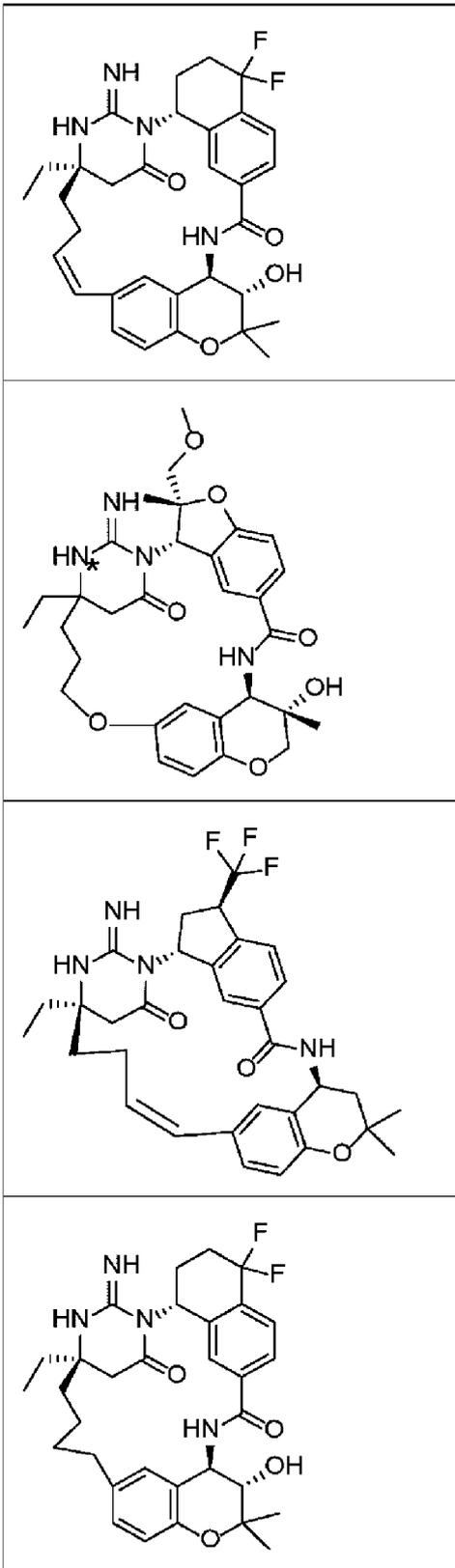


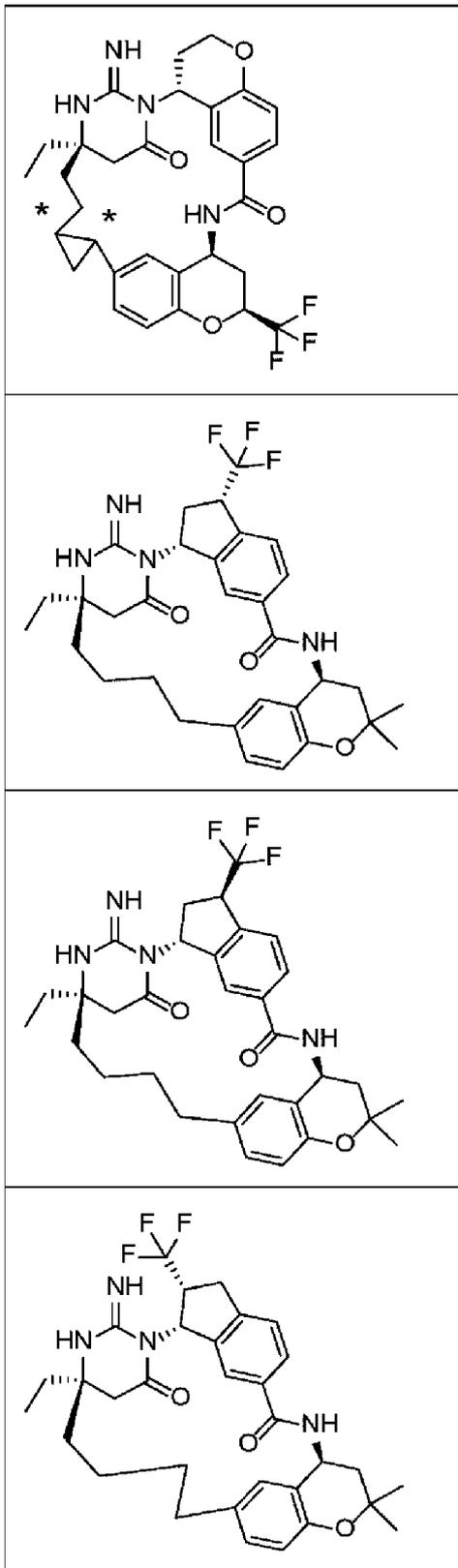


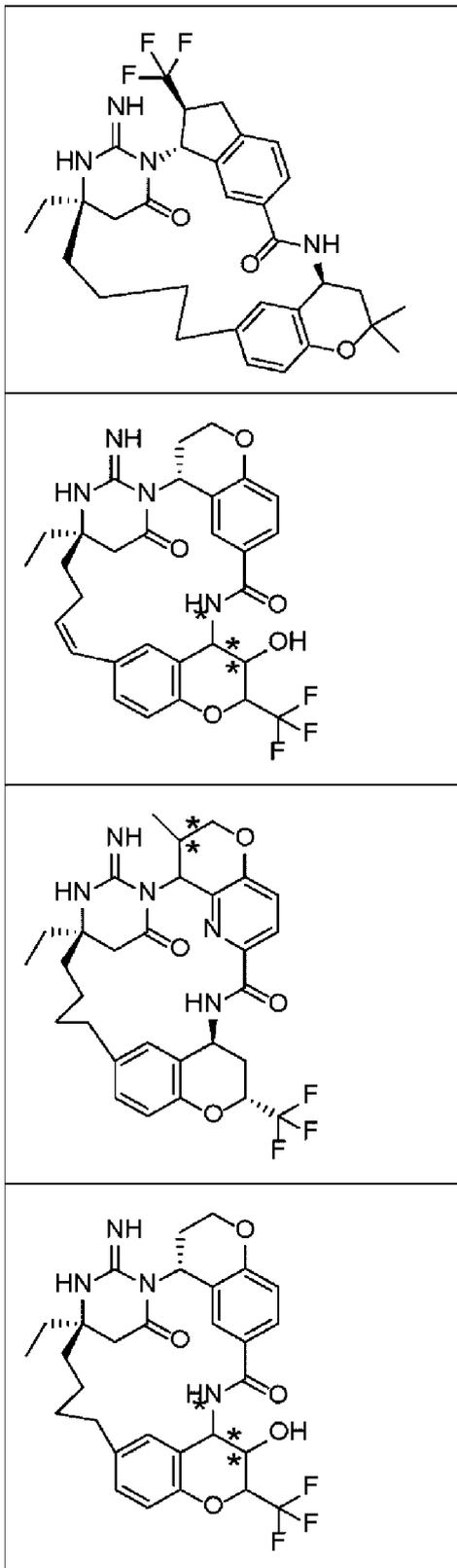


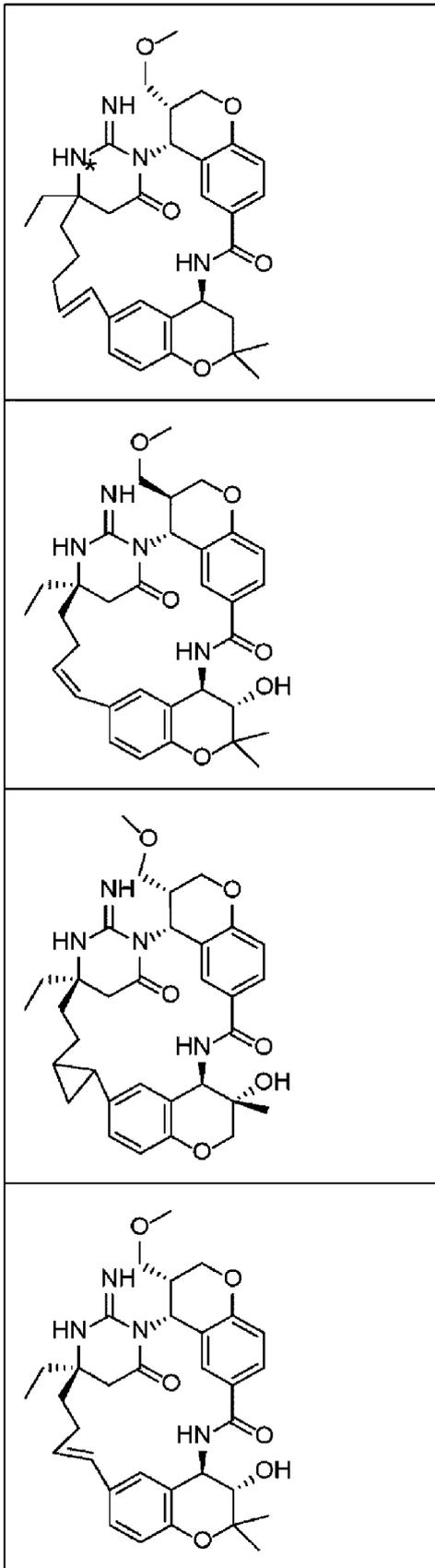


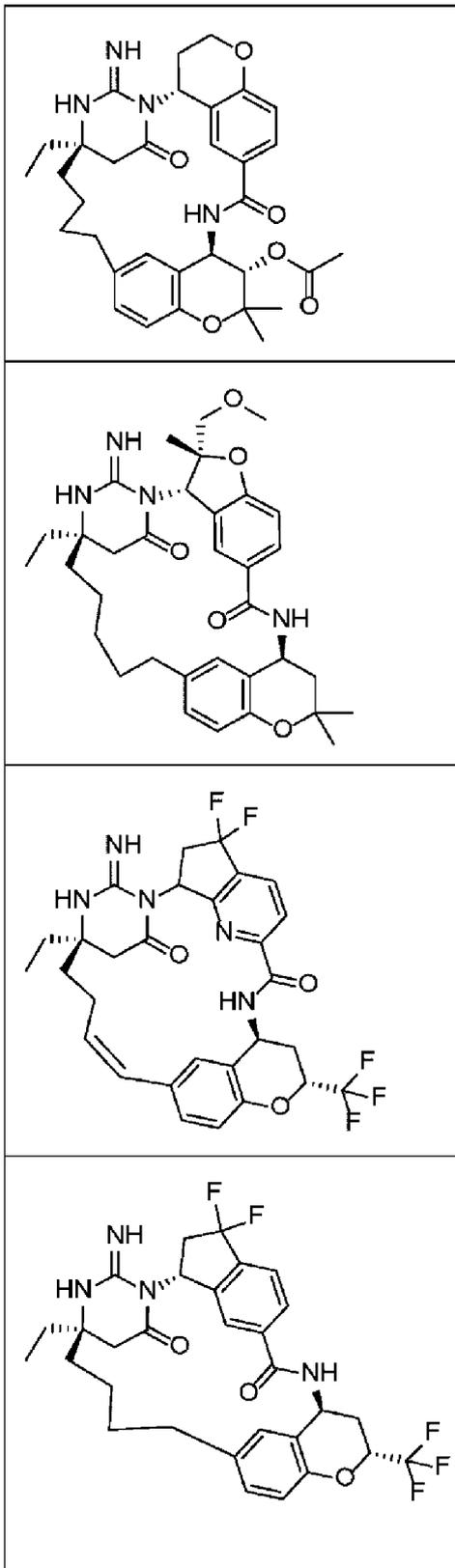


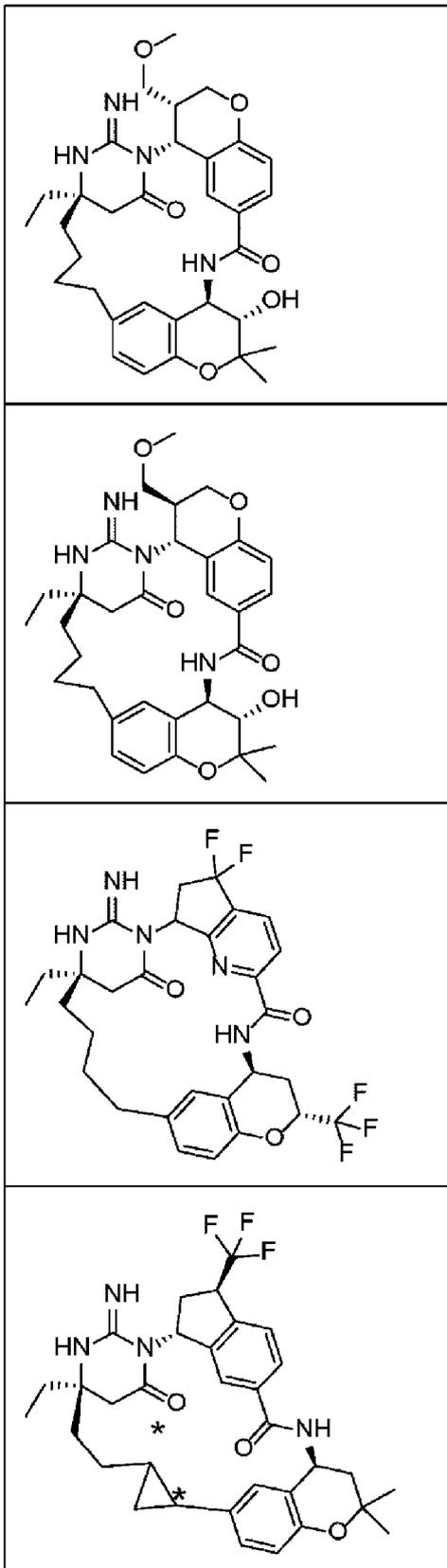


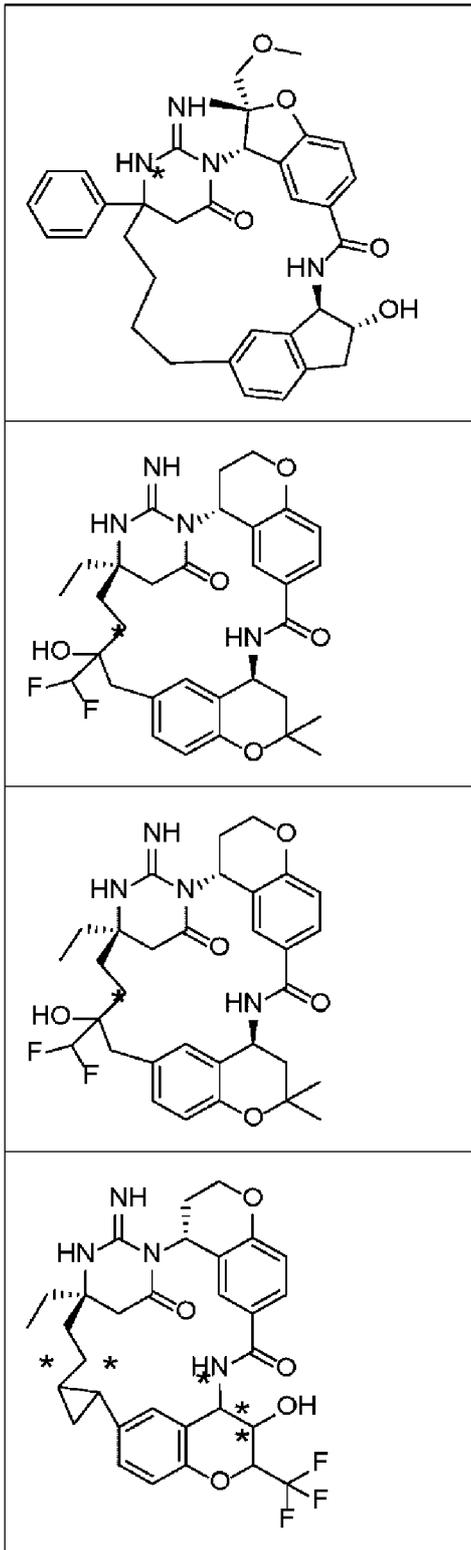


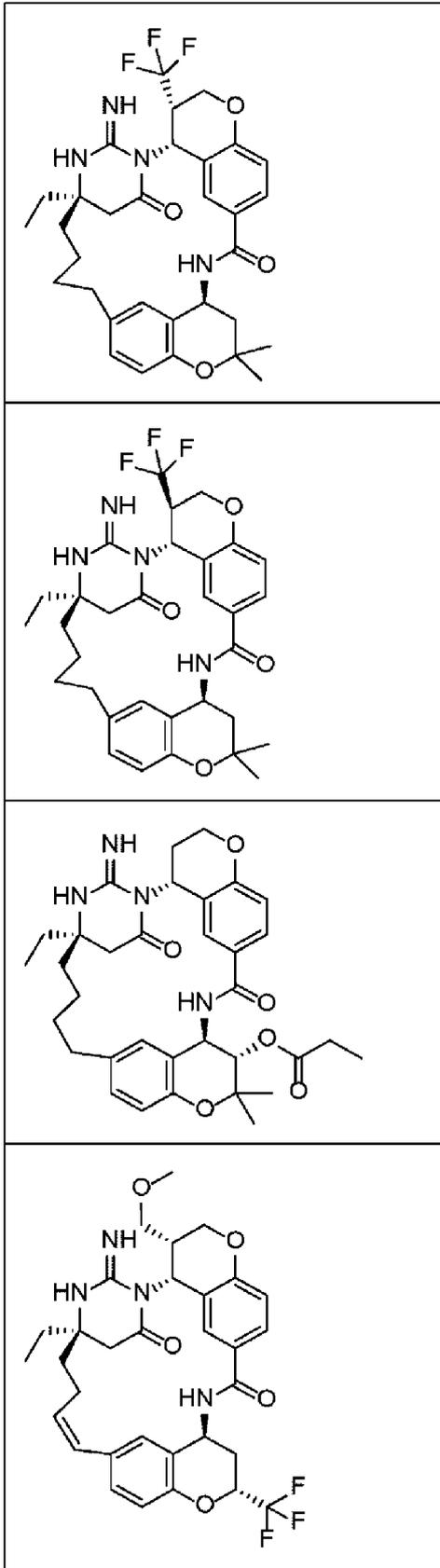


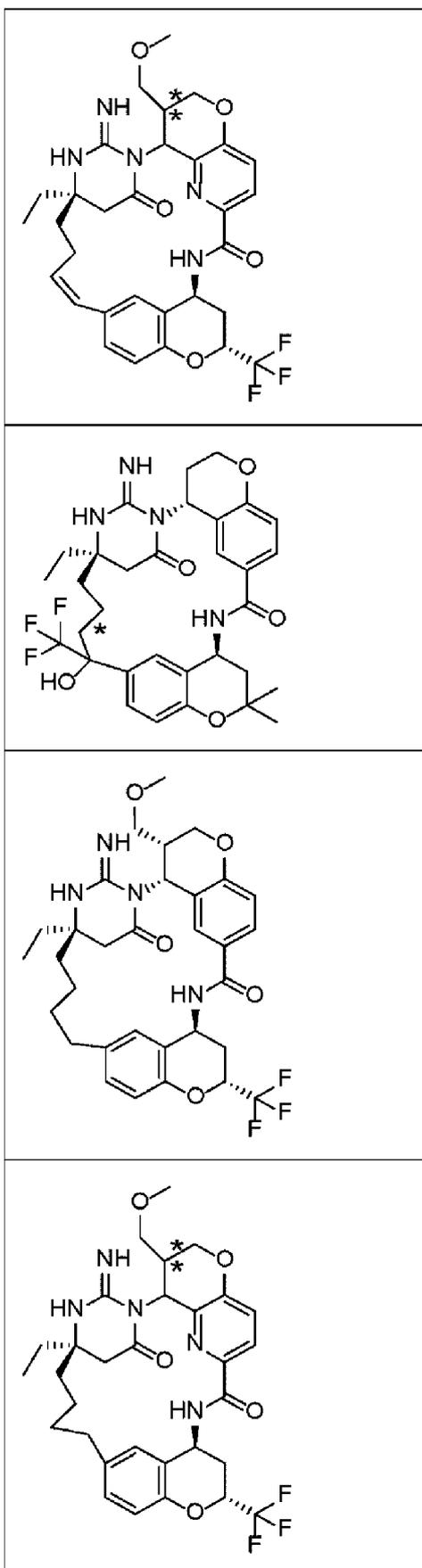


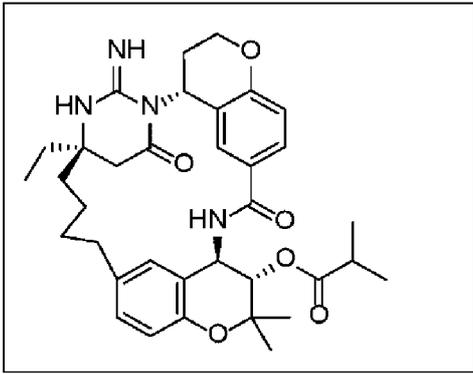






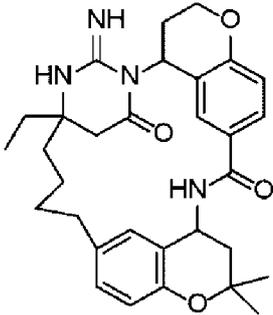






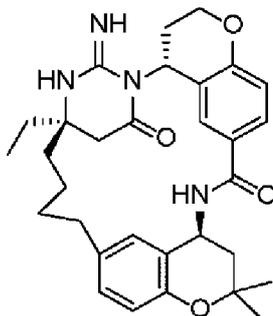
или его фармацевтически приемлемая соль.

22. Соединение, имеющее формулу



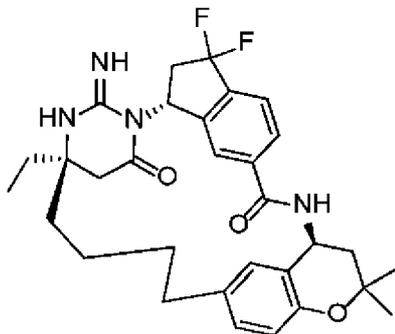
или его фармацевтически приемлемая соль.

23. Соединение, имеющее формулу



или его фармацевтически приемлемая соль.

24. Соединение, имеющее формулу:



или его фармацевтически приемлемая соль.

25. Способ лечения инфекции *Plasmodium* или лечения малярии, который включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-24 или его фармацевтически приемлемой соли.

26. Способ ингибирования плазмепсина X, который включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по

любому из пп. 1-24 или его фармацевтически приемлемой соли.

27. Способ ингибирования плазмепсина IX, который включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-24 или его фармацевтически приемлемой соли.

28. Способ двойного ингибирования плазмепсина X и плазмепсина X, который включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-24 или его фармацевтически приемлемой соли.

29. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-24 для лечения инфекции *Plasmodium* или малярии у пациента, нуждающегося в этом.

30. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-24 для ингибирования плазмепсина X у пациента, нуждающегося в этом.

31. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-24 для ингибирования плазмепсина IX у пациента, нуждающегося в этом.

32. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по п. 1 для ингибирования плазмепсина IX и плазмепсина X у пациента, нуждающегося в этом.

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

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

35. Способ лечения инфекции *Plasmodium* или лечения малярии, включающий введение соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества одного или нескольких дополнительных противомалярийных агентов.

36. Способ лечения малярии путем ингибирования плазмепсина X, IX и по меньшей мере одного другого механизма, включающий введение соединения по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества одного дополнительного противомалярийного агента, где дополнительный антималярийный агент действует через другой механизм ингибирования плазмепсина IX или плазмепсина X.