

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201990855 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.11.29

(22) Дата подачи заявки
2017.10.06

(51) Int. Cl. C07D 231/12 (2006.01)
C07D 333/34 (2006.01)
C07D 233/54 (2006.01)
C07D 239/38 (2006.01)
C07D 209/04 (2006.01)
C07D 213/16 (2006.01)
C07D 307/64 (2006.01)
A61K 31/34 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
C07C 15/04 (2006.01)

(54) 2-АМИНО-N-(АРИЛСУЛЬФИНИЛ)АЦЕТАМИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ КАК
ИНГИБИТОРЫ БАКТЕРИАЛЬНОЙ АМИНОАЦИЛ-тРНК-СИНТЕТАЗЫ

(31) 1617064.9

(32) 2016.10.07

(33) GB

(86) PCT/EP2017/075567

(87) WO 2018/065611 2018.04.12

(71) Заявитель:

ОКСФОРД ДРАГ ДИЗАЙН
ЛИМИТЕД (GB)

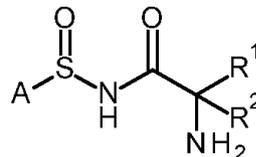
(72) Изобретатель:

Финн Пол Уильям, Чарльтон Майкл,
Эдмунд Грейс (GB), Йиргенсонс
Айгарс, Лоза Эйнарс (LV)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится, в целом, к области терапевтических соединений. Более конкретно, настоящее изобретение относится к некоторым 2-амино-N-(арилсульфинил)ацетамидным соединениям, которые, среди прочего, ингибируют (например, селективно ингибируют) бактериальную аминоксил-тРНК-синтетазу (aaRS) (например, бактериальную лейцил-тРНК-синтетазу, LeuRS). Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и к применению таких соединений и композиций, как *in vitro*, так и *in vivo*, для ингибирования (например, селективного ингибирования) бактериальной аминоксил-тРНК-синтетазы; для лечения расстройств, облегчаемых ингибированием (например, селективным ингибированием) бактериальной аминоксил-тРНК-синтетазы; для лечения бактериальных инфекций и т.д.



A1

201990855

201990855

A1

2-АМИНО-N-(АРИЛСУЛЬФИНИЛ)АЦЕТАМИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ КАК ИНГИБИТОРЫ БАКТЕРИАЛЬНОЙ АМИНОАЦИЛ-ТРНК-СИНТЕАЗЫ

РОДСТВЕННАЯ ЗАЯВКА

5

Настоящая заявка связана с заявкой на патент Великобритании номер 1617064.9, поданной 7 октября 2016 года, содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

10

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится, в целом, к области терапевтических соединений. Более конкретно, настоящее изобретение относится к некоторым 2-амино-N-(арилсульфинил)ацетамидным соединениям, которые, *среди прочего*,
15 ингибируют (например, селективно ингибируют) бактериальную аминоксил-ТРНК-синтетазу (aaRS) (например, бактериальную лейцил-ТРНК-синтетазу, LeuRS). Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и к применению таких соединений и композиций, как *in vitro*, так и *in vivo*, для ингибирования (например, селективного
20 ингибирования) бактериальной аминоксил-ТРНК-синтетазы; для лечения расстройств, облегчаемых ингибированием (например, селективным ингибированием) бактериальной аминоксил-ТРНК-синтетазы; для лечения бактериальных инфекций; и т.д.

25

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

В настоящем документе цитируется ряд публикаций для более полного описания и раскрытия настоящего изобретения, а также состояния той области техники, к которой относится изобретение. Каждый из цитируемых источников включен в
30 настоящее описание посредством ссылки в полном объеме в такой же степени, как если бы каждый отдельный цитируемый источник был специально и в отдельности указан как включенный посредством ссылки.

В тексте настоящего описания, включая следующую формулу изобретения, если из
35 контекста не следует иное, то термин «содержит» (включает) и его варианты, такие как «содержат» и «содержащий», следует понимать как включающий указанный элемент или этап, или группу элементов или этап, но не как исключаящий любой другой элемент или этап, или группу элементов или этапов.

Следует отметить, что в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают указание на множественное число, если из контекста очевидно не следует обратное. Так, например, упоминание «фармацевтического носителя» включает смеси двух или более таких носителей, и т.п.

В настоящем документе диапазоны часто выражены как от «примерно» одного конкретного значения и/или до «примерно» другого конкретного значения. При таком выражении диапазона другой вариант реализации включает от одного конкретного значения и/или до другого конкретного значения. Точно так же, если значения выражены как приближения, с использованием предшествующего слова «примерно», следует понимать, что данное конкретное значение образует другой вариант реализации.

Настоящее описание включает информацию, которая может быть полезной для понимания настоящего изобретения. Она не является признанием того, что любая информация, приведенная в настоящем документе, является известным уровнем техники или имеет отношение к заявленному изобретению, или того, что любая специально или неявно упомянутая публикация является известным уровнем техники.

Бактериальная аминокцил-тРНК-синтетаза

Широкий спектр устойчивости к используемым в настоящее время антибактериальным лекарствам стимулирует поиск новых химиотерапевтических препаратов с медленным или полностью заблокированным развитием резистентности. Это может быть достигнуто посредством направленного воздействия на функциональные бактериальные белки, мутации которых приводят к снижению бактериальной приспособляемости.

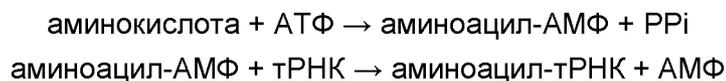
Бактериальные ферменты, называемые аминокцил-тРНК-синтетазами (aaRS), являются признанными молекулярными мишенями для разработки лекарств. См., например, Gadakh *et al.*, 2012; Vondenhoff *et al.*, 2011; и Pham *et al.*, 2014.

Семейство ферментов аминокцил-тРНК-синтетазы (aaRS) катализирует присоединение белковоподобных аминокислот к их когнатной тРНК. Продукт аминокцил-тРНК участвует в трансляции информационной РНК в белок на рибосоме. Ниже представлен механизм действия aaRS: она связывает АТФ и соответствующую аминокислоту и образует промежуточный аминокцил-аденилат, высвобождая неорганический пирофосфат (PPi). Комплекс аденилат-aaRS

связывает соответствующую молекулу тРНК, и аминокислота переносится от аминоацил-АМФ к 2'- или 3'-ОН последнего нуклеотида тРНК на 3'-конце.

Данный механизм можно обобщить в следующей последовательности реакций:

5



10

Известны два класса аминоацил-тРНК-синтетаз (aaRS): «класс I» (с двумя высококонсервативными мотивами последовательности, который аминоацилирует 2'-ОН концевой аденозинового нуклеотида в тРНК) и «класс II» (с тремя высококонсервативными мотивами последовательности, который аминоацилирует 3'-ОН концевой аденозина в тРНК). К известным аминоацил-тРНК-синтетазам относятся: аланил-тРНК-синтетаза; аргинил-тРНК-синтетаза; аспартил-тРНК-синтетаза; глутамил-тРНК-синтетаза; глицил-тРНК-синтетаза; гистидил-тРНК-синтетаза; изолейцил-тРНК-синтетаза; лейцил-тРНК-синтетаза; лизил-тРНК-синтетаза; метионил-тРНК-синтетаза; фенилаланил-тРНК-синтетаза; серил-тРНК-синтетаза; треонил-тРНК-синтетаза; триптофанил-тРНК-синтетаза; тирозил-тРНК-синтетаза; и валил-тРНК-синтетаза.

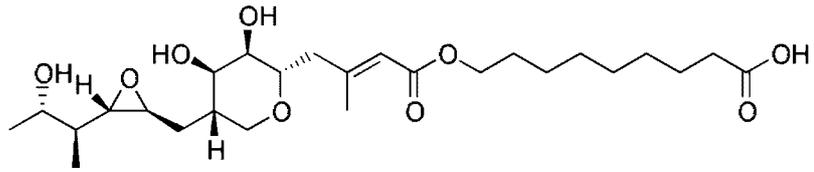
20

Бактериальные аминоацил-тРНК-синтетазы (aaRS) имеют несколько особенностей, которые делают их перспективными антибактериальными терапевтическими мишенями широкого спектра; они необходимы для жизнеспособности, встречаются во всех бактериальных патогенах и во многих случаях существенно структурно отличаются от их эукариотических аналогов, что обеспечивает возможность селективного нацеливания (см., например, Hurdle *et al.*, 2005; Ochsner *et al.*, 2007). Кроме того, существуют химические и клинические доказательства того, что указанные ферменты являются ценными мишенями для антибактериальной химиотерапии.

30

Однако несмотря на потенциальную перспективу данного семейства мишеней, в настоящее время для сдерживания бактериальной инфекции одобрен только один ингибитор aaRS с относительно ограниченным спектром показаний. В частности, мупироцин (также известный как бактробан и центани; представлен ниже) является ингибитором изолейцил-тРНК-синтетазы, который одобрен для применения в качестве местного агента для назальной деколонизации *Staphylococcus aureus* и для лечения поверхностной кожной инфекции (см., например, Laupland *et al.*, 2003).

35



Разработано несколько ингибиторов других бактериальных тРНК-синтетаз; однако до сих пор ни один из них не одобрен для применения в медицине.

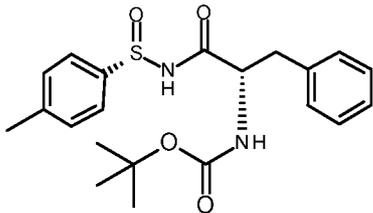
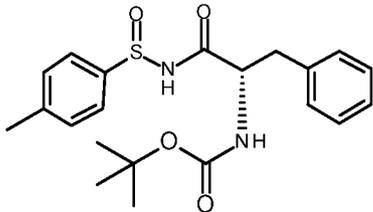
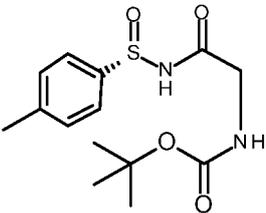
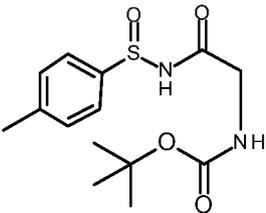
5

Авторами настоящего изобретения идентифицирован новый класс низкомолекулярных ингибиторов бактериальной аминоксил-тРНК-синтетазы (в частности, бактериальной лейцил-тРНК-синтетазы), подходящих для лечения ряда патологических состояний, включая бактериальные инфекции.

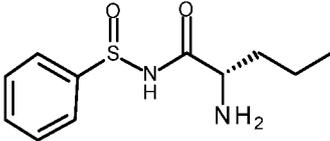
10

Известные соединения

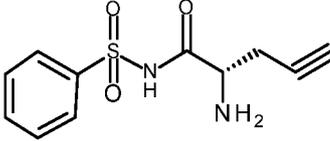
Во всей видимости, следующие соединения являются известными (см., например, 5 Savile *et al.*, 2005).

Код	Структура	Регистрационный №
P01		847980-66-9
P02		847980-39-6
P03		847980-65-8
P04		847980-38-5

В публикации Cottrell *et al.*, 2005, описано следующее соединение (см., например, 10 схему 19 на стр. 87 указанного документа) в качестве химического промежуточного соединения, используемого для синтеза некоторых ингибиторов серинпротеазы.

Код	Структура	Регистрационный №
P05		

В публикации Duron *et al.*, 2014, описано следующее соединение (см., например, соединение 31 в примере 8 на стр. 75 указанного документа) (сульфоное соединение, не сульфиновое соединение) в качестве химического промежуточного соединения, используемого для синтеза некоторых ингибиторов цистатионин- γ -гамма-лиазы (CSE).

Код	Структура	Регистрационный №
P06		

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Один аспект настоящего изобретения относится к некоторым 2-амино-N-(арилсульфинил)ацетамидным соединениям (называемым в настоящем документе соединениями ANASA), описанным в настоящем документе.

5

Другой аспект настоящего изобретения относится к композиции (например, фармацевтической композиции), содержащей соединение ANASA, описанное в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

10

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения композиции (например, фармацевтической композиции), включающему этап смешивания соединения ANASA, описанного в настоящем документе, и фармацевтически приемлемого носителя или разбавителя.

15

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу ингибирования (например, селективного ингибирования) бактериальной аминоксил-тРНК-синтетазы (aaRS) (например, бактериальной лейцил-тРНК-синтетазы, LeuRS, и т.д.), *in vitro* или *in vivo*, включающему приведение в контакт указанной синтетазы с эффективным количеством соединения ANASA, описанного в настоящем документе.

20

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу ингибирования (например, селективного ингибирования) функции бактериальной аминоксил-тРНК-синтетазы (aaRS) (например, бактериальной лейцил-тРНК-синтетазы, LeuRS, и т.д.), в клетке (например, в бактериальной клетке), *in vitro* или *in vivo*, включающему приведение в контакт указанной клетки с эффективным количеством соединения ANASA, описанного в настоящем документе.

25

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению ANASA, описанному в настоящем документе, для применения в способе лечения человека или животного путем терапии, например, для применения в способе лечения расстройства (например, заболевания), описанного в настоящем документе.

30

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения ANASA, описанного в настоящем документе, в изготовлении лекарственного средства, например, для применения в способе лечения, например, для применения в способе лечения нарушения (например, заболевания), описанного в настоящем документе.

35

40

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения, например, к способу лечения нарушения (например, заболевания), описанного в настоящем документе, включающему введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения ANASA, описанного в
5 настоящем документе, предпочтительно в форме фармацевтической композиции.

В одном варианте реализации лечение представляет собой лечение нарушения у человека или животного, облегчаемого ингибированием (например, селективным ингибированием) бактериальной аминоксил-тРНК-синтетазы (aaRS) (например,
10 бактериальной лейцил-тРНК-синтетазы, LeuRS).

В одном варианте реализации лечение представляет собой лечение бактериальной инфекции.

15 Другой аспект настоящего изобретения относится к набору, содержащему (a) соединение ANASA, описанное в настоящем документе, предпочтительно представленное в виде фармацевтической композиции и в подходящем контейнере и/или с подходящей упаковкой; и (b) инструкции по применению, например, письменные инструкции, касающиеся введения соединения.

20

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению ANASA, которое *может быть получено* способом синтеза, описанным в настоящем документе, или способом, включающим способ синтеза, описанный в настоящем документе.

25 Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению ANASA, которое *получено* способом синтеза, описанным в настоящем документе, или способом, включающим способ синтеза, описанный в настоящем документе.

30 Другой аспект настоящего изобретения относится к новым промежуточным соединениям, описанным в настоящем документе, которые подходят для применения в способах синтеза, описанных в настоящем документе.

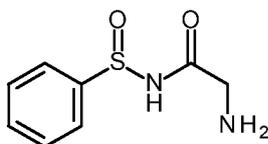
35 Другой аспект настоящего изобретения относится к применению таких новых промежуточных соединений, описанных в настоящем документе, в способах синтеза, описанных в настоящем документе.

40 Специалистам в данной области техники понятно, что признаки и предпочтительные варианты реализации одного аспекта настоящего изобретения относятся также к другим аспектам изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соединения

- 5 Один аспект настоящего изобретения относится к некоторым соединениям, которые могут быть для удобства описаны как 2-амино-*N*-(арилсульфинил)ацетамидные соединения. Одним простым примером таких соединений является 2-амино-*N*-(бензолсульфинил)ацетамид, представленный ниже.



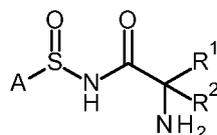
10

- Указанные соединения характеризуются связью $-S(=O)-NH-C(=O)-C(NH_2)-$ с арильной группой (упоминаемой в настоящем документе как -A), присоединенной к атому серы (крайнему слева), и двумя группами (упоминаемыми в настоящем документе как $-R^1$ и $-R^2$), присоединенными к альфа-атому углерода (крайнему справа).

15

- Так, один аспект настоящего изобретения относится к соединениям следующей формулы, а также к их фармацевтически приемлемым солям, гидратам и сольватам, где -A, $-R^1$ и $-R^2$ являются соответствующим приведенным в настоящем документе определениям (для удобства, совокупно называемым в настоящем документе как «2-амино-*N*-(арилсульфинил)ацетамидные соединения» или «соединения ANASA»):

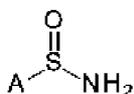
20



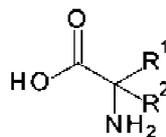
25

- Левую группу, $A-S(=O)-NH-$, можно для удобства рассматривать как арилсульфинамидный фрагмент. Правую группу, $-C(=O)-CR^1R^2-NH_2$, можно для удобства рассматривать как остаток альфа-аминокислоты.

30



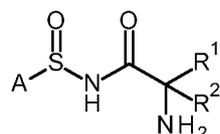
арилсульфинамид



альфа-аминокислота

Некоторые варианты реализации настоящего изобретения включают следующие:

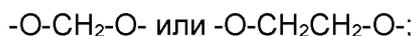
- (1) Соединение, выбранное из соединений следующей формулы и их фармацевтически приемлемых солей, гидратов и сольватов:



где:

- A независимо представляет собой -A^C или -A^H;
- 10 -A^C независимо представляет собой фенил или нафтил и необязательно замещен одним или более заместителями -R^X;
- A^H независимо представляет собой C₅₋₁₂ гетероарил и необязательно замещен одним или более заместителями -R^X;
- каждый -R^X независимо выбран из:
- 15 -R^{XX}, -R^{XXU}, -R^{XXV}, -R^{XXH},
- F, -Cl, -Br, -I,
- OH, -OR^{XX},
- L^{XX}-OH, -L^{XX}-OR^{XX},
- CF₃, -OCF₃,
- 20 -NH₂, -NHR^{XX}, -NR^{XX}₂, -R^{XM},
- L^{XX}-NH₂, -L^{XX}-NHR^{XX}, -L^{XX}-NR^{XX}₂, -L^{XX}-R^{XM},
- C(=O)OH, -C(=O)OR^{XX}, -OC(=O)R^{XX},
- C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{XX}, -C(=O)NR^{XX}₂, -C(=O)R^{XM},
- NHC(=O)R^{XX}, -NR^{XN}C(=O)R^{XX},
- 25 -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{XX}, -NHC(=O)NR^{XX}₂, -NHC(=O)R^{XM},
- NR^{XN}C(=O)NH₂, -NR^{XN}C(=O)NHR^{XX}, -NR^{XN}C(=O)NR^{XX}₂, -NR^{XN}C(=O)R^{XM},
- NHC(=O)OR^{XX}, -NR^{XN}C(=O)OR^{XX},
- OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{XX}, -OC(=O)NR^{XX}₂, -OC(=O)R^{XM},
- NHC(=NH)NH₂,
- 30 -C(=O)R^{XX},
- S(=O)NH₂, -S(=O)NHR^{XX}, -S(=O)NR^{XX}₂, -S(=O)R^{XM},
- S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{XX}, -S(=O)₂NR^{XX}₂, -S(=O)₂R^{XM},
- NHS(=O)R^{XX}, -NR^{XNS}(=O)R^{XX},
- NHS(=O)₂R^{XX}, -NR^{XNS}(=O)₂R^{XX},
- 35 -S(=O)R^{XX}, -S(=O)₂R^{XX},
- SH, -SR^{XX}, -CN и -NO₂;

и, дополнительно, две соседние группы $-R^X$, если присутствуют, вместе могут образовывать:



5 где:

каждый $-L^{XX}$ представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C_{1-4} алкилен;

каждый $-R^{XX}$ независимо представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C_{1-4} алкил, фенил или бензил;

каждый $-R^{XXU}$ независимо представляет собой линейный или разветвленный C_{2-4} алкенил;

каждый $-R^{XXV}$ независимо представляет собой линейный или разветвленный C_{2-4} алкинил;

каждый $-R^{XXH}$ представляет собой C_{5-10} гетероарил и необязательно замещен одной или более группами $-R^{XMM}$;

каждый $-R^{XN}$ представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C_{1-4} алкил;

каждый $-R^{XM}$ независимо представляет собой азетидино, пирролидино, пиперидино, пиперазино, морфолино, азепано или диазепано и:

необязательно замещен одной или более группами, выбранными из: $-R^{XMM}$, $-C(=O)R^{XMM}$, $-C(=O)OR^{XMM}$ и $-S(=O)_2R^{XMM}$;

где каждый $-R^{XMM}$ независимо представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C_{1-4} алкил, фенил или бензил;

25

$-R^1$ независимо представляет собой $-H$ или $-R^{11}$;

$-R^{11}$ независимо представляет собой $-R^{11A}$ или $-R^{11B}$;

$-R^{11A}$ независимо представляет собой:

30 $-R^{A1}$, $-R^{A2}$, $-R^{A3}$, $-R^{A4}$, $-R^{A5}$, $-L^A-R^{A2}$, $-L^A-R^{A3}$, $-L^A-R^{A4}$ или $-L^A-R^{A5}$;

каждый $-R^{A1}$ представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C_{1-6} алкил и необязательно замещен одной или более группами $-R^{AA2}$;

каждый $-R^{A2}$ представляет собой насыщенный C_{3-6} циклоалкил и необязательно замещен одной или более группами $-R^{AA1}$ и одной или более группами $-R^{AA2}$;

35

каждый $-R^{A3}$ представляет собой неароматический C_{3-7} гетероцикл и необязательно замещен одной или более группами $-R^{AA1}$ и одной или более группами $-R^{AA2}$;

каждый $-R^{A4}$ независимо представляет собой фенил или нафтил и необязательно замещен одной или более группами $-R^{AA1}$ и одной или более группами $-R^{AA2}$;

каждый $-R^{A5}$ представляет собой C_{5-10} гетероарил и необязательно замещен одной или более группами $-R^{AA1}$ и одной или более группами $-R^{AA2}$;

каждый $-L^A$ представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C_{1-4} алкилен;

каждый $-R^{AA1}$ независимо выбран из:

10

$-R^{AA}$,
 $-L^{AA}-OH$, $-L^{AA}-OR^{AA}$,
 $-L^{AA}-NH_2$, $-L^{AA}-NHR^{AA}$, $-L^{AA}-NR^{AA}_2$ и $-L^{AA}-R^{AM}$;

15

каждый $-R^{AA2}$ независимо выбран из:

20

$-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$,
 $-OH$, $-OR^{AA}$,
 $-OCF_3$,
 $-NH_2$, $-NHR^{AA}$, $-NR^{AA}_2$, $-R^{AM}$,
 $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{AA}$, $-OC(=O)R^{AA}$,
 $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{AA}$, $-C(=O)NR^{AA}_2$, $-C(=O)R^{AM}$,
 $-NHC(=O)R^{AA}$, $-NR^{ANC}(=O)R^{AA}$,
 $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHR^{AA}$, $-NHC(=O)NR^{AA}_2$, $-NHC(=O)R^{AM}$,
 $-NR^{ANC}(=O)NH_2$, $-NR^{ANC}(=O)NHR^{AA}$, $-NR^{ANC}(=O)NR^{AA}_2$, $-NR^{ANC}(=O)R^{AM}$,
 $-NHC(=O)OR^{AA}$, $-NR^{ANC}(=O)OR^{AA}$,
 $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR^{AA}$, $-OC(=O)NR^{AA}_2$, $-OC(=O)R^{AM}$,
 $-NHC(=NH)NH_2$,
 $-C(=O)R^{AA}$,

25

30

$-S(=O)NH_2$, $-S(=O)NHR^{AA}$, $-S(=O)NR^{AA}_2$, $-S(=O)R^{AM}$,
 $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{AA}$, $-S(=O)_2NR^{AA}_2$, $-S(=O)_2R^{AM}$,
 $-NHS(=O)R^{AA}$, $-NR^{ANS}(=O)R^{AA}$,
 $-NHS(=O)_2R^{AA}$, $-NR^{ANS}(=O)_2R^{AA}$,
 $-S(=O)R^{AA}$, $-S(=O)_2R^{AA}$,

35

$-SH$, $-SR^{AA}$, $-CN$ и $-NO_2$;

где:

каждый $-L^{AA}$ представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C_{1-4} алкилен;

40

каждый $-R^{AA}$ независимо представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C_{1-4} алкил, фенил или бензил;

каждый $-R^{AN}$ представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C_{1-4} алкил;

каждый $-R^{AM}$ независимо представляет собой азетидино, пирролидино, пиперидино, пиперазино, морфолино, азепаино или диазепаино и:

5 необязательно замещен одной или более группами, выбранными из:

$-R^{AMM}$, $-C(=O)R^{AMM}$, $-C(=O)OR^{AMM}$ и $-S(=O)_2R^{AMM}$;

где каждый $-R^{AMM}$ независимо представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C_{1-4} алкил, фенил или бензил;

10 $-R^{11B}$ независимо выбран из:

$-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$,

$-OH$, $-OR^{BB}$,

$-OCF_3$,

15 $-NH_2$, $-NHR^{BB}$, $-NR^{BB}_2$, $-R^{BM}$,

$-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{BB}$, $-OC(=O)R^{BB}$,

$-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{BB}$, $-C(=O)NR^{BB}_2$, $-C(=O)R^{BM}$,

$-NHC(=O)R^{BB}$, $-NR^{BNC}(=O)R^{BB}$,

$-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHR^{BB}$, $-NHC(=O)NR^{BB}_2$, $-NHC(=O)R^{BM}$,

20 $-NR^{BNC}(=O)NH_2$, $-NR^{BNC}(=O)NHR^{BB}$, $-NR^{BNC}(=O)NR^{BB}_2$, $-NR^{BNC}(=O)R^{BM}$,

$-NHC(=O)OR^{BB}$, $-NR^{BNC}(=O)OR^{BB}$,

$-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR^{BB}$, $-OC(=O)NR^{BB}_2$, $-OC(=O)R^{BM}$,

$-NHC(=NH)NH_2$,

$-C(=O)R^{BB}$,

25 $-S(=O)NH_2$, $-S(=O)NHR^{BB}$, $-S(=O)NR^{BB}_2$, $-S(=O)R^{BM}$,

$-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{BB}$, $-S(=O)_2NR^{BB}_2$, $-S(=O)_2R^{BM}$,

$-NHS(=O)R^{BB}$, $-NR^{BNS}(=O)R^{BB}$,

$-NHS(=O)_2R^{BB}$, $-NR^{BNS}(=O)_2R^{BB}$,

$-S(=O)R^{BB}$, $-S(=O)_2R^{BB}$,

30 $-SH$, $-SR^{BB}$, $-CN$ и $-NO_2$;

где:

каждый $-R^{BB}$ независимо представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C_{1-4} алкил, фенил или бензил;

35 каждый $-R^{BN}$ представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C_{1-4} алкил;

каждый $-R^{BM}$ независимо представляет собой азетидино, пирролидино, пиперидино, пиперазино, морфолино, азепано или диазепано и:

необязательно замещен одной или более группами, выбранными из:

$-R^{BMM}$, $-C(=O)R^{BMM}$, $-C(=O)OR^{BMM}$ и $-S(=O)_2R^{BMM}$;

5 где каждый $-R^{BMM}$ независимо представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C_{1-4} алкил, фенил или бензил;

$-R^2$ независимо представляет собой $-H$ или $-R^{22}$;

$-R^{22}$ независимо представляет собой $-R^{22C}$ или $-R^{22D}$;

10

$-R^{22C}$ независимо представляет собой:

$-R^{C1}$, $-R^{C2}$, $-R^{C3}$, $-R^{C4}$, $-R^{C5}$, $-L^C-R^{C2}$, $-L^C-R^{C3}$, $-L^C-R^{C4}$ или $-L^C-R^{C5}$;

каждый $-R^{C1}$ представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C_{1-6} алкил и необязательно замещен одной или более группами $-R^{CC2}$;

15

каждый $-R^{C2}$ представляет собой насыщенный C_{3-6} циклоалкил и необязательно замещен одной или более группами $-R^{CC1}$ и одной или более группами $-R^{CC2}$;

каждый $-R^{C3}$ представляет собой неароматический C_{3-7} гетероциклил и необязательно замещен одной или более группами $-R^{CC1}$ и одной или более группами $-R^{CC2}$;

20

каждый $-R^{C4}$ независимо представляет собой фенил или нафтил и необязательно замещен одной или более группами $-R^{CC1}$ и одной или более группами $-R^{CC2}$;

каждый $-R^{C5}$ представляет собой C_{5-10} гетероарил и необязательно замещен одной или более группами $-R^{CC1}$ и одной или более группами $-R^{CC2}$;

25

каждый $-L^C$ представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C_{1-4} алкилен;

30

каждый $-R^{CC1}$ независимо выбран из:

$-R^{CC}$,

$-L^{CC}-OH$, $-L^{CC}-OR^{CC}$,

$-L^{CC}-NH_2$, $-L^{CC}-NHR^{CC}$, $-L^{CC}-NR^{CC}_2$ и $-L^{CC}-R^{CM}$;

35

каждый $-R^{CC2}$ независимо выбран из:

$-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$,

$-OH$, $-OR^{CC}$,

40

$-OCF_3$,

$-NH_2$, $-NHR^{CC}$, $-NR^{CC}_2$, $-R^{CM}$,

- 5
-C(=O)OH, -C(=O)OR^{CC}, -OC(=O)R^{CC},
-C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{CC}, -C(=O)NR^{CC}₂, -C(=O)R^{CM},
-NHC(=O)R^{CC}, -NR^{CNC}(=O)R^{CC},
-NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{CC}, -NHC(=O)NR^{CC}₂, -NHC(=O)R^{CM},
-NR^{CNC}(=O)NH₂, -NR^{CNC}(=O)NHR^{CC}, -NR^{CNC}(=O)NR^{CC}₂, -NR^{CNC}(=O)R^{CM},
-NHC(=O)OR^{CC}, -NR^{CNC}(=O)OR^{CC},
-OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{CC}, -OC(=O)NR^{CC}₂, -OC(=O)R^{CM},
-NHC(=NH)NH₂,
-C(=O)R^{CC},
10
-S(=O)NH₂, -S(=O)NHR^{CC}, -S(=O)NR^{CC}₂, -S(=O)R^{CM},
-S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{CC}, -S(=O)₂NR^{CC}₂, -S(=O)₂R^{CM},
-NHS(=O)R^{CC}, -NR^{CNS}(=O)R^{CC},
-NHS(=O)₂R^{CC}, -NR^{CNS}(=O)₂R^{CC},
-S(=O)R^{CC}, -S(=O)₂R^{CC},
15
-SH, -SR^{CC}, -CN и -NO₂;

где:

каждый -L^{CC}- представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C₁₋₄ алкилен;

20
каждый -R^{CC} независимо представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C₁₋₄ алкил, фенил или бензил;

каждый -R^{CN} представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C₁₋₄ алкил;

каждый -R^{CM} независимо представляет собой азетидино, пирролидино, 25 пиперидино, пиперазино, морфолино, азепано или диазепано и:

необязательно замещен одной или более группами, выбранными из:
-R^{CMM}, -C(=O)R^{CMM}, -C(=O)OR^{CMM} и -S(=O)₂R^{CMM};

где каждый -R^{AMM} независимо представляет собой линейный или 30 разветвленный насыщенный C₁₋₄ алкил, фенил или бензил;

-R^{22D} независимо выбран из:

- 35
-F, -Cl, -Br, -I,
-OH, -OR^{DD},
-OCF₃,
-NH₂, -NHR^{DD}, -NR^{DD}₂, -R^{DM},
-C(=O)OH, -C(=O)OR^{DD}, -OC(=O)R^{DD},
-C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{DD}, -C(=O)NR^{DD}₂, -C(=O)R^{DM},
-NHC(=O)R^{DD}, -NR^{DNC}(=O)R^{DD},
40
-NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{DD}, -NHC(=O)NR^{DD}₂, -NHC(=O)R^{DM},
-NR^{DNC}(=O)NH₂, -NR^{DNC}(=O)NHR^{DD}, -NR^{DNC}(=O)NR^{DD}₂, -NR^{DNC}(=O)R^{DM},

- 5
10
- NHC(=O)OR^{DD}, -NR^{DN}C(=O)OR^{DD},
 - OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{DD}, -OC(=O)NR^{DD}₂, -OC(=O)R^{DM},
 - NHC(=NH)NH₂,
 - C(=O)R^{DD},
 - S(=O)NH₂, -S(=O)NHR^{DD}, -S(=O)NR^{DD}₂, -S(=O)R^{DM},
 - S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{DD}, -S(=O)₂NR^{DD}₂, -S(=O)₂R^{DM},
 - NHS(=O)R^{DD}, -NR^{DN}S(=O)R^{DD},
 - NHS(=O)₂R^{DD}, -NR^{DN}S(=O)₂R^{DD},
 - S(=O)R^{DD}, -S(=O)₂R^{DD},
 - SH, -SR^{DD}, -CN и -NO₂;

где:

каждый -R^{DD} независимо представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C₁₋₄ алкил, фенил или бензил;

15 каждый -R^{DN} представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C₁₋₄ алкил;

каждый -R^{DM} независимо представляет собой азетидино, пирролидино, пиперидино, пиперазино, морфолино, азепаино или диазепаино и:

необязательно замещен одной или более группами, выбранными из:

20 -R^{DMM}, -C(=O)R^{DMM}, -C(=O)OR^{DMM} и -S(=O)₂R^{DMM};

где каждый -R^{BMM} независимо представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C₁₋₄ алкил, фенил или бензил;

25 или -R¹ и -R², вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют насыщенный C₃₋₆ циклоалкил или неароматический C₃₋₇ гетероциклил, и необязательно замещенный одной или более группами -R^{CC2}.

Для удобства в следующей таблице представлены различные группы, упомянутые выше.

30

Таблица 1						
Список групп						
A	A ^C	R ^X	L ^{XX}			
	A ^H		R ^{XX}			
			R ^{XXU}			
			R ^{XXV}			
			R ^{XXH}	R ^{XXM}		
			R ^{XN}			
			R ^{XM}	R ^{XXM}		

R ¹	R ¹¹	R ^{11A}	R ^{A1}	R ^{AA1}	L ^{AA}	
			R ^{A2}	R ^{AA2}	R ^{AA}	
			R ^{A3}		R ^{AN}	
			R ^{A4}		R ^{AM}	R ^{AMM}
			R ^{A5}			
			L ^A			
		R ^{11B}	R ^{BB}			
			R ^{BN}			
			R ^{BM}	R ^{BMM}		
R ²	R ²²	R ^{22C}	R ^{C1}	R ^{CC1}	L ^{CC}	
			R ^{C2}	R ^{CC2}	R ^{CC}	
			R ^{C3}		R ^{CN}	
			R ^{C4}		R ^{CM}	R ^{CMM}
			R ^{C5}			
			L ^C			
		R ^{22D}	R ^{DD}			
			R ^{DN}			
			R ^{DM}	R ^{DMM}		

Во избежание сомнений, предполагается, что группа -NH₂ (которая образует часть связи -S(=O)-NH-C(=O)-C(NH₂)<) является немодифицированной (например, является незамещенной; незащищенной и т.д.).

5

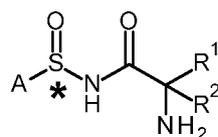
Кроме того, во избежание сомнений, предусмотрено, что группа -NH- (которая образует часть связи -S(=O)-NH-C(=O)-C(NH₂)<) является немодифицированной (например, является незамещенной; незащищенной и т.д.).

10 Кроме того, во избежание сомнений, не предусмотрено, что любая часть связи -S(=O)-NH-C(=O)-C(NH₂)< образует часть кольца.

15 Кроме того, во избежание сомнений, не предусмотрено, что -A и -R¹, взятые вместе, или -A и -R², взятые вместе, образуют часть кольца. Например, не предусмотрено, что -A и -R¹ имеют дополнительную связь, помимо связи через -S(=O)-NH-C(=O)-CR²-. Точно так же, не предусмотрено, что -A и -R² имеют дополнительную связь, помимо связи через -S(=O)-NH-C(=O)-CR¹-. Однако в

некоторых вариантах реализации, описанных в настоящем документе, $-R^1$ и $-R^2$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать кольцо.

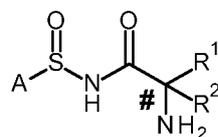
- 5 Следует отметить, что предложенные соединения содержат по меньшей мере один хиральный центр, в частности, атом серы, который образует часть сульфоксидной группы, отмеченный звездочкой (*) в следующей формуле. Если не указано иное, атом серы в указанном положении может быть либо в (*R*), либо в (*S*)-конфигурации.



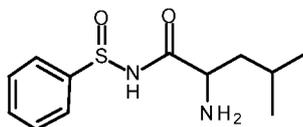
10

Кроме того, следует отметить, что в зависимости от состава групп $-R^1$ и $-R^2$, предложенные соединения могут иметь второй хиральный центр, а именно атом углерода, к которому присоединены $-R^1$ и $-R^2$, отмеченный решеткой (#) в следующей формуле. Если не указано иное, атом углерода в указанном положении может быть либо в (*R*), либо в (*S*)-конфигурации.

15

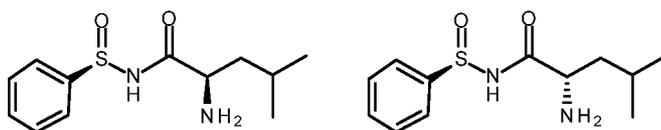


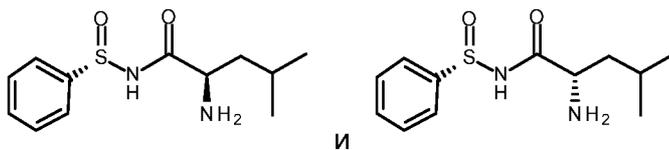
- 20 Во избежание сомнений и если не указано иное, упоминание соединения или соединений без указания конфигурации одного или обоих хиральных центров предусматривает все возможные конфигурации. Например, следующая формула (где не указана стереохимия):



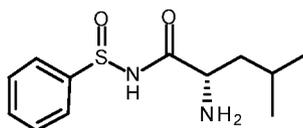
25

включает все четыре диастереомера:



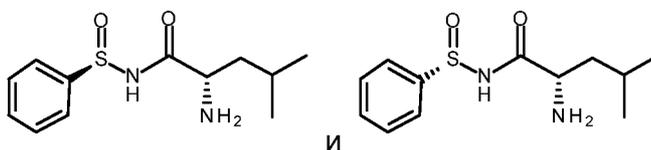


Таким же образом, следующая формула (где не указана стереохимия у атома серы):



5

предусматривает оба энантиомера:



10

Группа -A

(2) Соединение по п. (1), характеризующееся тем, что -A представляет собой -A^C.

15 (3) Соединение по п. (1), характеризующееся тем, что -A представляет собой -A^H.

Группа -A^C

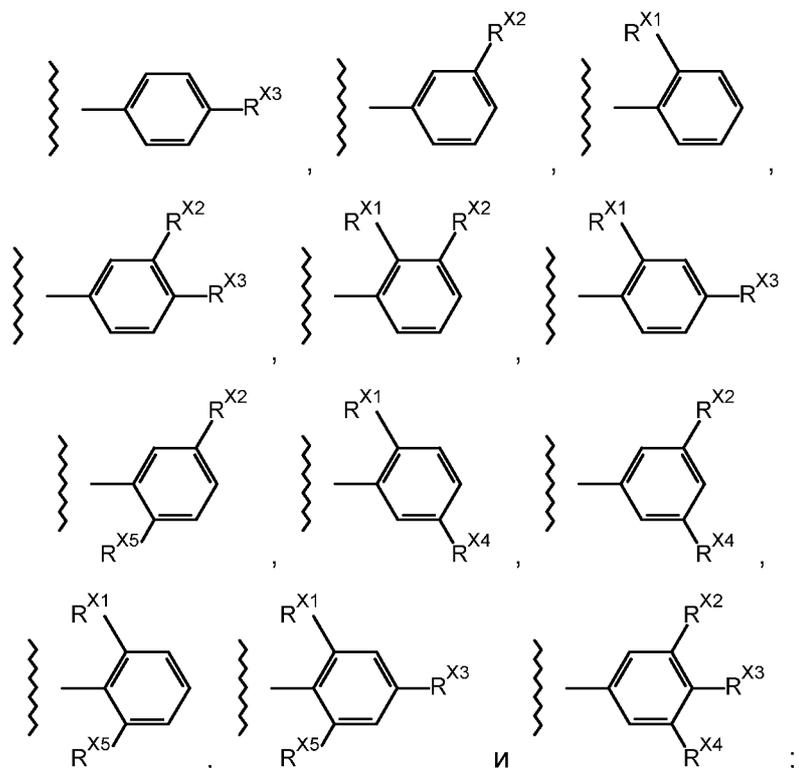
20 (4) Соединение по любому из пп. (1)-(3), характеризующееся тем, что -A^C, если присутствует, представляет собой фенил или нафтил и необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями -R^X.

25 (5) Соединение по любому из пп. (1)-(3), характеризующееся тем, что -A^C, если присутствует, представляет собой фенил и необязательно замещен одним или более заместителями -R^X.

(6) Соединение по любому из пп. (1)-(3), характеризующееся тем, что -A^C, если присутствует, представляет собой фенил и необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями -R^X.

30

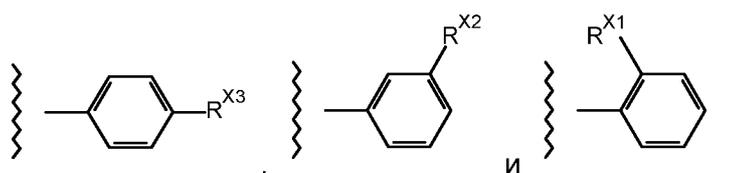
(7) Соединение по любому из пп. (1)-(3), характеризующееся тем, что $-A^C$, если присутствует, независимо выбран из:



где каждый $-R^{X1}$, $-R^{X2}$, $-R^{X3}$, $-R^{X4}$, $-R^{X5}$ и $-R^{X6}$ независимо соответствует определению для $-R^X$.

10

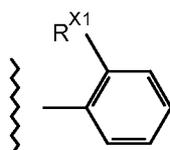
(8) Соединение по любому из пп. (1)-(3), характеризующееся тем, что $-A^C$, если присутствует, независимо выбран из:



где каждый $-R^{X1}$, $-R^{X2}$ и $-R^{X3}$ независимо соответствует определению для $-R^X$.

15

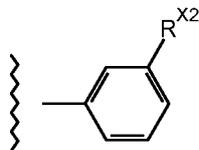
(9) Соединение по любому из пп. (1)-(3), характеризующееся тем, что $-A^C$, если присутствует, представляет собой:



где $-R^{X1}$ независимо соответствует определению для $-R^X$.

20

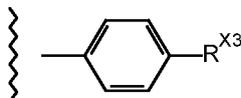
(10) Соединение по любому из пп. (1)-(3), характеризующееся тем, что $-A^C$, если присутствует, представляет собой:



где $-R^{X2}$ независимо соответствует определению для $-R^X$.

5

(11) Соединение по любому из пп. (1)-(3), характеризующееся тем, что $-A^C$, если присутствует, представляет собой:



где $-R^{X3}$ независимо соответствует определению для $-R^X$.

10

(12) Соединение по любому из пп. (1)-(3), характеризующееся тем, что $-A^C$, если присутствует, представляет собой фенил.

(13) Соединение по любому из пп. (1)-(3), характеризующееся тем, что $-A^C$, если присутствует, представляет собой нафтил и необязательно замещен одним или более заместителями $-R^X$.

15

(14) Соединение по любому из пп. (1)-(3), характеризующееся тем, что $-A^C$, если присутствует, представляет собой нафтил и необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями $-R^X$.

20

(15) Соединение по любому из пп. (1)-(3), характеризующееся тем, что $-A^C$, если присутствует, представляет собой нафтил.

25 Группа $-A^H$

(16) Соединение по любому из пп. (1)-(15), характеризующееся тем, что $-A^H$, если присутствует, представляет собой C_{5-10} гетероарил и необязательно замещен одним или более заместителями $-R^X$.

30

(17) Соединение по любому из пп. (1)-(15), характеризующееся тем, что $-A^H$, если присутствует, представляет собой C_{5-10} гетероарил и необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями $-R^X$.

(18) Соединение по любому из пп. (1)-(15), характеризующееся тем, что $-A^H$, если присутствует, представляет собой C_{5-10} гетероарил или C_{9-10} гетероарил и необязательно замещен одним или более заместителями $-R^X$.

5 (19) Соединение по любому из пп. (1)-(15), характеризующееся тем, что $-A^H$, если присутствует, представляет собой фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолил, бензимидазолил, индазолил, бензофуранил, бензотиенил, бензоксазолил, бензоизоксазолил, бензотиазолил, 10 бензоизотиазолил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, хиназолинил, хиноксалинил, фталазинил или бензопиранил и необязательно замещен одним или более заместителями $-R^X$.

15 (20) Соединение по любому из пп. (1)-(15), характеризующееся тем, что $-A^H$, если присутствует, представляет собой фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил и необязательно замещен одним или более заместителями $-R^X$.

20 (21) Соединение по любому из пп. (1)-(15), характеризующееся тем, что $-A^H$, если присутствует, представляет собой пиридил, пиридазинил, пиримидинил или пиразинил и необязательно замещен одним или более заместителями $-R^X$.

25 (22) Соединение по любому из пп. (1)-(15), характеризующееся тем, что $-A^H$, если присутствует, представляет собой пиридил, фуранил или тиенил и необязательно замещен одним или более заместителями $-R^X$.

30 (23) Соединение по любому из пп. (1)-(15), характеризующееся тем, что $-A^H$, если присутствует, представляет собой пиридил и необязательно замещен одним или более заместителями $-R^X$.

(24) Соединение по любому из пп. (1)-(15), характеризующееся тем, что $-A^H$, если присутствует, представляет собой фуранил и необязательно замещен одним или более заместителями $-R^X$.

35 (25) Соединение по любому из пп. (1)-(15), характеризующееся тем, что $-A^H$, если присутствует, представляет собой тиенил и необязательно замещен одним или более заместителями $-R^X$.

(26) Соединение по любому из пп. (1)-(15), характеризующееся тем, что $-A^H$, если присутствует, представляет собой индолил, бензимидазолил, индазолил, бензофуранил, бензотиенил, бензоксазолил, бензоизоксазолил, бензотиазолил, бензоизотиазолил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, хиназолинил, хиноксалинил, фталазинил или бензопиранил и необязательно замещен одним или более заместителями $-R^X$.

(27) Соединение по любому из пп. (1)-(15), характеризующееся тем, что $-A^H$, если присутствует, представляет собой индолил, бензимидазолил, индазолил, бензофуранил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил или хиноксалинил и необязательно замещен одним или более заместителями $-R^X$.

(28) Соединение по любому из пп. (1)-(15), характеризующееся тем, что $-A^H$, если присутствует, представляет собой хинолинил или изохинолинил и необязательно замещен одним или более заместителями $-R^X$.

(29) Соединение по любому из пп. (1)-(15), характеризующееся тем, что $-A^H$, если присутствует, представляет собой хинолинил и необязательно замещен одним или более заместителями $-R^X$.

20

Группа(-ы) $-R^X$

(30) Соединение по любому из пп. (1)-(29), характеризующееся тем, что каждый $-R^X$, если присутствует, независимо выбран из:

25

$-R^{XX}$,
 $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$,
 $-OH$, $-OR^{XX}$,
 $-L^{XX}-OH$, $-L^{XX}-OR^{XX}$,

30

$-CF_3$, $-OCF_3$,
 $-NH_2$, $-NHR^{XX}$, $-NR^{XX}_2$, $-R^{XM}$,
 $-L^{XX}-NH_2$, $-L^{XX}-NHR^{XX}$, $-L^{XX}-NR^{XX}_2$, $-L^{XX}-R^{XM}$,
 $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{XX}$, $-OC(=O)R^{XX}$,
 $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{XX}$, $-C(=O)NR^{XX}_2$, $-C(=O)R^{XM}$,
 $-NHC(=O)R^{XX}$, $-NR^{XN}C(=O)R^{XX}$,

35

$-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHR^{XX}$, $-NHC(=O)NR^{XX}_2$, $-NHC(=O)R^{XM}$,
 $-NR^{XN}C(=O)NH_2$, $-NR^{XN}C(=O)NHR^{XX}$, $-NR^{XN}C(=O)NR^{XX}_2$, $-NR^{XN}C(=O)R^{XM}$,
 $-NHC(=O)OR^{XX}$, $-NR^{XN}C(=O)OR^{XX}$,
 $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR^{XX}$, $-OC(=O)NR^{XX}_2$, $-OC(=O)R^{XM}$,
 $-NHC(=NH)NH_2$,

40

$-C(=O)R^{XX}$,
 $-S(=O)NH_2$, $-S(=O)NHR^{XX}$, $-S(=O)NR^{XX}_2$, $-S(=O)R^{XM}$,

- 5
- S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{XX}, -S(=O)₂NR^{XX}₂, -S(=O)₂R^{XM},
 - NHS(=O)R^{XX}, -NR^{XXN}S(=O)R^{XX},
 - NHS(=O)₂R^{XX}, -NR^{XXN}S(=O)₂R^{XX},
 - S(=O)R^{XX}, -S(=O)₂R^{XX},
 - SH, -SR^{XX}, -CN и -NO₂;

и, дополнительно, две соседние группы -R^X, если присутствуют, вместе могут образовывать:

-O-CH₂-O- или -O-CH₂CH₂-O-.

10

(31) Соединение по любому из пп. (1)-(29), характеризующееся тем, что каждый -R^X, если присутствует, независимо выбран из:

- 15
- R^{XX}, -R^{XXU}, -R^{XXV}, -R^{XXH},
 - F, -Cl, -Br, -I,
 - OH, -OR^{XX},
 - CF₃, -OCF₃,
 - NH₂, -NHR^{XX}, -NR^{XX}₂, -R^{XM},
 - C(=O)OH, -C(=O)OR^{XX}, -OC(=O)R^{XX},
 - 20
 - C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{XX}, -C(=O)NR^{XX}₂, -C(=O)R^{XM},
 - NHC(=O)R^{XX}, -NR^{XXN}C(=O)R^{XX},
 - C(=O)R^{XX},
 - S(=O)NH₂, -S(=O)NHR^{XX}, -S(=O)NR^{XX}₂, -S(=O)R^{XM},
 - S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{XX}, -S(=O)₂NR^{XX}₂, -S(=O)₂R^{XM},
 - 25
 - NHS(=O)R^{XX}, -NR^{XXN}S(=O)R^{XX},
 - NHS(=O)₂R^{XX}, -NR^{XXN}S(=O)₂R^{XX},
 - S(=O)R^{XX}, -S(=O)₂R^{XX},
 - SR^{XX}, -CN и -NO₂.

30 (32) Соединение по любому из пп. (1)-(29), характеризующееся тем, что каждый -R^X, если присутствует, независимо выбран из:

- 35
- R^{XX},
 - F, -Cl, -Br, -I,
 - OH, -OR^{XX},
 - CF₃, -OCF₃,
 - NH₂, -NHR^{XX}, -NR^{XX}₂, -R^{XM},
 - C(=O)OH, -C(=O)OR^{XX}, -OC(=O)R^{XX},
 - C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{XX}, -C(=O)NR^{XX}₂, -C(=O)R^{XM},
 - 40
 - NHC(=O)R^{XX}, -NR^{XXN}C(=O)R^{XX},
 - C(=O)R^{XX},

- 5
- S(=O)NH₂, -S(=O)NHR^{XX}, -S(=O)NR^{XX}₂, -S(=O)R^{XM},
 - S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{XX}, -S(=O)₂NR^{XX}₂, -S(=O)₂R^{XM},
 - NHS(=O)R^{XX}, -NR^{XX}N^S(=O)R^{XX},
 - NHS(=O)₂R^{XX}, -NR^{XX}N^S(=O)₂R^{XX},
 - S(=O)R^{XX}, -S(=O)₂R^{XX},
 - SR^{XX}, -CN и -NO₂.

(33) Соединение по любому из пп. (1)-(29), характеризующееся тем, что каждый -R^X, если присутствует, независимо выбран из:

- 10
- R^{XX}, -R^{XXU}, -R^{XXV},
 - F, -Cl, -Br, -I,
 - OH, -OR^{XX},
 - CF₃, -OCF₃,
 - 15 -NH₂, -NHR^{XX}, -NR^{XX}₂, -R^{XM},
 - C(=O)OH, -C(=O)OR^{XX}, -OC(=O)R^{XX},
 - SR^{XX}, -CN и -NO₂.

(34) Соединение по любому из пп. (1)-(29), характеризующееся тем, что каждый -R^X, если присутствует, независимо выбран из:

- 20
- R^{XX},
 - F, -Cl, -Br, -I,
 - OH, -OR^{XX},
 - 25 -CF₃, -OCF₃,
 - NH₂, -NHR^{XX}, -NR^{XX}₂, -R^{XM} и
 - CN.

(35) Соединение по любому из пп. (1)-(29), характеризующееся тем, что каждый -R^X, если присутствует, независимо выбран из:

- 30
- R^{XX},
 - F, -Cl, -Br, -I,
 - OH, -OR^{XX},
 - 35 -CF₃ и -OCF₃.

Группа -L^{XX}-

- (36) Соединение по любому из пп. (1)-(35), характеризующееся тем, что каждый -L^{XX}-, если присутствует, независимо представляет собой -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂-, -CH(CH₃)- или -CH₂-.
- 40

(37) Соединение по любому из пп. (1)-(35), характеризующееся тем, что каждый $-L^{XX}$, если присутствует, независимо представляет собой $-CH_2CH_2$ или $-CH_2-$.

5 (38) Соединение по любому из пп. (1)-(35), характеризующееся тем, что каждый $-L^{XX}$, если присутствует, представляет собой $-CH_2-$.

Группа $-R^{XX}$

10 (39) Соединение по любому из пп. (1)-(38), характеризующееся тем, что каждый $-R^{XX}$, если присутствует, представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C_{1-4} алкил.

15 (40) Соединение по любому из пп. (1)-(38), характеризующееся тем, что каждый $-R^{XX}$, если присутствует, представляет собой $-Me$.

Группа $-R^{XXU}$

20 (41) Соединение по любому из пп. (1)-(40), характеризующееся тем, что каждый $-R^{XXU}$, если присутствует, независимо представляет собой $-CH=CH_2$ или $-CH_2-CH=CH_2$.

25 (42) Соединение по любому из пп. (1)-(40), характеризующееся тем, что каждый $-R^{XXU}$, если присутствует, представляет собой $-CH=CH_2$.

Группа $-R^{XXV}$

30 (43) Соединение по любому из пп. (1)-(42), характеризующееся тем, что каждый $-R^{XXV}$, если присутствует, независимо представляет собой $-CH\equiv CH$ или $-CH_2-C\equiv CH$.

(44) Соединение по любому из пп. (1)-(42), характеризующееся тем, что каждый $-R^{XXV}$, если присутствует, представляет собой $-CH\equiv CH$.

Группа $-R^{XXH}$

35 (45) Соединение по любому из пп. (1)-(44), характеризующееся тем, что каждый $-R^{XXH}$, если присутствует, представляет собой C_{5-6} гетероарил и необязательно замещен одним или более заместителями $-R^{XMM}$.

40 (46) Соединение по любому из пп. (1)-(44), характеризующееся тем, что каждый $-R^{XXH}$, если присутствует, независимо представляет собой фуранил, тиенил,

пирролил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил или пиразинил и необязательно замещен одним или более заместителями $-R^{XMM}$.

- 5 (47) Соединение по любому из пп. (1)-(44), характеризующееся тем, что каждый $-R^{XHN}$, если присутствует, независимо представляет собой пиразолил и необязательно замещен одним или более заместителями $-R^{XMM}$.

Группа $-R^{XN}$

10

(48) Соединение по любому из пп. (1)-(47), характеризующееся тем, что каждый $-R^{XN}$, если присутствует, независимо представляет собой $-Me$, $-Et$, $-nPr$ или $-iPr$.

- 15 (49) Соединение по любому из пп. (1)-(47), характеризующееся тем, что каждый $-R^{XN}$, если присутствует, представляет собой $-Me$.

Группа $-R^{XM}$

- 20 (50) Соединение по любому из пп. (1)-(49), характеризующееся тем, что каждый $-R^{XM}$, если присутствует, независимо представляет собой пирролидино, пиперидино, пиперазино или морфолино и:

необязательно замещен одной или более группами, выбранными из:
 $-R^{XMM}$, $-C(=O)R^{XMM}$, $-C(=O)OR^{XMM}$ и $-S(=O)_2R^{XMM}$.

- 25 (51) Соединение по любому из пп. (1)-(49), характеризующееся тем, что каждый $-R^{XM}$, если присутствует, независимо представляет собой пирролидино, пиперидино, пиперазино или морфолино.

Группа $-R^{XMM}$

30

(52) Соединение по любому из пп. (1)-(51), характеризующееся тем, что каждый $-R^{XMM}$, если присутствует, представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C_{1-4} алкил.

- 35 (53) Соединение по любому из пп. (1)-(51), характеризующееся тем, что каждый $-R^{XMM}$, если присутствует, представляет собой $-Me$.

Группа $-R^1$

- 40 (54) Соединение по любому из пп. (1)-(53), характеризующееся тем, что $-R^1$ представляет собой $-R^{11}$.

(55) Соединение по любому из пп. (1)-(53), характеризующееся тем, что $-R^1$ представляет собой $-H$.

5 Группа $-R^{11}$

(56) Соединение по любому из пп. (1)-(55), характеризующееся тем, что $-R^{11}$, если присутствует, представляет собой $-R^{11A}$.

10 (57) Соединение по любому из пп. (1)-(55), характеризующееся тем, что $-R^{11}$, если присутствует, представляет собой $-R^{11B}$.

Группа $-R^{11A}$

15 (58) Соединение по любому из пп. (1)-(57), характеризующееся тем, что $-R^{11A}$, если присутствует, независимо представляет собой $-R^{A1}$, $-R^{A4}$, $-L^A-R^{A4}$ или $-L^A-R^{A5}$.

(59) Соединение по любому из пп. (1)-(57), характеризующееся тем, что $-R^{11A}$, если присутствует, независимо представляет собой $-R^{A1}$, $-L^A-R^{A4}$ или $-L^A-R^{A5}$.

20

(60) Соединение по любому из пп. (1)-(57), характеризующееся тем, что $-R^{11A}$, если присутствует, независимо представляет собой $-R^{A1}$ или $-L^A-R^{A4}$.

25 (61) Соединение по любому из пп. (1)-(57), характеризующееся тем, что $-R^{11A}$, если присутствует, представляет собой $-R^{A1}$.

(62) Соединение по любому из пп. (1)-(57), характеризующееся тем, что $-R^{11A}$, если присутствует, представляет собой $-L^A-R^{A4}$.

30 (63) Соединение по любому из пп. (1)-(57), характеризующееся тем, что $-R^{11A}$, если присутствует, представляет собой $-L^A-R^{A5}$.

Группа $-R^{A1}$

35 (64) Соединение по любому из пп. (1)-(63), характеризующееся тем, что каждый $-R^{A1}$, если присутствует, независимо представляет собой $-Me$, $-Et$, $-nPr$, $-iPr$, $-nBu$, $-iBu$, $-sBu$ или $-tBu$; и необязательно замещен одной или более группами $-R^{AA2}$.

40 (65) Соединение по любому из пп. (1)-(63), характеризующееся тем, что $-R^{A1}$, если присутствует, представляет собой $-iBu$; и необязательно замещен одной или более группами $-R^{AA2}$.

(66) Соединение по любому из пп. (1)-(63), характеризующееся тем, что $-R^{A1}$, если присутствует, представляет собой $-iPr$; и необязательно замещен одной или более группами $-R^{AA2}$.

5

(67) Соединение по любому из пп. (1)-(63), характеризующееся тем, что $-R^{A1}$, если присутствует, представляет собой $-Me$; и необязательно замещен одной или более группами $-R^{AA2}$.

10 (68) Соединение по любому из пп. (1)-(63), характеризующееся тем, что каждый $-R^{A1}$, если присутствует, независимо представляет собой $-Me$, $-Et$, $-nPr$, $-iPr$, $-nBu$, $-iBu$, $-sBu$ или $-tBu$.

15 (69) Соединение по любому из пп. (1)-(63), характеризующееся тем, что каждый $-R^{A1}$, если присутствует, представляет собой $-iBu$.

(70) Соединение по любому из пп. (1)-(63), характеризующееся тем, что каждый $-R^{A1}$, если присутствует, представляет собой $-iPr$.

20 (71) Соединение по любому из пп. (1)-(63), характеризующееся тем, что каждый $-R^{A1}$, если присутствует, представляет собой $-Me$.

Группа $-R^{A2}$

25 (72) Соединение по любому из пп. (1)-(71), характеризующееся тем, что каждый $-R^{A2}$, если присутствует, независимо представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил и необязательно замещен одной или более группами $-R^{AA1}$ и одной или более группами $-R^{AA2}$.

30 (73) Соединение по любому из пп. (1)-(71), характеризующееся тем, что каждый $-R^{A2}$, если присутствует, независимо представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

Группа $-R^{A3}$

35

(74) Соединение по любому из пп. (1)-(73), характеризующееся тем, что каждый $-R^{A3}$, если присутствует, независимо представляет собой оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, диоксанил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, азепанил или диазепанил и необязательно замещен одной или более группами $-R^{AA1}$ и одной или более группами $-R^{AA2}$.

40

(75) Соединение по любому из пп. (1)-(73), характеризующееся тем, что каждый $-R^{A3}$, если присутствует, независимо представляет собой тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, диоксанил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинил и необязательно замещен одной или более группами $-R^{AA1}$ и одной или более группами $-R^{AA2}$.

(76) Соединение по любому из пп. (1)-(73), характеризующееся тем, что каждый $-R^{A3}$, если присутствует, независимо представляет собой тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или диоксанил и необязательно замещен одной или более группами $-R^{AA1}$ и одной или более группами $-R^{AA2}$.

(77) Соединение по любому из пп. (1)-(73), характеризующееся тем, что каждый $-R^{A3}$, если присутствует, независимо представляет собой пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинил и необязательно замещен одной или более группами $-R^{AA1}$ и одной или более группами $-R^{AA2}$.

(78) Соединение по любому из пп. (1)-(73), характеризующееся тем, что каждый $-R^{A3}$, если присутствует, независимо представляет собой тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, диоксанил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинил.

(79) Соединение по любому из пп. (1)-(73), характеризующееся тем, что каждый $-R^{A3}$, если присутствует, независимо представляет собой тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или диоксанил.

(80) Соединение по любому из пп. (1)-(73), характеризующееся тем, что каждый $-R^{A3}$, если присутствует, независимо представляет собой пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинил.

Группа $-R^{A4}$

(81) Соединение по любому из пп. (1)-(80), характеризующееся тем, что каждый $-R^{A4}$, если присутствует, представляет собой фенил и необязательно замещен одной или более группами $-R^{AA1}$ и одной или более группами $-R^{AA2}$.

(82) Соединение по любому из пп. (1)-(80), характеризующееся тем, что каждый $-R^{A4}$, если присутствует, представляет собой фенил.

Группа -R^{A5}

5 (83) Соединение по любому из пп. (1)-(82), характеризующееся тем, что каждый -R^{A5}, если присутствует, независимо представляет собой фуранил, тиенил, пирролил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолил, бензимидазолил, индазолил, бензофуранил, бензотиенил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензоизоксазолил, бензоизотиазолил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, хиноксалинил, хиназолинил или фталазинил и необязательно замещен одной или 10 более группами -R^{AA1} и одной или более группами -R^{AA2}.

15 (84) Соединение по любому из пп. (1)-(82), характеризующееся тем, что каждый -R^{A5}, если присутствует, независимо представляет собой фуранил, тиенил, пирролил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил или пиразинил и необязательно замещен одной или более группами -R^{AA1} и одной или более группами -R^{AA2}.

20 (85) Соединение по любому из пп. (1)-(82), характеризующееся тем, что каждый -R^{A5}, если присутствует, независимо представляет собой фуранил, тиенил, пирролил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, пиразолил, изоксазолил или изотиазолил и необязательно замещен одной или более группами -R^{AA1} и одной или более группами -R^{AA2}.

25 (86) Соединение по любому из пп. (1)-(82), характеризующееся тем, что каждый -R^{A5}, если присутствует, независимо представляет собой пиридил, пиридазинил, пиримидинил или пиразинил и необязательно замещен одной или более группами -R^{AA1} и одной или более группами -R^{AA2}.

30 (87) Соединение по любому из пп. (1)-(82), характеризующееся тем, что каждый -R^{A5}, если присутствует, независимо представляет собой имидазолил или индолил и необязательно замещен одной или более группами -R^{AA1} и одной или более группами -R^{AA2}.

35 (88) Соединение по любому из пп. (1)-(82), характеризующееся тем, что каждый -R^{A5}, если присутствует, независимо представляет собой фуранил, тиенил, пирролил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил или пиразинил.

40 (89) Соединение по любому из пп. (1)-(82), характеризующееся тем, что каждый -R^{A5}, если присутствует, независимо представляет собой фуранил, тиенил,

пирролил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, пиразолил, изоксазолил или изотиазолил.

5 (90) Соединение по любому из пп. (1)-(82), характеризующееся тем, что каждый $-R^{A5}$, если присутствует, независимо представляет собой пиридил, пиридазинил, пиримидинил или пиразинил.

10 (91) Соединение по любому из пп. (1)-(82), характеризующееся тем, что каждый $-R^{A5}$, если присутствует, независимо представляет собой имидазолил или индолил.

Группа $-L^A$

15 (92) Соединение по любому из пп. (1)-(91), характеризующееся тем, что каждый $-L^A$, если присутствует, независимо представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ или $-\text{CH}_2-$.

(93) Соединение по любому из пп. (1)-(91), характеризующееся тем, что каждый $-L^A$, если присутствует, независимо представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ или $-\text{CH}_2-$.

20 (94) Соединение по любому из пп. (1)-(91), характеризующееся тем, что каждый $-L^A$, если присутствует, представляет собой $-\text{CH}_2-$.

Группа $-R^{AA1}$

25 (95) Соединение по любому из пп. (1)-(94), характеризующееся тем, что каждый $-R^{AA1}$, если присутствует, представляет собой $-R^{AA}$.

Группа $-R^{AA2}$

30 (96) Соединение по любому из пп. (1)-(95), характеризующееся тем, что каждый $-R^{AA2}$, если присутствует, независимо выбран из:

35 $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$,
 $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{AA}$,
 $-\text{OCF}_3$,
 $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{AA}$, $-\text{NR}^{AA}_2$, $-\text{R}^{AM}$,
 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{AA}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{AA}$,
 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{AA}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{AA}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{AM}$,
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{AA}$, $-\text{NR}^{ANC}(=\text{O})\text{R}^{AA}$,
40 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{AA}$,
 $-\text{S}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})\text{NHR}^{AA}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{AA}_2$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{AM}$,

- 5
- S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{AA}, -S(=O)₂NR^{AA}₂, -S(=O)₂R^{AM},
 - NHS(=O)R^{AA}, -NR^{ANS}S(=O)R^{AA},
 - NHS(=O)₂R^{AA}, -NR^{ANS}S(=O)₂R^{AA},
 - S(=O)R^{AA}, -S(=O)₂R^{AA},
 - SH, -SR^{AA}, -CN и -NO₂.

(97) Соединение по любому из пп. (1)-(95), характеризующееся тем, что каждый -R^{AA2}, если присутствует, независимо выбран из:

- 10
- F, -Cl, -Br, -I,
 - OH, -OR^{AA},
 - OCF₃,
 - NH₂, -NHR^{AA}, -NR^{AA}₂, -R^{AM} и
 - CN.

15

(98) Соединение по любому из пп. (1)-(95), характеризующееся тем, что каждый -R^{AA2}, если присутствует, независимо выбран из:

- 20
- F, -Cl, -Br, -I,
 - OH, -OR^{AA} и
 - OCF₃.

(99) Соединение по любому из пп. (1)-(95), характеризующееся тем, что каждый -R^{AA2}, если присутствует, независимо выбран из:

- 25
- OH, -OR^{AA},
 - NH₂, -NHR^{AA}, -NR^{AA}₂, -R^{AM},
 - C(=O)OH, -C(=O)OR^{AA},
 - C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{AA}, -C(=O)NR^{AA}₂, -C(=O)R^{AM},
 - 30 -NHC(=NH)NH₂,
 - SH и -SR^{AA}.

(100) Соединение по любому из пп. (1)-(95), характеризующееся тем, что каждый -R^{AA2}, если присутствует, независимо выбран из:

- 35
- OH,
 - NH₂,
 - C(=O)OH,
 - C(=O)NH₂,
 - 40 -NHC(=NH)NH₂,
 - SH и -SMe.

Группа -L^{AA}-

5 (101) Соединение по любому из пп. (1)-(100), характеризующееся тем, что каждый -L^{AA}-, если присутствует, независимо представляет собой -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂-, -CH(CH₃)- или -CH₂-.

10 (102) Соединение по любому из пп. (1)-(100), характеризующееся тем, что каждый -L^{AA}-, если присутствует, независимо представляет собой -CH₂CH₂ или -CH₂-.

Группа -R^{AA}

15 (103) Соединение по любому из пп. (1)-(102), характеризующееся тем, что каждый -R^{AA}-, если присутствует, представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C₁₋₄ алкил.

(104) Соединение по любому из пп. (1)-(102), характеризующееся тем, что каждый -R^{AA}-, если присутствует, представляет собой -Me.

20 Группа -R^{AN}

(105) Соединение по любому из пп. (1)-(104), характеризующееся тем, что каждый -R^{AN}-, если присутствует, независимо представляет собой -Me, -Et, -nPr или -iPr.

25 (106) Соединение по любому из пп. (1)-(104), характеризующееся тем, что каждый -R^{AN}-, если присутствует, представляет собой -Me.

Группа -R^{AM}

30 (107) Соединение по любому из пп. (1)-(106), характеризующееся тем, что каждый -R^{AM}-, если присутствует, независимо представляет собой пирролидино, пиперидино, пиперазино или морфолино и:

необязательно замещен одной или более группами, выбранными из: -R^{AMM}, -C(=O)R^{AMM}, -C(=O)OR^{AMM} и -S(=O)₂R^{AMM}.

35 (108) Соединение по любому из пп. (1)-(106), характеризующееся тем, что каждый -R^{AM}-, если присутствует, независимо представляет собой пирролидино, пиперидино, пиперазино или морфолино.

Группа -R^{AMM}

(109) Соединение по любому из пп. (1)-(108), характеризующееся тем, что каждый -R^{AMM}, если присутствует, представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C₁₋₄ алкил.

(110) Соединение по любому из пп. (1)-(108), характеризующееся тем, что каждый -R^{AMM}, если присутствует, представляет собой -Me.

10 Группа -R^{11A}: некоторые конкретные группы

(111) Соединение по любому из пп. (1)-(57), характеризующееся тем, что -R^{11A}, если присутствует, независимо выбран из:

- 15 -CH₃ (например, как в аланине),
- CH₂CH₃ (например, как в изолейцине),
- CH₂CH(CH₃)₂ (например, как в лейцине),
- CH₂CH₂-S-CH₃ (например, как в метионине),
- CH₂-(фенил) (например, как в фенилаланине),
- CH₂-(1H-индол-3-ил) (например, как в триптофане),
- 20 -CH(CH₃)₂ (например, как в валине),
- CH₂-C(=O)NH₂ (например, как в аспарагине),
- CH₂-SH (например, как в цистеине),
- CH₂CH₂-C(=O)NH₂ (например, как в глутамине),
- CH₂-OH (например, как в серине),
- 25 -CH(OH)CH₃ (например, как в треонине),
- CH₂-(4-гидроксифенил) (например, как в тирозине),
- CH₂CH₂CH₂-NH-C(=NH)-NH₂ (например, как в аргинине),
- CH₂-(1H-имидазол-4-ил) (например, как в гистидине),
- CH₂CH₂CH₂CH₂-NH₂ (например, как в лизине),
- 30 -CH₂-C(=O)OH (например, как в аспарагиновой кислоте), и
- CH₂CH₂-C(=O)OH (например, как в глутаминовой кислоте).

Группа -R^{11B}

35 (112) Соединение по любому из пп. (1)-(111), характеризующееся тем, что -R^{11B}, если присутствует, независимо выбран из:

- 40 -F, -Cl, -Br, -I,
- OH, -OR^{BB},
- OCF₃,
- NH₂, -NHR^{BB}, -NR^{BB}₂, -R^{BM},

- 5
- C(=O)OH, -C(=O)OR^{BB}, -OC(=O)R^{BB},
 - C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{BB}, -C(=O)NR^{BB}₂, -C(=O)R^{BM},
 - NHC(=O)R^{BB}, -NR^{BN}C(=O)R^{BB},
 - C(=O)R^{BB},
 - S(=O)NH₂, -S(=O)NHR^{BB}, -S(=O)NR^{BB}₂, -S(=O)R^{BM},
 - S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{BB}, -S(=O)₂NR^{BB}₂, -S(=O)₂R^{BM},
 - NHS(=O)R^{BB}, -NR^{BN}S(=O)R^{BB},
 - NHS(=O)₂R^{BB}, -NR^{BN}S(=O)₂R^{BB},
 - S(=O)R^{BB}, -S(=O)₂R^{BB},
 - 10 -SR^{BB}, -CN и -NO₂.

(113) Соединение по любому из пп. (1)-(111), характеризующееся тем, что каждый -R^{1B}, если присутствует, независимо выбран из:

- 15
- F, -Cl, -Br, -I,
 - OH, -OR^{BB},
 - OCF₃,
 - NH₂, -NHR^{BB}, -NR^{BB}₂, -R^{BM} и
 - CN.

20

(114) Соединение по любому из пп. (1)-(111), характеризующееся тем, что каждый -R^{1B}, если присутствует, независимо выбран из:

- 25
- F, -Cl, -Br, -I,
 - OH, -OR^{BB} и
 - OCF₃.

Группа -R^{BB}

30 (115) Соединение по любому из пп. (1)-(114), характеризующееся тем, что каждый -R^{BB}, если присутствует, представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C₁₋₄ алкил.

35 (116) Соединение по любому из пп. (1)-(114), характеризующееся тем, что каждый -R^{BB}, если присутствует, представляет собой -Me.

Группа -R^{BN}

40 (117) Соединение по любому из пп. (1)-(116), характеризующееся тем, что каждый -R^{BN}, если присутствует, независимо представляет собой -Me, -Et, -nPr или -iPr.

(118) Соединение по любому из пп. (1)-(116), характеризующееся тем, что каждый $-R^{BN}$, если присутствует, представляет собой $-Me$.

Группа $-R^{BM}$

5

(119) Соединение по любому из пп. (1)-(118), характеризующееся тем, что каждый $-R^{BM}$, если присутствует, независимо представляет собой пирролидино, пиперидино, пиперазино или морфолино и:

10 необязательно замещен одной или более группами, выбранными из:
 $-R^{BMM}$, $-C(=O)R^{BMM}$, $-C(=O)OR^{BMM}$ и $-S(=O)_2R^{BMM}$.

(120) Соединение по любому из пп. (1)-(118), характеризующееся тем, что каждый $-R^{BM}$, если присутствует, независимо представляет собой пирролидино, пиперидино, пиперазино или морфолино.

15

Группа $-R^{BMM}$

(121) Соединение по любому из пп. (1)-(120), характеризующееся тем, что каждый $-R^{BMM}$, если присутствует, представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C_{1-4} алкил.

20

(122) Соединение по любому из пп. (1)-(120), характеризующееся тем, что каждый $-R^{BMM}$, если присутствует, представляет собой $-Me$.

25

Группа $-R^2$

(123) Соединение по любому из пп. (1)-(122), характеризующееся тем, что $-R^2$ представляет собой $-H$.

30

(124) Соединение по любому из пп. (1)-(122), характеризующееся тем, что $-R^2$ представляет собой $-R^{22}$.

Группа $-R^{22}$

35

(125) Соединение по любому из пп. (1)-(124), характеризующееся тем, что $-R^{22}$, если присутствует, представляет собой $-R^{22C}$.

(126) Соединение по любому из пп. (1)-(124), характеризующееся тем, что $-R^{22}$, если присутствует, представляет собой $-R^{22D}$.

40

Группа -R^{22C}

(127) Соединение по любому из пп. (1)-(126), характеризующееся тем, что -R^{22C}, если присутствует, независимо представляет собой -R^{C1}, -R^{C4}, -L^C-R^{C4} или -L^C-R^{C5}.

5

(128) Соединение по любому из пп. (1)-(126), характеризующееся тем, что -R^{22C}, если присутствует, независимо представляет собой -R^{C1}, -L^C-R^{C4} или -L^C-R^{C5}.

10

(129) Соединение по любому из пп. (1)-(126), характеризующееся тем, что -R^{22C}, если присутствует, независимо представляет собой -R^{C1} или -L^C-R^{C4}.

(130) Соединение по любому из пп. (1)-(126), характеризующееся тем, что -R^{11A}, если присутствует, представляет собой -R^{C1}.

15

(131) Соединение по любому из пп. (1)-(126), характеризующееся тем, что -R^{11A}, если присутствует, представляет собой -L^C-R^{C4}.

(132) Соединение по любому из пп. (1)-(126), характеризующееся тем, что -R^{11A}, если присутствует, представляет собой -L^C-R^{C5}.

20

Группа -R^{C1}

(132) Соединение по любому из пп. (1)-(132), характеризующееся тем, что каждый -R^{C1}, если присутствует, независимо представляет собой -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu или -tBu; и необязательно замещен одной или более группами -R^{CC2}.

25

(133) Соединение по любому из пп. (1)-(132), характеризующееся тем, что -R^{C1}, если присутствует, независимо представляет собой -Me; и необязательно замещен одной или более группами -R^{CC2}.

30

(134) Соединение по любому из пп. (1)-(132), характеризующееся тем, что -R^{C1}, если присутствует, независимо представляет собой -iPr; и необязательно замещен одной или более группами -R^{CC2}.

35

(135) Соединение по любому из пп. (1)-(132), характеризующееся тем, что -R^{C1}, если присутствует, независимо представляет собой -iBu; и необязательно замещен одной или более группами -R^{CC2}.

40

(136) Соединение по любому из пп. (1)-(132), характеризующееся тем, что каждый -R^{C1}, если присутствует, независимо представляет собой -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu или -tBu.

(137) Соединение по любому из пп. (1)-(132), характеризующееся тем, что каждый $-R^{C1}$, если присутствует, независимо представляет собой -Me.

5 (138) Соединение по любому из пп. (1)-(132), характеризующееся тем, что каждый $-R^{C1}$, если присутствует, независимо представляет собой -iPr.

(139) Соединение по любому из пп. (1)-(132), характеризующееся тем, что каждый $-R^{C1}$, если присутствует, независимо представляет собой -iBu.

10

Группа $-R^{C2}$

(140) Соединение по любому из пп. (1)-(139), характеризующееся тем, что каждый $-R^{C2}$, если присутствует, независимо представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил и необязательно замещен одной или более группами $-R^{CC1}$ и одной или более группами $-R^{CC2}$.

15

(141) Соединение по любому из пп. (1)-(139), характеризующееся тем, что каждый $-R^{C2}$, если присутствует, независимо представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

20

Группа $-R^{C3}$

(142) Соединение по любому из пп. (1)-(141), характеризующееся тем, что каждый $-R^{C3}$, если присутствует, независимо представляет собой оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, диоксанил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, азепанил или диазепанил и необязательно замещен одной или более группами $-R^{CC1}$ и одной или более группами $-R^{CC2}$.

25

30

(143) Соединение по любому из пп. (1)-(141), характеризующееся тем, что каждый $-R^{C3}$, если присутствует, независимо представляет собой тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, диоксанил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинил и необязательно замещен одной или более группами $-R^{CC1}$ и одной или более группами $-R^{CC2}$.

35

(144) Соединение по любому из пп. (1)-(141), характеризующееся тем, что каждый $-R^{C3}$, если присутствует, независимо представляет собой тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или диоксанил и необязательно замещен одной или более группами $-R^{CC1}$ и одной или более группами $-R^{CC2}$.

40

(145) Соединение по любому из пп. (1)-(141), характеризующееся тем, что каждый $-R^{C3}$, если присутствует, независимо представляет собой пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинил и необязательно замещен одной или более группами $-R^{CC1}$ и одной или более группами $-R^{CC2}$.

5

(146) Соединение по любому из пп. (1)-(141), характеризующееся тем, что каждый $-R^{C3}$, если присутствует, независимо представляет собой тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, диоксанил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинил.

10

(147) Соединение по любому из пп. (1)-(141), характеризующееся тем, что каждый $-R^{C3}$, если присутствует, независимо представляет собой тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или диоксанил.

15

(148) Соединение по любому из пп. (1)-(141), характеризующееся тем, что каждый $-R^{C3}$, если присутствует, независимо представляет собой пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинил.

Группа $-R^{C4}$

20

(149) Соединение по любому из пп. (1)-(148), характеризующееся тем, что каждый $-R^{C4}$, если присутствует, представляет собой фенил и необязательно замещен одной или более группами $-R^{CC1}$ и одной или более группами $-R^{CC2}$.

25

(150) Соединение по любому из пп. (1)-(148), характеризующееся тем, что каждый $-R^{C4}$, если присутствует, представляет собой фенил.

Группа $-R^{C5}$

30

(151) Соединение по любому из пп. (1)-(150), характеризующееся тем, что каждый $-R^{C5}$, если присутствует, независимо представляет собой фуранил, тиенил, пирролил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолил, бензимидазолил, индазолил, бензофуранил, бензотиенил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензоизоксазолил, бензоизотиазолил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, хиноксалинил, хиназолинил или фталазинил и необязательно замещен одной или более группами $-R^{CC1}$ и одной или более группами R^{CC2} .

35

40

(152) Соединение по любому из пп. (1)-(150), характеризующееся тем, что каждый $-R^{C5}$, если присутствует, независимо представляет собой фуранил, тиенил,

пирролил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил или пиразинил и необязательно замещен одной или более группами $-R^{CC1}$ и одной или более группами $-R^{CC2}$.

5 (153) Соединение по любому из пп. (1)-(150), характеризующееся тем, что каждый $-R^{C5}$, если присутствует, независимо представляет собой фуранил, тиенил, пирролил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, пиразолил, изоксазолил или изотиазолил и необязательно замещен одной или более группами $-R^{CC1}$ и одной или более группами $-R^{CC2}$.

10

(154) Соединение по любому из пп. (1)-(150), характеризующееся тем, что каждый $-R^{C5}$, если присутствует, независимо представляет собой пиридил, пиридазинил, пиримидинил или пиразинил и необязательно замещен одной или более группами $-R^{CC1}$ и одной или более группами $-R^{CC2}$.

15

(155) Соединение по любому из пп. (1)-(150), характеризующееся тем, что каждый $-R^{C5}$, если присутствует, независимо представляет собой имидазолил или индолил и необязательно замещен одной или более группами $-R^{CC1}$ и одной или более группами $-R^{CC2}$.

20

(156) Соединение по любому из пп. (1)-(150), характеризующееся тем, что каждый $-R^{C5}$, если присутствует, независимо представляет собой фуранил, тиенил, пирролил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, пиразолил, изоксазолил, 156, пиридил, пиридазинил, пиримидинил или пиразинил.

25

(157) Соединение по любому из пп. (1)-(150), характеризующееся тем, что каждый $-R^{C5}$, если присутствует, независимо представляет собой фуранил, тиенил, пирролил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, пиразолил, изоксазолил или изотиазолил.

30

(158) Соединение по любому из пп. (1)-(150), характеризующееся тем, что каждый $-R^{C5}$, если присутствует, независимо представляет собой пиридил, пиридазинил, пиримидинил или пиразинил.

35

(159) Соединение по любому из пп. (1)-(150), характеризующееся тем, что каждый $-R^{C5}$, если присутствует, независимо представляет собой имидазолил или индолил.

Группа -L^C-

- (160) Соединение по любому из пп. (1)-(159), характеризующееся тем, что каждый -L^C-, если присутствует, независимо представляет собой -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂-,
5 -CH(CH₃)CH₂-, -CH(CH₃)- или -CH₂-.
- (161) Соединение по любому из пп. (1)-(159), характеризующееся тем, что каждый -L^C-, если присутствует, независимо представляет собой -CH₂CH₂ или -CH₂-.
- 10 (162) Соединение по любому из пп. (1)-(159), характеризующееся тем, что каждый -L^C-, если присутствует, представляет собой -CH₂-.

Группа -R^{CC1}

- 15 (163) Соединение по любому из пп. (1)-(162), характеризующееся тем, что каждый -R^{CC1}-, если присутствует, представляет собой -R^{CC}.

Группа -R^{CC2}

- 20 (164) Соединение по любому из пп. (1)-(163), характеризующееся тем, что каждый -R^{CC2}-, если присутствует, независимо выбран из:

- F, -Cl, -Br, -I,
-OH, -OR^{CC},
25 -OCF₃,
-NH₂, -NHR^{CC}, -NR^{CC2}, -R^{CM},
-C(=O)OH, -C(=O)OR^{CC}, -OC(=O)R^{CC},
-C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{CC}, -C(=O)NR^{CC2}, -C(=O)R^{CM},
-NHC(=O)R^{CC}, -NR^{CNC}(=O)R^{CC},
30 -C(=O)R^{CC},
-S(=O)NH₂, -S(=O)NHR^{CC}, -S(=O)NR^{CC2}, -S(=O)R^{CM},
-S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{CC}, -S(=O)₂NR^{CC2}, -S(=O)₂R^{CM},
-NHS(=O)R^{CC}, -NR^{CNS}(=O)R^{CC},
-NHS(=O)₂R^{CC}, -NR^{CNS}(=O)₂R^{CC},
35 -S(=O)R^{CC}, -S(=O)₂R^{CC},
-SH, -SR^{CC}, -CN и -NO₂.

(165) Соединение по любому из пп. (1)-(163), характеризующееся тем, что каждый $-R^{CC2}$, если присутствует, независимо выбран из:

- 5
- F, -Cl, -Br, -I,
 - OH, $-OR^{CC}$,
 - $-OCF_3$,
 - $-NH_2$, $-NHR^{CC}$, $-NR^{CC2}$, $-R^{CM}$ и
 - CN.

10 (166) Соединение по любому из пп. (1)-(163), характеризующееся тем, что каждый $-R^{CC2}$, если присутствует, независимо выбран из:

- 15
- F, -Cl, -Br, -I,
 - OH, $-OR^{CC}$ и
 - $-OCF_3$.

(167) Соединение по любому из пп. (1)-(163), характеризующееся тем, что каждый $-R^{CC2}$, если присутствует, независимо выбран из:

- 20
- OH, $-OR^{CC}$,
 - $-NH_2$, $-NHR^{CC}$, $-NR^{CC2}$, $-R^{CM}$,
 - $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{CC}$,
 - $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{CC}$, $-C(=O)NR^{CC2}$, $-C(=O)R^{CM}$,
 - $-NHC(=NH)NH_2$,
 - 25 $-SH$ и $-SR^{CC}$.

(168) Соединение по любому из пп. (1)-(163), характеризующееся тем, что каждый $-R^{CC2}$, если присутствует, независимо выбран из:

- 30
- OH,
 - $-NH_2$,
 - $-C(=O)OH$,
 - $-C(=O)NH_2$,
 - $-NHC(=NH)NH_2$,
 - 35 $-SH$ и $-SMe$.

Группа $-L^{CC}$ -

40 (169) Соединение по любому из пп. (1)-(168), характеризующееся тем, что каждый $-L^{CC}$ -, если присутствует, независимо представляет собой $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ или $-CH_2-$.

(170) Соединение по любому из пп. (1)-(168), характеризующееся тем, что каждый $-L^{CC}$ -, если присутствует, независимо представляет собой $-CH_2CH_2$ или $-CH_2-$.

5 (171) Соединение по любому из пп. (1)-(168), характеризующееся тем, что каждый $-L^{CC}$ -, если присутствует, представляет собой $-CH_2-$.

Группа $-R^{CC}$

10 (172) Соединение по любому из пп. (1)-(171), характеризующееся тем, что каждый $-R^{CC}$ -, если присутствует, представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C_{1-4} алкил.

15 (173) Соединение по любому из пп. (1)-(171), характеризующееся тем, что каждый $-R^{CC}$ -, если присутствует, представляет собой $-Me$.

Группа $-R^{CN}$

20 (174) Соединение по любому из пп. (1)-(173), характеризующееся тем, что каждый $-R^{CN}$ -, если присутствует, независимо представляет собой $-Me$, $-Et$, $-nPr$ или $-iPr$.

(175) Соединение по любому из пп. (1)-(173), характеризующееся тем, что каждый $-R^{CN}$ -, если присутствует, представляет собой $-Me$.

25 Группа $-R^{CM}$

(176) Соединение по любому из пп. (1)-(175), характеризующееся тем, что каждый $-R^{CM}$ -, если присутствует, независимо представляет собой пирролидино, пиперидино, пиперазино или морфолино и:

30 необязательно замещен одной или более группами, выбранными из:
 $-R^{CMM}$, $-C(=O)R^{CMM}$, $-C(=O)OR^{CMM}$ и $-S(=O)_2R^{CMM}$.

35 (177) Соединение по любому из пп. (1)-(175), характеризующееся тем, что каждый $-R^{CM}$ -, если присутствует, независимо представляет собой пирролидино, пиперидино, пиперазино или морфолино.

Группа $-R^{CMM}$

40 (178) Соединение по любому из пп. (1)-(177), характеризующееся тем, что каждый $-R^{CMM}$ -, если присутствует, представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C_{1-4} алкил.

(179) Соединение по любому из пп. (1)-(177), характеризующееся тем, что каждый $-R^{CMM}$, если присутствует, представляет собой $-Me$.

5 Группа $-R^{22C}$: некоторые конкретные группы

(180) Соединение по любому из пп. (1)-(126), характеризующееся тем, что $-R^{22C}$, если присутствует, независимо выбран из:

- CH₃ (например, как в аланине),
- 10 -CH₂CH₃ (например, как в изолейцине),
- CH₂CH(CH₃)₂ (например, как в лейцине),
- CH₂CH₂-S-CH₃ (например, как в метионине),
- CH₂-(фенил) (например, как в фенилаланине),
- CH₂-(1H-индол-3-ил) (например, как в триптофане),
- 15 -CH(CH₃)₂ (например, как в валине),
- CH₂-C(=O)NH₂ (например, как в аспарагине),
- CH₂-SH (например, как в цистеине),
- CH₂CH₂-C(=O)NH₂ (например, как в глутамине),
- CH₂-OH (например, как в серине),
- 20 -CH(OH)CH₃ (например, как в треонине),
- CH₂-(4-гидроксифенил) (например, как в тирозине),
- CH₂CH₂CH₂-NH-C(=NH)-NH₂ (например, как в аргинине),
- CH₂-(1H-имидазол-4-ил) (например, как в гистидине),
- CH₂CH₂CH₂CH₂-NH₂ (например, как в лизине),
- 25 -CH₂-C(=O)OH (например, как в аспарагиновой кислоте), и
- CH₂CH₂-C(=O)OH (например, как в глутаминовой кислоте).

Группа $-R^{22D}$

30 (181) Соединение по любому из пп. (1)-(180), характеризующееся тем, что $-R^{22D}$, если присутствует, независимо выбран из:

- F, -Cl, -Br, -I,
- OH, -OR^{DD},
- 35 -OCF₃,
- NH₂, -NHR^{DD}, -NR^{DD}₂, -R^{DM},
- C(=O)OH, -C(=O)OR^{DD}, -OC(=O)R^{DD},
- C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{DD}, -C(=O)NR^{DD}₂, -C(=O)R^{DM},
- NHC(=O)R^{DD}, -NR^{DN}C(=O)R^{DD},
- 40 -C(=O)R^{DD},
- S(=O)NH₂, -S(=O)NHR^{DD}, -S(=O)NR^{DD}₂, -S(=O)R^{DM},

- 5 -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{DD}, -S(=O)₂NR^{DD}₂, -S(=O)₂R^{DM},
 -NHS(=O)R^{DD}, -NR^{DN}S(=O)R^{DD},
 -NHS(=O)₂R^{DD}, -NR^{DN}S(=O)₂R^{DD},
 -S(=O)R^{DD}, -S(=O)₂R^{DD},
 -SR^{DD}, -CN и -NO₂.

(182) Соединение по любому из пп. (1)-(180), характеризующееся тем, что каждый -R^{22D}, если присутствует, независимо выбран из:

- 10 -F, -Cl, -Br, -I,
 -OH, -OR^{DD},
 -OCF₃,
 -NH₂, -NHR^{DD}, -NR^{DD}₂, -R^{DM} и
 -CN.

15 (183) Соединение по любому из пп. (1)-(180), характеризующееся тем, что каждый -R^{22D}, если присутствует, независимо выбран из:

- 20 -F, -Cl, -Br, -I,
 -OH, -OR^{DD} и
 -OCF₃.

Группа -R^{DD}

25 (184) Соединение по любому из пп. (1)-(183), характеризующееся тем, что каждый -R^{DD}, если присутствует, представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C₁₋₄ алкил.

30 (185) Соединение по любому из пп. (1)-(183), характеризующееся тем, что каждый -R^{DD}, если присутствует, представляет собой -Me.

Группа -R^{DN}

35 (186) Соединение по любому из пп. (1)-(185), характеризующееся тем, что каждый -R^{DN}, если присутствует, независимо представляет собой -Me, -Et, -nPr или -iPr.

(187) Соединение по любому из пп. (1)-(185), характеризующееся тем, что каждый -R^{DN}, если присутствует, представляет собой -Me.

Группа -R^{DM}

(188) Соединение по любому из пп. (1)-(187), характеризующееся тем, что каждый -R^{DM}, если присутствует, независимо представляет собой пирролидино, пиперидино, пиперазино или морфолино и:

необязательно замещен одной или более группами, выбранными из: -R^{DMM}, -C(=O)R^{DMM}, -C(=O)OR^{DMM} и -S(=O)₂R^{DMM}.

(189) Соединение по любому из пп. (1)-(187), характеризующееся тем, что каждый -R^{DM}, если присутствует, независимо представляет собой пирролидино, пиперидино, пиперазино или морфолино.

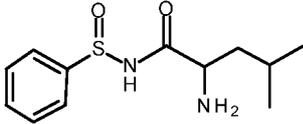
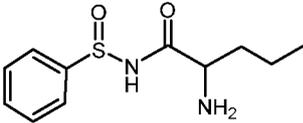
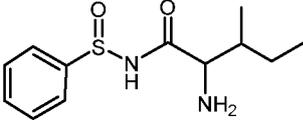
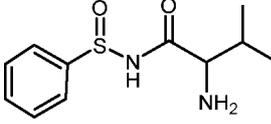
Группа -R^{DMM}

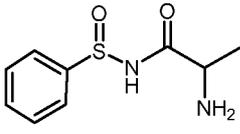
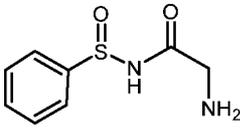
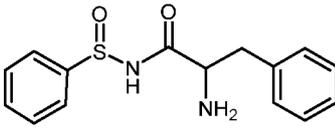
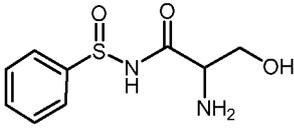
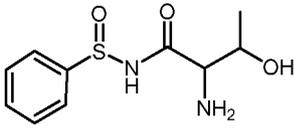
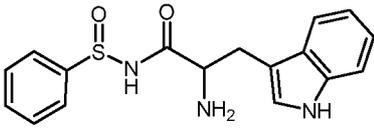
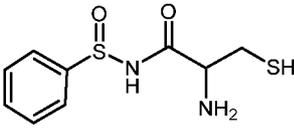
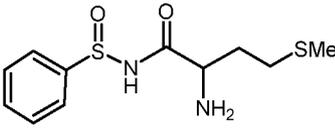
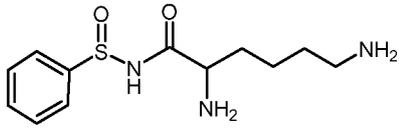
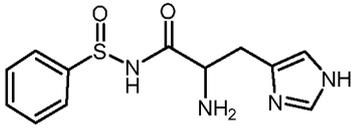
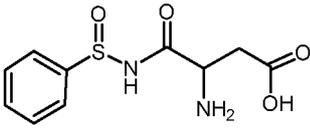
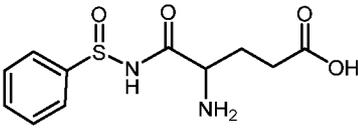
(190) Соединение по любому из пп. (1)-(189), характеризующееся тем, что каждый -R^{DMM}, если присутствует, представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C₁₋₄ алкил.

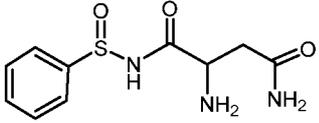
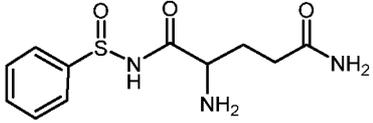
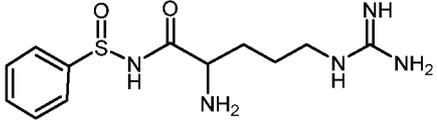
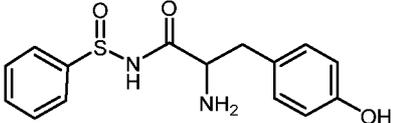
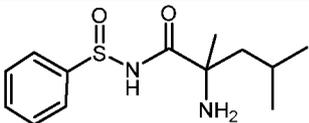
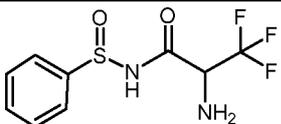
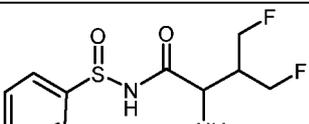
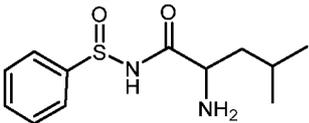
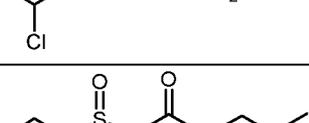
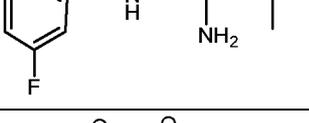
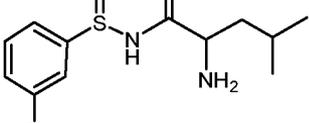
(191) Соединение по любому из пп. (1)-(189), характеризующееся тем, что каждый -R^{DMM}, если присутствует, представляет собой -Me.

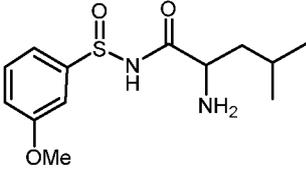
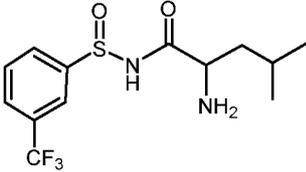
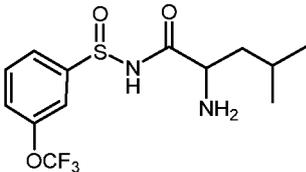
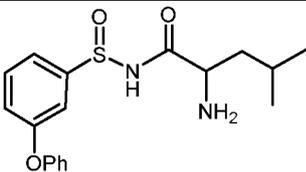
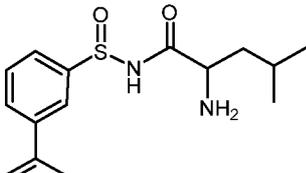
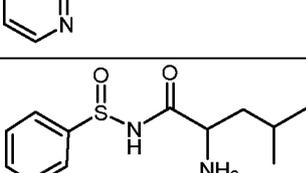
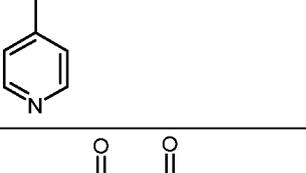
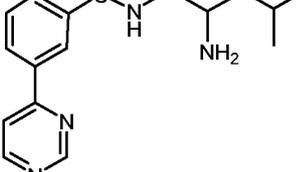
Конкретные соединения

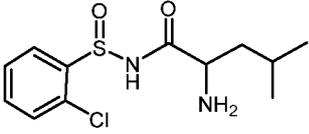
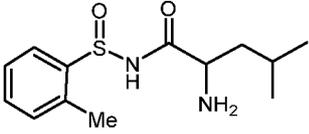
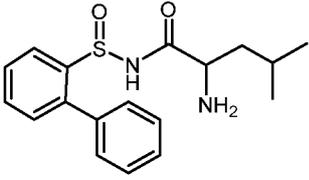
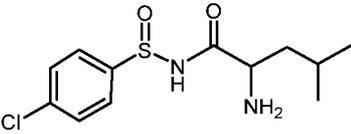
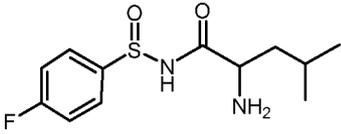
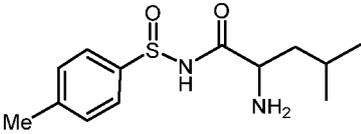
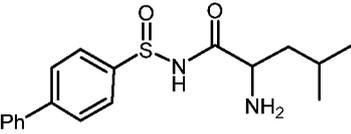
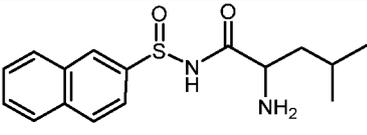
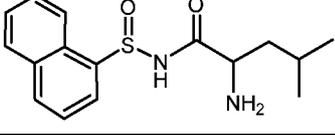
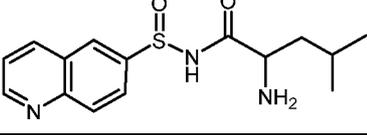
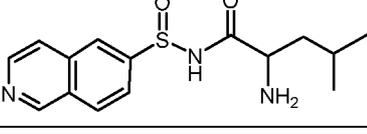
(192) Соединение по п. (1), выбранное из соединений следующих формул, и их фармацевтически приемлемых солей, гидратов и сольватов:

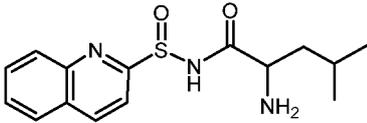
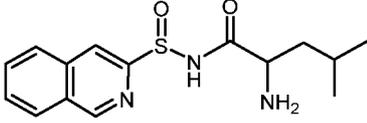
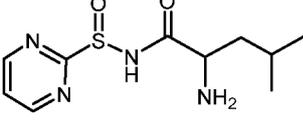
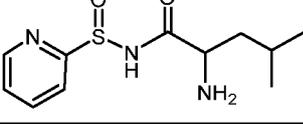
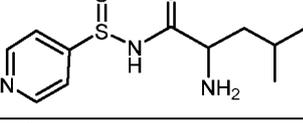
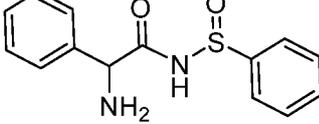
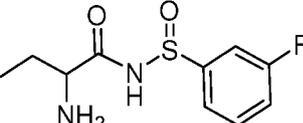
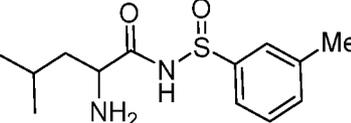
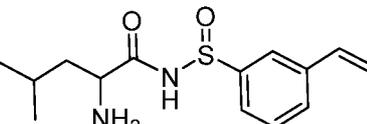
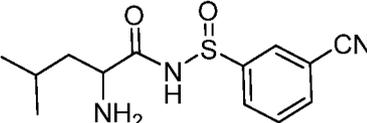
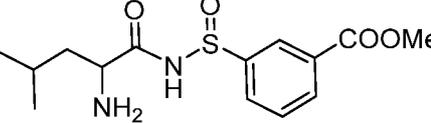
Структура	Код
	ANASA-001
	ANASA-002
	ANASA-003
	ANASA-004

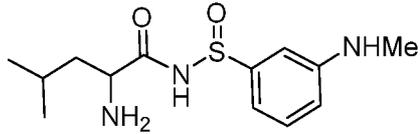
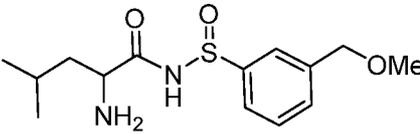
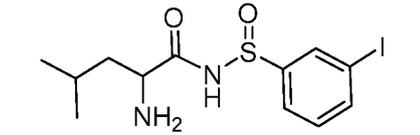
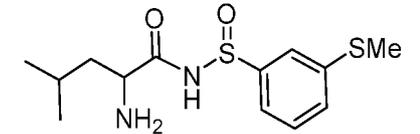
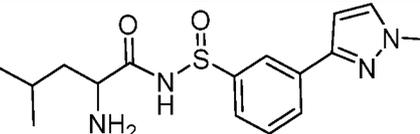
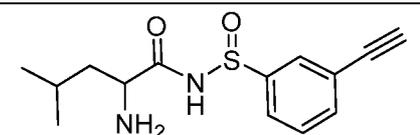
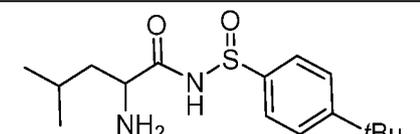
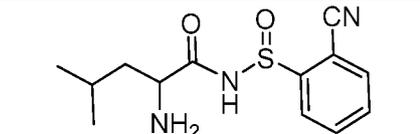
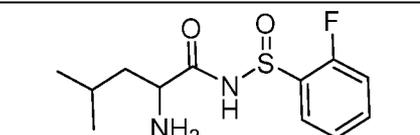
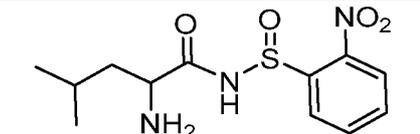
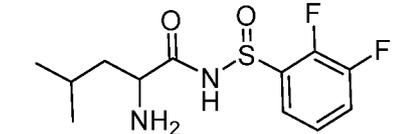
Структура	Код
 <chem>CC(N)C(=O)NS(=O)(=O)c1ccccc1</chem>	ANASA-005
 <chem>NCC(=O)NS(=O)(=O)c1ccccc1</chem>	ANASA-006
 <chem>NCC(c1ccccc1)C(=O)NS(=O)(=O)c1ccccc1</chem>	ANASA-007
 <chem>NCC(O)C(=O)NS(=O)(=O)c1ccccc1</chem>	ANASA-008
 <chem>CC(O)C(N)C(=O)NS(=O)(=O)c1ccccc1</chem>	ANASA-009
 <chem>NCC1=CNC2=CC=CC=C12C(=O)NS(=O)(=O)c1ccccc1</chem>	ANASA-010
 <chem>NCCS(=O)C(=O)NS(=O)(=O)c1ccccc1</chem>	ANASA-011
 <chem>CSCCC(N)C(=O)NS(=O)(=O)c1ccccc1</chem>	ANASA-012
 <chem>NCCCCCCNCC(N)C(=O)NS(=O)(=O)c1ccccc1</chem>	ANASA-013
 <chem>NCC1=CN=CN=C1C(=O)NS(=O)(=O)c1ccccc1</chem>	ANASA-014
 <chem>NCC(O)CC(=O)NS(=O)(=O)c1ccccc1</chem>	ANASA-015
 <chem>NCC(=O)CC(=O)NS(=O)(=O)c1ccccc1</chem>	ANASA-016

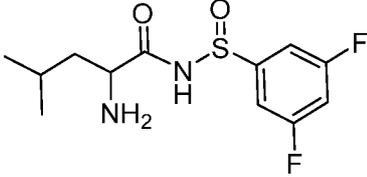
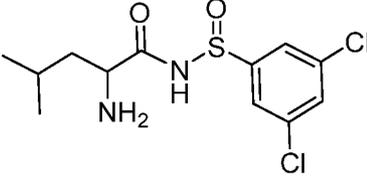
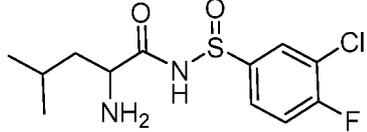
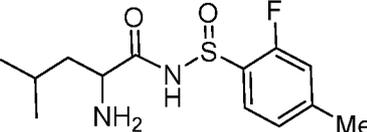
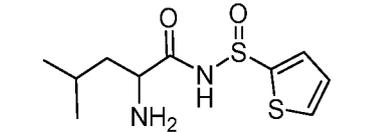
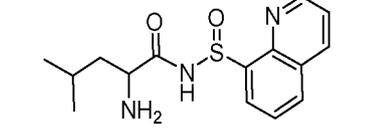
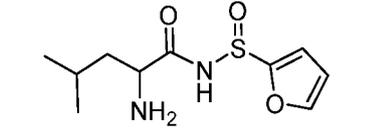
Структура	Код
	ANASA-017
	ANASA-018
	ANASA-019
	ANASA-020
	ANASA-021
	ANASA-022
	ANASA-023
	ANASA-024
	ANASA-025
	ANASA-026
	ANASA-027

Структура	Код
 <chem>CC(C)CC(N)C(=O)NS(=O)c1ccc(OC)cc1</chem>	ANASA-028
 <chem>CC(C)CC(N)C(=O)NS(=O)c1ccc(C(F)(F)F)cc1</chem>	ANASA-029
 <chem>CC(C)CC(N)C(=O)NS(=O)c1ccc(OC(F)(F)F)cc1</chem>	ANASA-030
 <chem>CC(C)CC(N)C(=O)NS(=O)c1ccc(Oc2ccccc2)cc1</chem>	ANASA-031
 <chem>CC(C)CC(N)C(=O)NS(=O)c1ccc(cc1-c2ccncc2)</chem>	ANASA-032
 <chem>CC(C)CC(N)C(=O)NS(=O)c1ccc(cc1-c2ccncc2)</chem>	ANASA-033
 <chem>CC(C)CC(N)C(=O)NS(=O)c1ccc(cc1-c2ccncc2)</chem>	ANASA-034
 <chem>CC(C)CC(N)C(=O)NS(=O)c1ccc(cc1-c2ccncc2)</chem>	ANASA-035

Структура	Код
	ANASA-036
	ANASA-037
	ANASA-038
	ANASA-039
	ANASA-040
	ANASA-041
	ANASA-042
	ANASA-043
	ANASA-044
	ANASA-045
	ANASA-046

Структура	Код
	ANASA-047
	ANASA-048
	ANASA-049
	ANASA-050
	ANASA-051
	ANASA-052
	ANASA-053
	ANASA-054
	ANASA-055
	ANASA-056
	ANASA-057

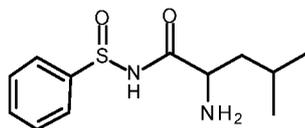
Структура	Код
	ANASA-058
	ANASA-059
	ANASA-060
	ANASA-061
	ANASA-062
	ANASA-063
	ANASA-064
	ANASA-065
	ANASA-066
	ANASA-067
	ANASA-068

Структура	Код
 <chem>CC(C)CC(N)C(=O)NS(=O)c1cc(F)cc(F)c1</chem>	ANASA-069
 <chem>CC(C)CC(N)C(=O)NS(=O)c1cc(Cl)cc(Cl)c1</chem>	ANASA-070
 <chem>CC(C)CC(N)C(=O)NS(=O)c1cc(Cl)cc(F)c1</chem>	ANASA-071
 <chem>CC(C)CC(N)C(=O)NS(=O)c1cc(F)cc(C)c1</chem>	ANASA-072
 <chem>CC(C)CC(N)C(=O)NS(=O)c1ccsc1</chem>	ANASA-073
 <chem>CC(C)CC(N)C(=O)NS(=O)c1cccc2nc1c2</chem>	ANASA-074
 <chem>CC(C)CC(N)C(=O)NS(=O)c1ccoc1</chem>	ANASA-075

(193) Соединение по п. (1), выбранное из соединений следующих формул, и их фармацевтически приемлемых солей, гидратов и сольватов:

- 5 ANASA-001; ANASA-002; ANASA-003; ANASA-004; ANASA-007; ANASA-012;
ANASA-021; ANASA-024; ANASA-025; ANASA-026; ANASA-027; ANASA-028;
ANASA-029; ANASA-030; ANASA-036; ANASA-040; ANASA-043; ANASA-044;
ANASA-050; ANASA-052; ANASA-053; ANASA-054; ANASA-055; ANASA-056;
ANASA-057; ANASA-058; ANASA-059; ANASA-060; ANASA-061; ANASA-062;
ANASA-063; ANASA-064; ANASA-065; ANASA-066; ANASA-067; ANASA-068;
10 ANASA-069; ANASA-070; ANASA-071; ANASA-072; ANASA-073; ANASA-074;
ANASA-075.

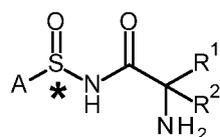
(194) Соединение по п. (1), выбранное из соединений следующей формулы и их фармацевтически приемлемых солей, гидратов и сольватов:



15

Хиральные центры

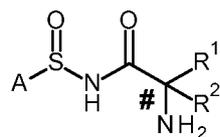
- 20 (195) Соединение по любому из пп. (1)-(194), характеризующееся тем, что атом серы, который образует часть сульфоксидной группы (т.е. отмеченный звездочкой (*) на следующей формуле), находится в (*R*)-конфигурации.



25

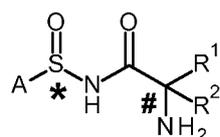
- (196) Соединение по любому из пп. (1)-(194), характеризующееся тем, что атом серы, который образует часть сульфоксидной группы (т.е. отмеченный звездочкой (*) на предыдущей формуле), находится в (*S*)-конфигурации.

- 30 (197) Соединение по любому из пп. (1)-(194), характеризующееся тем, что атом углерода, к которому присоединены -R¹ и -R² (т.е. отмеченный решеткой (#) на следующей формуле), находится в (*R*)-конфигурации.



(198) Соединение по любому из пп. (1)-(194), характеризующееся тем, что атом углерода, к которому присоединены $-R^1$ и $-R^2$ (т.е. отмеченный решеткой (#) на предыдущей формуле), находится в (*S*)-конфигурации.

(199) Соединение по любому из пп. (1)-(194), характеризующееся тем, что:
атом серы, который образует часть сульфоксидной группы (т.е. отмеченный звездочкой (*) на следующей формуле), находится в (*R*)-конфигурации; и
атом углерода, к которому присоединены $-R^1$ и $-R^2$ (т.е. отмеченный решеткой (#) на следующей формуле), находится в (*R*)-конфигурации.



(200) Соединение по любому из пп. (1)-(194), характеризующееся тем, что:
атом серы, который образует часть сульфоксидной группы (т.е. отмеченный звездочкой (*) на представленной выше формуле), находится в (*R*)-конфигурации; и
атом углерода, к которому присоединены $-R^1$ и $-R^2$ (т.е. отмеченный решеткой (#) на представленной выше формуле), находится в (*S*)-конфигурации.

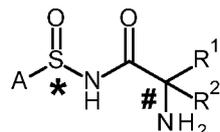
(201) Соединение по любому из пп. (1)-(194), характеризующееся тем, что:
атом серы, который образует часть сульфоксидной группы (т.е. отмеченный звездочкой (*) на представленной выше формуле), находится в (*S*)-конфигурации; и
атом углерода, к которому присоединены $-R^1$ и $-R^2$ (т.е. отмеченный решеткой (#) на представленной выше формуле), находится в (*R*)-конфигурации.

(202) Соединение по любому из пп. (1)-(194), характеризующееся тем, что:
атом серы, который образует часть сульфоксидной группы (т.е. отмеченный звездочкой (*) на представленной выше формуле), находится в (*S*)-конфигурации; и
атом углерода, к которому присоединены $-R^1$ и $-R^2$ (т.е. отмеченный решеткой (#) на представленной выше формуле), находится в (*S*)-конфигурации.

(203) Соединение по любому из пп. (1)-(194), характеризующееся тем, что:

атом серы, который образует часть сульфоксидной группы (т.е. отмеченный звездочкой (*) на следующей формуле), находится в (*R*)-конфигурации; и

5 атом углерода, к которому присоединены -R¹ и -R² (т.е. отмеченный решеткой (#) на следующей формуле), не является хиральным (т.е. -R¹ и -R² являются одинаковыми).



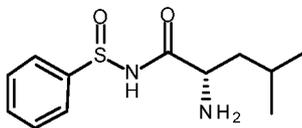
10

(204) Соединение по любому из пп. (1)-(194), характеризующееся тем, что:

атом серы, который образует часть сульфоксидной группы (т.е. отмеченный звездочкой (*) на представленной выше формуле), находится в (*S*)-конфигурации; и

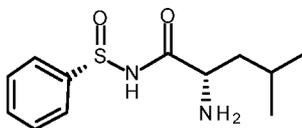
15 атом углерода, к которому присоединены -R¹ и -R² (т.е. отмеченный решеткой (#) на следующей формуле), не является хиральным (т.е. -R¹ и -R² являются одинаковыми).

(205) Соединение по п. (1), выбранное из соединений следующей формулы и их фармацевтически приемлемых солей, гидратов и сольватов:



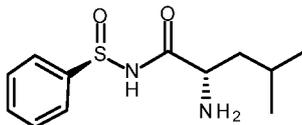
20

(206) Соединение по п. (1), выбранное из соединений следующей формулы и их фармацевтически приемлемых солей, гидратов и сольватов:



25

(207) Соединение по п. (1), выбранное из соединений следующей формулы и их фармацевтически приемлемых солей, гидратов и сольватов:



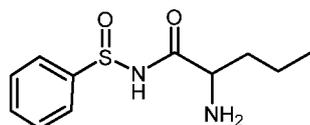
Необязательные условия

Необязательно, предложенные соединения являются такими, как определено в настоящем документе, но дополнительно ограничены одним или более условиями, рассмотренными ниже.

5

(208) Соединение по любому из пп. (1)-(207), при условии, что: указанное соединение не является соединением следующей формулы или его фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом:

10



(209) Соединение по любому из пп. (1)-(207), при условии, что: если группа $-C(NH_2)R^1R^2$ представляет собой $-CH(NH_2)CH_2CH_2CH_3$, то *-A отличен от незамещенного фенила.*

15

(210) Соединение по любому из пп. (1)-(207), при условии, что: если *-A* представляет собой незамещенный фенил, то группа $-C(NH_2)R^1R^2$ *отлична от* $-CH(NH_2)CH_2CH_2CH_3$.

20

(211) Соединение по любому из пп. (1)-(207), при условии, что: группа $-C(NH_2)R^1R^2$ *отличная от* $-CH(NH_2)CH_2CH_2CH_3$.

(212) Соединение по любому из пп. (1)-(207), при условии, что: *-A отличен от* незамещенного фенила.

25

Комбинации

Следует понимать, что некоторые признаки настоящего изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов реализации, также могут быть
5 представлены в виде комбинации в составе одного варианта реализации. И наоборот, различные признаки настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта реализации, также могут быть представлены по отдельности или в любой подходящей подкомбинации. Все комбинации вариантов реализации, относящихся к химическим группам, представленным
10 переменными (например, -A, -R¹, -R² и т.д.), специально предусмотрены настоящим изобретением и описаны в настоящем документе так, как если бы каждая и любая комбинация была описана отдельно и в явном виде, до той степени, до которой такие комбинации включают соединения, которые являются **стабильными соединениями** (т.е. соединениями, которые можно выделить, охарактеризовать и
15 испытать на биологическую активность). Кроме того, все подкомбинации химических групп, перечисленных в вариантах реализации, описывающих такие переменные, также специально предусмотрены настоящим изобретением и описаны в настоящем документе так, как если бы любая и каждая такая подкомбинация химических групп была описана в настоящем документе в
20 отдельности и в явном виде.

По существу очищенные формы

Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям ANASA в
25 очищенной форме.

В одном варианте реализации соединение представлено в по существу очищенной форме и/или в форме, по существу не содержащей примесей.

30 В одном варианте реализации соединение представлено в по существу очищенной форме с чистотой по меньшей мере 50% по массе, например, по меньшей мере 60% по массе, например, по меньшей мере 70% по массе, например, по меньшей мере 80% по массе, например, по меньшей мере 90% по массе, например, по
35 меньшей мере 95% по массе, например, по меньшей мере 97% по массе, например, по меньшей мере 98% по массе, например, по меньшей мере 99% по массе.

Если не указано, по существу очищенная форма относится к соединению в любой стереоизомерной или энантиомерной форме. Например, в одном варианте реализации по существу очищенная форма относится к смеси стереоизомеров, т.е.
40 очищенной в отношении других соединений. В одном варианте реализации по

существо очищенная форма относится к одному стереоизомеру, например, к оптически чистому стереоизомеру. В одном варианте реализации по существу очищенная форма относится к смеси энантиомеров. В одном варианте реализации по существу очищенная форма относится к эквимолярной смеси энантиомеров (т.е. к рацемической смеси, рацемату). В одном варианте реализации по существу очищенная форма относится к одному энантиомеру, например, к оптически чистому энантиомеру.

В одном варианте реализации соединение представлено в форме, по существу не содержащей примесей, причем примеси составляют не более 50% по массе, например, не более 40% по массе, например, не более 30% по массе, например, не более 20% по массе, например, не более 10% по массе, например, не более 5% по массе, например, не более 3% по массе, например, не более 2% по массе, например, не более 1% по массе.

Если не указано, примеси относятся к другим соединениям, то есть к соединениям, отличным от стереоизомеров или энантиомеров. В одном варианте реализации примеси относятся к другим соединениям и другим стереоизомерам. В одном варианте реализации примеси относятся к другим соединениям и другому энантиомеру.

В одном варианте реализации соединение представлено в по существу очищенной форме с оптической чистотой по меньшей мере 60% (т.е. 60% соединения, в молярном выражении, представляет собой требуемый стереоизомер или энантиомер, и 40% составляет нежелательный стереоизомер(-ы) или энантиомер), например, по меньшей мере 70%, например, по меньшей мере 80%, например, по меньшей мере 90%, например, по меньшей мере 95%, например, по меньшей мере 97%, например, по меньшей мере 98%, например, по меньшей мере 99%.

30 Изомеры

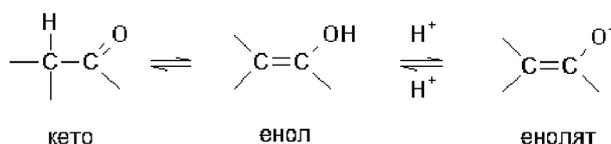
Некоторые соединения могут существовать в одной или более конкретных геометрических, оптических, энантиомерных, диастереомерных, эпимерных, атроповых, стереоизомерных, таутомерных, конформационных или аномерных формах, включая, но не ограничиваясь этим, цис- и транс-формы; E- и Z-формы; цис-, транс- и рац-формы; эндо- и экзо-формы; R-, S- и мезоформы; D- и L-формы; d- и l-формы; (+) и (-) формы; кето-, енольные и енолятные формы; син- и анти-формы; синклинальные и антиклинальные формы; α - и β -формы; аксиальные и экваториальные формы; формы лодки, кресла, скрученной формы, формы

оболочки и полукресла; и их комбинаций, здесь и далее совокупно называемых «изомерами» (или «изомерными формами»).

5 Следует отметить, что за исключением описанных ниже вариантов таутомерных форм, из термина «изомеры» в данном контексте специально исключены структурные (или составные) изомеры (т.е. изомеры, которые отличаются соединениями между атомами, а не просто положением атомов в пространстве). Например, ссылку на метокси-группу $-\text{OCH}_3$ не следует толковать как ссылку на ее структурный изомер, гидроксиметильную группу $-\text{CH}_2\text{OH}$. Таким же образом, упоминание орто-хлорфенила не следует толковать как упоминание его структурного изомера, мета-хлорфенила. Однако упоминание класса структур вполне может включать структурно изомерные формы, входящие в данный класс (например, C_{1-3} алкил включают н-пропил и изо-пропил; бутил включает н-, изо-, втор- и трет-бутил; метоксифенил включает орто-, мета- и пара-метоксифенил).

15 Указанное выше исключение не относится к таутомерным формам, например, кето-, енольным и енолятным формам, как, например, в следующих таутомерных парах: кето/енол (изображенный ниже), имин/енамин, амид/иминоспирт, амидин/амидин, нитрозо/оксим, тиокетон/ентиол, N-нитрозо/гидроксиазо и нитро/аци-нитро.

20



25 Следует отметить, что в термин «изомер» специально включены соединения с одним или более изотопными замещениями. Например, H может быть в любой изотопной форме, включая ^1H , ^2H (D) и ^3H (T); C может быть в любой изотопной форме, включая ^{12}C , ^{13}C и ^{14}C ; O может быть в любой изотопной форме, включая ^{16}O и ^{18}O ; S может быть в любой изотопной форме, включая ^{32}S , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S и ^{36}S ; и т.п.

30 Если не указано иное, упоминание конкретного соединения включает все такие изомерные формы, в том числе их смеси (например, рацемические смеси). Способы получения (например, асимметричный синтез) и разделения (например, фракционная кристаллизация и хроматографические средства) таких изомерных форм либо известны в данной области техники, либо могут быть без труда созданы
35 посредством адаптации способов, описанных в настоящем документе, или известных способов, известным образом.

Соли

5 Может быть удобно или желательно получать, очищать и/или работать с соответствующей солью соединения, например, фармацевтически приемлемой солью. Примеры фармацевтически приемлемых солей рассмотрены в публикации Berge *et al.*, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," J. Pharm. Sci., том 66, сс. 1-19.

10 Например, если соединение является анионным или имеет функциональную группу, которая может быть анионной (например, -COOH может представлять собой -COO⁻), то может быть получена соль с подходящим катионом. Примеры подходящих неорганических катионов включают, но не ограничиваются этим, ионы щелочных металлов, такие как Na⁺ и K⁺, щелочноземельные катионы, такие как Ca²⁺ и Mg²⁺, и другие катионы, такие как Al³⁺. Примеры подходящих органических катионов включают, но не ограничиваются этим, ион аммония (т.е. NH₄⁺) и ионы замещенного аммония (например, NH₃R⁺, NH₂R₂⁺, NHR₃⁺, NR₄⁺). Примеры некоторых подходящих ионов замещенного аммония представляют собой ионы, полученные из: этиламина, диэтиламина, дициклогексиламина, триэтиламина, бутиламина, этилендиамина, этаноламина, диэтанолламина, пиперазина, бензиламина, фенилбензиламина, холина, меглума и трометамина, а также аминокислот, таких как лизин и аргинин. Примером обычного иона четвертичного аммония является N(CH₃)₄⁺.

25 Если соединение является катионным или имеет функциональную группу, которая может быть катионной (например, -NH₂ может представлять собой -NH₃⁺), то может быть получена соль с подходящим анионом. Примеры подходящих неорганических анионов включают, но не ограничиваются этим, анионы, полученные из следующих неорганических кислот: хлористоводородная, бромистоводородная, йодистоводородная, серная, сернистая, азотная, азотистая, фосфорная и фосфористая.

30 Примеры подходящих органических анионов включают, но не ограничиваются этим, анионы, полученные из следующих органических кислот: 2-ацетилоксибензойная, уксусная, аскорбиновая, аспарагиновая, бензойная, камфорсульфоновая, коричная, лимонная, этилендиаминтетрауксусная, этандисульфоновая, этансульфоновая, муравьиная, фумаровая, глюкогептоновая, глюконовая, глутаминовая, гликолевая, гидроксималеиновая, гидроксинафталинкарбоновая, изетионовая, молочная, лактобионовая, лауриновая, малеиновая, яблочная, метансульфоновая, муциновая, олеиновая, щавелевая, пальмитиновая, памоевая, пантотеновая, фенилуксусная, фенилсульфоновая, пропионовая, пировиноградная, салициловая, 40 стеариновая, янтарная, сульфаниловая, винная, толуолсульфоновая и

валериановая. Примеры подходящих полимерных органических анионов включают, но не ограничиваются этим, анионы, полученные из следующих полимерных кислот: дубильная кислота, карбоксиметилцеллюлоза.

- 5 Если не указано иное, упоминание конкретного соединения также включает его солевые формы.

Гидраты и сольваты

- 10 Может быть удобно или желательно получать, очищать и/или работать с соответствующим сольватом соединения. Термин «сольват» в данном контексте использован в обычном смысле для обозначения комплекса растворенного вещества (например, соединения, соли соединения) и растворителя. Если растворителем является вода, то сольват обычно может быть упомянут как гидрат,
15 например, полугидрат, моногидрат, полуторагидрат, дигидрат, тригидрат и т.д.

Если не указано иное, упоминание конкретного соединения также включает его сольватные и гидратные формы.

20 Химически защищенные формы

- Может быть удобно или желательно получать, очищать и/или работать с соединением в химически защищенной форме. Термин «химически защищенная форма» использован в данном контексте в обычном химическом смысле и
25 относится к соединению, в котором одна или более реакционноспособных функциональных групп защищены от нежелательных химических реакций в определенных условиях (таких как pH, температура, облучение, растворитель и т.п.). На практике используют общеизвестные химические методы для обратимого превращения в неактивную форму функциональной группы, которая в противном
30 случае является реакционноспособной, при определенных условиях. В химически защищенной форме одна или более реакционноспособных функциональных групп находятся в форме защищенной или защитной группы (также известной как замаскированная или маскирующая группа, или заблокированная или блокирующая группа). Защищая реакционноспособную функциональную группу, можно
35 осуществлять реакции с участием других незащищенных реакционноспособных функциональных групп, не затрагивая защищенную группу; защитную группу можно удалять, обычно на следующем этапе, без существенного влияния на остальную часть молекулы. См., например, Protective Groups in Organic Synthesis (T. Greene and P. Wuts; 4-е издание; John Wiley and Sons, 2006).

40

В органическом синтезе широко распространены и хорошо известны многие такие «защитные», «блокирующие» или «маскирующие» способы. Например, соединение, которое имеет две неэквивалентные реакционноспособные функциональные группы, которые обе являются активными в определенных условиях, можно дериватизовать так, чтобы одна из функциональных групп стала «защищенной» и, следовательно, неактивной, в данный конкретный условиях; защищенное таким образом соединение можно использовать в качестве реагента, который фактически содержит только одну реакционноспособную функциональную группу. После завершения требуемой реакции (с участием другой функциональной группы) с защищенной группы можно «снять защиту» для ее возврата к исходной функциональности.

Например, гидроксильную группу можно защитить в форме простого эфира (-OR) или сложного эфира (-OC(=O)R), например: трет-бутилового эфира; бензилового, бензгидрильного (дифенилметилового) или тритильного (трифенилметилового) эфира; триметилсилильного или трет-бутилдиметилсилильного эфира; или ацетильного эфира (-OC(=O)CH₃, -OAc).

Например, аминную группу можно защитить в форме, например, амида (-NRCO-R) или уретана (-NRCO-OR), например: метиламида (-NHCO-CH₃); бензилоксиамида (-NHCO-OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz); в форме трет-бутоксиамида (-NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc); 2-бифенил-2-пропоксиамида (-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Broc), в форме 9-флуоренилметоксиамида (-NH-Fmoc), в форме 6-нитровератрилоксиамида (-NH-Nvoc), в форме 2-триметилсилилэтилоксиамида (-NH-Teoc), в форме 2,2,2-трихлорэтилоксиамида (-NH-Troc), в форме аллилоксиамида (-NH-Alloc), в форме 2-(фенилсульфонил)этилоксиамида (-NH-Psec); или в соответствующих случаях (например, в случае циклических аминов) в форме нитроксидного радикала (>N-O●).

30 Пролекарства

Может быть удобно или желательно получать, очищать и/или работать с соединением в форме пролекарства. Термин «пролекарство» в данном контексте относится к соединению, которое в процессе метаболизма (например, *in vivo*), превращается в требуемое активное соединение. Как правило, пролекарство является неактивным или менее активным, чем требуемое активное соединение, но может обеспечивать преимущество при работе с ним, преимущественное введение или преимущественные метаболические свойства.

Например, некоторые пролекарства являются сложными эфирами активного соединения (например, физиологически приемлемый метаболически неустойчивый сложный эфир). В процессе метаболизма сложноеэфирная группа (-C(=O)OR) расщепляется с образованием активного лекарственного соединения. Такие сложные эфиры можно получать эстерификацией, например, любой из карбоксильных групп (-C(=O)OH) в исходном соединении, если это уместно – с предварительной защитой любых других реакционноспособных групп, присутствующих в исходном соединении, с последующим снятием защиты в случае необходимости.

10

Кроме того, некоторые пролекарства активируются ферментативно с образованием активного соединения или соединения, которое в ходе дальнейшей химической реакции превращается в активное соединение (например, ADEPT, GDEPT, LIDEPT и т.д.). Например, пролекарство может представлять собой производное сахара или другой конъюгат гликозида, или может представлять собой сложноеэфирное производное аминокислоты.

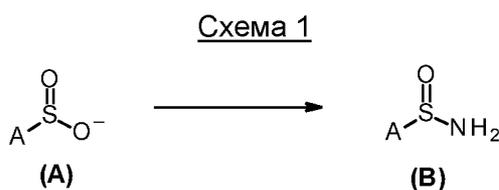
15

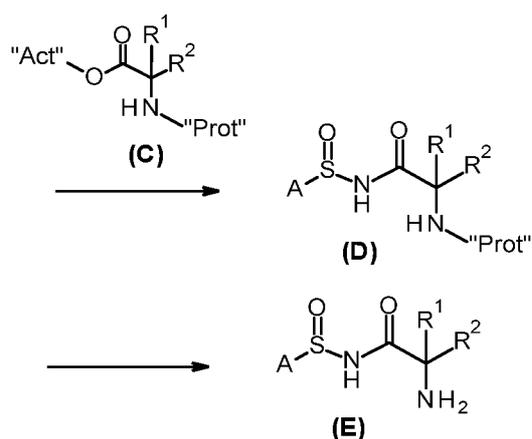
Общий химический синтез

20 В настоящем документе описаны способы химического синтеза соединений ANASA. Эти и/или другие общеизвестные способы можно модифицировать и/или адаптировать известным образом для облегчения синтеза дополнительных соединений, описанных в настоящем документе.

25 Например, как показано на следующей схеме, подходящий арилсульфонат (A) можно превращать в соответствующий арилсульфинамид (B), например, посредством взаимодействия с оксалилхлоридом. Затем продукт (B) можно ацилировать в процессе реакции с соответствующим образом защищенной («Prot») и соответствующим образом активированной («Act») альфа-аминокислотой (C) с получением соответствующего защищенного 2-амино-*N*-(арилсульфинил)ацетамида (D). С продукта (D) можно снять защиту с получением требуемого 2-амино-*N*-(арилсульфинил)ацетамида (E). Затем при необходимости можно выделить отдельные стереоизомеры (энантиомеры, диастереомеры) соединения (E).

35





Композиции

5

Один аспект настоящего изобретения относится к композиции (например, фармацевтической композиции), содержащей соединение ANASA, описанное в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

10

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения композиции (например, фармацевтической композиции), включающему смешивание соединения ANASA, описанного в настоящем документе, и фармацевтически приемлемого носителя, разбавителя или вспомогательного вещества.

15

Применение

20

Соединения ANASA, описанные в настоящем документе, подходят для применения, например, в лечении нарушений (например, заболеваний), облегчаемых ингибированием (например, селективным ингибированием) бактериальной аминоксил-тРНК-синтетазы (aaRS) (например, бактериальной лейцил-тРНК-синтетазы, LeuRS; и т.д.), как описано в настоящем документе.

Селективность

25

В одном варианте реализации ингибирование бактериальной аминоксил-тРНК-синтетазы (aaRS) является селективным ингибированием, например, по сравнению аминоксил-тРНК-синтетазы (aaRS) *млекопитающих*, например, соответствующей аминоксил-тРНК-синтетазы *млекопитающих*.

30

В одном варианте реализации ингибирование бактериальной аминоксил-тРНК-синтетазы (aaRS) является селективным ингибированием, например, по сравнению

аминоацил-тРНК-синтетазы (aaRS) человека, например, соответствующей
аминоацил-тРНК-синтетазы человека.

5 Например, в одном варианте реализации соединение ANASA селективно
ингибирует бактериальную лейцил-тРНК-синтетазу (LeuRS) по сравнению с лейцил-
тРНК-синтетазой (LeuRS) человека.

Применение в способах ингибирования бактериальной аминоксил-тРНК-синтетазы

10 Один аспект настоящего изобретения относится к способу ингибирования
(например, селективного ингибирования) бактериальной аминоксил-тРНК-
синтетазы (aaRS) (например, бактериальной лейцил-тРНК-синтетазы, LeuRS, и
т.д.), *in vitro* или *in vivo*, включающему приведение в контакт указанной синтетазы с
15 эффективным количеством соединения ANASA, описанного в настоящем
документе.

Один аспект настоящего изобретения относится к способу ингибирования
(например, селективного ингибирования) функции бактериальной аминоксил-тРНК-
синтетазы (aaRS) (например, бактериальной лейцил-тРНК-синтетазы, LeuRS, и
20 т.д.), в клетке (например, в бактериальной клетке), *in vitro* или *in vivo*, включающему
приведение в контакт указанной клетки с эффективным количеством
соединения ANASA, описанного в настоящем документе.

Специалисты в данной области техники могут без труда определить, ингибирует ли
25 соединение-кандидат бактериальную аминоксил-тРНК-синтетазу (например,
бактериальную лейцил-тРНК-синтетазу и т.д.). Например, подходящие анализы
описаны в настоящем документе или известны в данной области техники.

В одном варианте реализации предложенный способ осуществляют *in vitro*.

30 В одном варианте реализации предложенный способ осуществляют *in vivo*.

В одном варианте реализации соединение ANASA представлено в форме
фармацевтически приемлемой композиции.

35 Один аспект настоящего изобретения относится к способу ингибирования
бактериальной аминоксил-тРНК-синтетазы (например, бактериальной лейцил-
тРНК-синтетазы и т.д.) в клетке (например, в бактериальной клетке), *in vitro* или
in vivo, включающему приведение в контакт указанной клетки с эффективным
количеством соединения ANASA, описанного в настоящем документе.

40

Например, образец клеток можно выращивать *in vitro* и приводит соединение в контакт с указанными клетками, и наблюдать эффект соединения на данные клетки. В качестве примера «эффекта» можно определять морфологический статус клеток (например, живые или мертвые и т.д.). Если обнаружено, что соединение оказывает влияние на клетки, это можно использовать в качестве прогностического или 5 диагностического маркера эффективности соединения в способах лечения пациента, несущего клетки такого же клеточного типа.

Применение в способах терапии

10

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению ANASA, описанному в настоящем документе, для применения в способе лечения человека или животного путем терапии, например, для применения в способе лечения нарушения (например, заболевания), описанного в настоящем документе.

15

Применение в изготовлении лекарственных средств

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения ANASA, описанного в настоящем документе, в изготовлении лекарственного средства, например, для применения в способе лечения, например, для применения в способе лечения нарушения (например, заболевания), описанного в настоящем документе.

20

В одном варианте реализации лекарственное средство содержит соединение ANASA.

25

Способы лечения

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения, например, к способу лечения нарушения (например, заболевания), описанного в настоящем документе, включающему введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения ANASA, описанного в настоящем документе, предпочтительно в форме фармацевтической композиции.

30

Нарушения, подлежащие лечению – нарушения, облегчаемые ингибированием бактериальной аминоксил-тРНК-синтазы

35

В одном варианте реализации (например, в варианте реализации применения в способах терапии, в варианте реализации применения в изготовлении лекарственных средств или в варианте реализации способов лечения) лечение 40

представляет собой лечение нарушения (например, заболевания), облегчаемого ингибированием (например, селективным ингибированием) бактериальной аминоксил-тРНК-синтетазы (например, бактериальной лейцил-тРНК-синтетазы и т.д.).

5

Нарушения, подлежащие лечению – бактериальные инфекции

В одном варианте реализации (например, в варианте реализации применения в способах терапии, в варианте реализации применения в изготовлении лекарственных средств или в варианте реализации способов лечения) лечение представляет собой лечение: бактериальной инфекции.

В одном варианте реализации бактерии представляют собой грамположительные бактерии (т.е. бактериальная инфекция представляет собой инфекцию с грамположительными бактериями; бактериальная инфекция представляет собой грамположительную бактериальную инфекцию; и т.д.).

В одном варианте реализации бактерии являются грамотрицательными бактериями.

20

В одном варианте реализации бактерии являются аэробными бактериями.

В одном варианте реализации бактерии являются анаэробными бактериями.

В одном варианте реализации бактерии являются внутриклеточными бактериями.

25

В одном варианте реализации бактерии представляют собой:

Staphylococci, например, *S. aureus*;

Enterococci, например, *E. faecalis*;

Streptococci, например, *S. pneumoniae*;

30 *Haemophilus*, например, *H. influenzae*;

Moraxella, например, *M. catarrhalis*; или

Escherichia, например, *E. coli*.

В одном варианте реализации бактерии представляют собой:

35 *Mycobacteria*, например, *M. tuberculosis*.

В одном варианте реализации бактерии представляют собой:

Chlamydia, например, *C. trachomatis*;

Rickettsiae, например, *R. prowazekii*; или

40 *Mycoplasma*, например, *M. pneumoniae*.

Тип/локализация инфекции

Инфекция может быть связана с конкретной локализацией, органом и т.д.

- 5
- В одном варианте реализации инфекцией является:
- инфекция центральной нервной системы;
 - инфекция наружного уха;
 - инфекция среднего уха, включая острый средний отит;
- 10
- инфекция черепных пазух;
 - инфекция глаза;
 - инфекция полости рта, включая инфекцию зубов, десен или слизистой оболочки;
 - инфекция верхних дыхательных путей;
 - инфекция нижних дыхательных путей;
- 15
- инфекция мочеполовой системы;
 - инфекция мочевыводящих путей;
 - внутрибрюшная инфекция;
 - желудочно-кишечная инфекция;
 - гинекологическая инфекция;
- 20
- септицемия;
 - инфекция кости или сустава;
 - инфекция кожи или подкожной структуры;
 - бактериальный эндокардит; или
 - ожоговая инфекция.

25

Профилактика

Лечение может быть лечением в качестве профилактики, например: антибактериальной профилактики в хирургии; и антибактериальной профилактики у

30

пациентов с ослабленным иммунитетом, включая пациентов, принимающих противораковую химиотерапию, или пациентов после трансплантации органа.

Лечение

- 35
- Термин «лечение», используемый в контексте лечения нарушения, относится, в целом, к лечению человека или животного (например, для ветеринарного применения), при котором достигается определенный требуемый терапевтический эффект, например, ингибирование развития нарушения, и включает снижение скорости прогрессирования, остановку прогрессирования, облегчение симптомов
- 40
- нарушения, ослабление нарушения и исцеление нарушения. Включено также

лечение в качестве профилактической меры (т.е. профилактики). Например, в термин «лечение» включено применение у пациентов, у которых нарушение еще не проявляется, но которые имеют риск развития нарушения.

5 Например, лечение бактериальной инфекции включает профилактику бактериальной инфекции, снижение заболеваемости бактериальной инфекцией, ослабление симптомов бактериальной инфекции и т.д.

10 Термин «терапевтически эффективное количество» в данном контексте относится к такому количеству соединения или материала, композиции или лекарственной формы, содержащей соединение, которое является эффективным для инициации некоторого требуемого терапевтического эффекта, соразмерно с разумным соотношением польза/риск, при введении в соответствии с требуемой схемой лечения.

15

Комплексные виды терапии (терапевтические средства)

20 Термин «лечение» включает комплексные способы лечения и терапии, в которых сочетают два или более способов лечения или терапии, например, последовательно или одновременно. Например, соединения, описанные в настоящем документе, также можно использовать в комплексных терапиях, например, в сочетании с другими агентами.

25 Один аспект настоящего изобретения относится к соединению, описанному в настоящем документе, в комбинации с одним или более (например, 1, 2, 3, 4 и т.д.) дополнительными терапевтическими агентами, например, другими антибактериальными агентами.

30 Конкретную комбинацию определяет врач, выбирающий дозы на основании общих знаний и схем лечения, известных опытным практикующим специалистам.

35 Агенты (т.е. соединение ANASA, описанное в настоящем документе, и один или более других агентов) можно вводить одновременно или последовательно, и можно вводить по индивидуально варьирующимся схемам введения доз и разными путями. Например, при последовательном введении агенты можно вводить с небольшими интервалами (например, в течение 5-10 минут) или с более продолжительными интервалами (например, с интервалом 1, 2, 3, 4 или более часов или даже, при необходимости, с более продолжительными интервалами), точная схема введения доз должна соответствовать свойствам терапевтического агента(-ов).

40

Агенты (т.е. соединение, описанное в настоящем документе, и один или более других агентов) можно объединять вместе в одну лекарственную форму или, в качестве альтернативы, отдельные агенты можно изготавливать в виде
5 лекарственной формы по отдельности и представлять вместе в форме набора, необязательно с инструкциями по применению.

Другие применения

10 Соединения ANASA, описанные в настоящем документе, также можно использовать в качестве добавок к клеточным культурам для ингибирования бактериальной аминоксил-тРНК-синтетазы (например, бактериальной лейцил-тРНК-синтетазы и т.д.).

15 Соединения ANASA, описанные в настоящем документе, также можно использовать как часть *in vitro* анализа, например, для определения того, будет ли потенциальный реципиент иметь преимущество от лечения рассматриваемым соединением.

20 Соединения ANASA, описанные в настоящем документе, также можно использовать в качестве стандарта, например, в анализе, для идентификации других активных соединений, других ингибиторов бактериальной аминоксил-тРНК-синтетазы и т.д.

Наборы

25 Один аспект настоящего изобретения относится к набору, содержащему (а) соединение ANASA, описанное в настоящем документе, или композицию, содержащую соединение ANASA, описанное в настоящем документе, например, предпочтительно представленное в подходящем контейнере и/или с подходящей
30 упаковкой; и (b) инструкции по применению, например, письменные инструкции, касающиеся введения соединения или композиции.

Письменные инструкции также могут включать перечень показаний, для которых активный ингредиент является подходящим средством лечения.

35

Способы введения

Соединение ANASA или фармацевтическую композицию, содержащую соединение ANASA, можно вводить субъекту любым обычным способом введения,
40 системно/периферически или локально (т.е. в месте требуемого действия).

Способы введения включают, но не ограничиваются этим, пероральный (например, проглатывание); буккальный; сублингвальный; трансдермальный (включая, например, с помощью пластыря, повязки и т.д.); трансмукозальный (включая, например, с помощью пластыря, повязки и т.д.); интраназальный (например, в виде назального спрея); офтальмологический (например, в виде глазных капель); 5
пульмональный (например, посредством ингаляции или инсуффляции с использованием, например, аэрозоля, например, через рот или нос); ректальный (например, с помощью суппозитория или клизмы); вагинальный (например, с помощью пессария); парентеральный, например, посредством инъекции, включая 10
подкожную, внутривенную, внутримышечную, внутриаартериальную, интракардиальную, интратекальную, интраспинальную, интракапсулярную, субкапсулярную, интраорбитальную, интраперитонеальную, интратрахеальную, субкутикулярную, внутрисуставную, субарахноидальную и интрастернальную; посредством имплантации депо или резервуара, например, подкожно или 15
внутримышечно.

Субъект/пациент

Субъект/пациент может быть хордовым, позвоночным, млекопитающим, 20
плацентарным млекопитающим, сумчатым (например, кенгуру, вомбат), грызуном (например, морская свинка, хомяк, крыса, мышь), мышинным (например, мышь), зайцеобразным (например, кролик), пернатым (например, птица), псовым (например, собака), кошачьим (например, кошка), лошадиным (например, лошадь), свиным (например, свинья), овечьим (например, овца), бычьим (например, корова), 25
приматом, обезьяноподобным (например, мартышка или человекообразная обезьяна), мартышкой (например, игрунок, бабуин), человекообразной обезьяной (например, горилла, шимпанзе, орангутанг, гиббон) или человеком.

Кроме того, субъект/пациент может быть в любой форме развития, например, в 30
форме эмбриона.

В одном предпочтительном варианте реализации субъектом/пациентом является человек.

35 Лекарственные формы

Если существует возможность введения только соединения ANASA, то 40
предпочтительно, чтобы оно было представлено в фармацевтической лекарственной форме (например, композиции, препарате, медикаменте), содержащей по меньшей мере одно соединение ANASA, описанное в настоящем

документе, вместе с одним или более другими фармацевтически приемлемыми ингредиентами, хорошо известными специалистам в данной области техники, включая, но не ограничиваясь этим, фармацевтически приемлемые носители, разбавители, вспомогательные вещества, адъюванты, наполнители, буферы, консерванты, антиоксиданты, смазывающие вещества, стабилизаторы, солюбилизаторы, поверхностно-активные вещества (например, смачивающие агенты), маскирующие агенты, окрашивающие агенты, ароматизаторы и подсластители. Лекарственная форма может дополнительно содержать другие активные агенты, например, другие терапевтические или профилактические агенты.

10

Таким образом, в настоящем изобретении дополнительно предложены фармацевтические композиции, определение которых приведено выше, и способы получения фармацевтической композиции, включающие смешивание по меньшей мере одного соединения ANASA, описанного в настоящем документе, с одним или более другими фармацевтически приемлемыми ингредиентами, хорошо известными специалистам в данной области техники, например, с носителями, разбавителями, вспомогательными веществами и т.д. Их составляют в форме отдельных единиц (например, таблеток и т.д.), и каждая единица содержит заранее определенное количество (дозу) соединения.

20

Термин «фармацевтически приемлемый» в данном контексте относится к таким соединениям, ингредиентам, материалам, композициям, лекарственным формам и т.д., которые с медицинской точки зрения подходят для применения в контакте с тканями рассматриваемого субъекта (например, человека) без избыточной токсичности, раздражения, аллергических реакций или других проблем или осложнений, соразмерно с разумным соотношением польза/риск. Каждый носитель, разбавитель, вспомогательное вещество и т.д. должен быть «приемлемым» в смысле совместимости с другими ингредиентами лекарственной формы.

25

30

Подходящие носители, разбавители, вспомогательные вещества и т.д. представлены в обычных фармацевтических пособиях, например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18-е издание, Mack Publishing Company, Истон, штат Пенсильвания, 1990; и Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5-е издание, 2005.

35

Лекарственные формы можно получать любыми способами, известными в области фармации. Такие способы включают этап приведения в контакт соединения с носителем, который содержит один или более вспомогательных ингредиентов. В целом, лекарственные формы получают посредством равномерного и смешивания приведения в контакт соединения с носителями (например, жидкими носителями,

тонко измельченным твердым носителем и т.д.) с последующим придание продукту формы, в случае необходимости.

5 Лекарственную форму можно получать для обеспечения быстрого или медленного высвобождения; мгновенного, отсроченного, рассчитанного по времени или устойчивого высвобождения; или их комбинации.

10 Лекарственные формы могут быть удобно представлены в форме жидкостей, растворов (например, водных, неводных), суспензий (например, водных, неводных), эмульсий (например, типа «масло в воде», «вода в масле»), эликсиров, сиропов, электуариев, средств для полоскания рта, капель, таблеток (включая, например, таблетки с покрытием), гранул, порошков, лепешек, пастилок, капсул (включая, например, твердые и мягкие желатиновые капсулы), саше, пилюль, ампул, болюсов, суппозиториев, пессариев, настоек, гелей, паст, мазей, кремов, лосьонов, масел, пен, спреев, средств для распыления или аэрозолей.

20 Лекарственные формы могут быть удобно представлены в форме пластыря, лейкопластыря, бандажа, перевязочного материала или т.п., который пропитан одним или более соединениями и необязательно одним или более другими фармацевтически приемлемыми ингредиентами, включая, например, усилители проникновения, проницаемости и абсорбции. Лекарственные формы также могут быть удобно представлены в форме депо или резервуара.

25 Соединение может быть растворено, суспендировано или смешано с одним или более другими фармацевтически приемлемыми ингредиентами. Соединение может быть представлено в липосоме или другой микрочастице, которая выполнена с возможностью нацеливания соединения, например, на компоненты крови или один или более органов.

30 Лекарственные формы, подходящие для перорального введения (например, проглатывания), включают жидкости, растворы (например, водные, неводные), суспензии (например, водные, неводные), эмульсии (например, типа «масло в воде», «вода в масле»), эликсиры, сиропы, электуарии, таблетки, гранулы, порошки, капсулы, саше, пилюли, ампулы, болюсы.

35 Лекарственные формы, подходящие для буккального введения, включают средства для полоскания рта, лепешки, пастилки, а также пластыри, лейкопластыри, депо и резервуары. Лепешки обычно содержат соединение в ароматизированной основе, обычно сахарозе и гуммиарабике или трагаканте. Пастилки обычно содержат соединение в инертной матрице, такой как желатин и глицерин, или сахароза и

40

гуммиарабик. Средства для полоскания рта обычно содержат соединение в подходящем жидком носителе.

5 Лекарственные формы, подходящие для сублингвального введения, включают таблетки, лепешки, пастилки, капсулы и пилюли.

10 Лекарственные формы, подходящие для перорального трансмукозального введения, включают жидкости, растворы (например, водные, неводные), суспензии (например, водные, неводные), эмульсии (например, типа «масло в воде», «вода в масле»), средства для полоскания рта, лепешки, пастилки, а также пластыри, лейкопластыри, депо и резервуары.

15 Лекарственные формы, подходящие для не перорального трансмукозального введения, включают жидкости, растворы (например, водные, неводные), суспензии (например, водные, неводные), эмульсии (например, типа «масло в воде», «вода в масле»), суппозитории, пессарии, гели, пасты, мази, кремы, лосьоны, масла, а также пластыри, лейкопластыри, депо и резервуары.

20 Лекарственные формы, подходящие для трансдермального введения, включают гели, пасты, мази, кремы, лосьоны и масла, а также пластыри, лейкопластыри, бандажи, перевязочные материалы, депо и резервуары.

25 Таблетки можно получать стандартными способами, например, прессованием или формованием, необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки можно получать прессованием в подходящем автомате соединения в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанного с одним или более связующими веществами (например, повидон, желатин, гуммиарабик, сорбит, трагакант, гидроксипропилметилцеллюлоза); наполнителями или разбавителями (например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, гидрофосфат кальция); смазывающими веществами (например, стеарат магния, тальк, диоксид кремния); разрыхлителями (например, крахмалгликолят натрия, поперечно-сшитый повидон, поперечно-сшитая карбоксиметилцеллюлоза натрия); поверхностно-активными или диспергирующими, или смачивающими агентами (например, лаурилсульфат натрия); консервантами (например, метил-п-гидроксibenзоат, пропил-п-гидроксibenзоат, сорбиновая кислота); ароматизаторами, усилителями вкуса и подсластителями. Формованные таблетки можно получать формованием в подходящем автомате смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем. Таблетки могут быть необязательно обеспечены

30

35

40 покрытием или насечками, и могут быть составлены так, чтобы обеспечивать

медленное или контролируемое высвобождение соединения с помощью, например, гидроксипропилметилцеллюлозы в различных пропорциях, для обеспечения требуемого профиля высвобождения. Таблетки могут быть необязательно обеспечены покрытием, например, для изменения высвобождения, например, 5 энтеросолюбильным покрытием для обеспечения высвобождения в отделах кишечника, а не в желудке.

Мази обычно получают из соединения и парафиновой или смешиваемой с водой основой для мазей.

10

Кремы обычно получают из соединения и кремовой основы типа «масло в воде». При необходимости водная фаза кремовой основы может содержать, например по меньшей мере примерно 30% мас./мас. многоатомного спирта, т.е. спирта, содержащего две или более гидроксильных групп, такого как пропиленгликоль, 15 бутан-1,3-диол, маннит, сорбит, глицерин и полиэтиленгликоль, и их смеси. Лекарственные формы для местного применения могут, при необходимости, содержать соединение, усиливающее абсорбцию или проникновение соединения через кожу или другие поврежденные участки. Примеры таких усилителей проникновения через кожу включают диметилсульфоксид и родственные аналоги.

20

Эмульсии обычно получают из соединения и масляной фазы, которая может необязательно содержать только эмульгатор (также известный как эмульгирующий агент), или может содержать смесь по меньшей мере одного эмульгатора с жиром или маслом, или и жиром, и маслом. Предпочтительно, гидрофильный эмульгатор 25 вводят вместе с липофильным эмульгатором, который действует как стабилизатор. Предпочтительно также вводить и масло, и жир. Вместе, эмульгатор(-ы) со стабилизатором(-ами) или без него, образуют так называемый эмульгирующий воск, и этот воск вместе с маслом и/или жиром образует так называемую эмульгирующую основу мази, которая образует маслянистую дисперсную фазу 30 кремовых лекарственных форм.

Подходящие эмульгаторы и стабилизаторы эмульсий включают твин 60, спан 80, цетостеариловый спирт, миристиловый спирт, глицерилмоностеарат и лаурилсульфат натрия. Выбор подходящих масел или жиров для лекарственной 35 формы основан на достижении требуемых косметических свойств, поскольку растворимость соединения в большинстве масел, которые вероятно будут использованы в лекарственных формах фармацевтических эмульсий, может быть очень низкой. Поэтому крем должен предпочтительно быть нежирным, не окрашивающим и смываемым продуктом с соответствующей консистенцией во избежание утечки из туб и других контейнеров. Можно использовать 40

неразветвленные или разветвленные одно- или двухосновные сложные алкильные эфиры, такие как диизоадипат, изоцетилстеарат, пропиленгликолевый диэфир жирных кокосовых кислот, изопропилмиристат, децилолеат, изопропилпальмитат, бутилстеарат, 2-этилгексилпальмитат, или можно использовать смесь разветвленных сложных эфиров, известную как Crodamol CAP, последние три продукта являются предпочтительными сложными эфирами. Их можно использовать по отдельности или в комбинации, в зависимости от требуемых свойств. Альтернативно, можно использовать жиры с высокой температурой плавления, такие как белый мягкий парафин и/или жидкий парафин или другие минеральные масла.

Лекарственные формы, подходящие для интраназального введения, в которых носителем является жидкость, включают, например, назальные спреи, назальные капли или препараты для аэрозольного введения с помощью небулайзера, включая водные или масляные растворы соединения.

Лекарственные формы, подходящие для интраназального введения, в которых носитель является твердым, включают, например, препараты, представленные в форме грубого порошка с размером частиц, например, от примерно 20 до примерно 500 мкм, которые вводят таким же образом, как нюхательный табак, т.е. посредством резкого вдыхания через носовой проход из контейнера с порошком, удерживаемого вблизи носа.

Лекарственные формы, подходящие для пульмонального введения (например, посредством ингаляционной или инсуффляционной терапии), включают препараты, вытесняемые в форме аэрозольного спрея из упаковки под давлением с помощью газа-вытеснителя, такого как дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан, диоксид углерода или другие подходящие газы.

Лекарственные формы, подходящие для офтальмологического введения, включают глазные капли, в которых соединение растворено или суспензировано в подходящем носителе, в частности, в водном растворителе для данного соединения.

Лекарственные формы, подходящие для ректального введения, могут быть представлены в виде суппозитория с подходящей основой, содержащей, например, природные или отвержденные масла, воски, жиры, полужидкие или жидкие полиолы, например, кокосовое масло или салицилат; или в виде раствора или суспензии для лечения с помощью клизмы.

40

Лекарственные формы, подходящие для вагинального введения, могут быть представлены в виде pessaries, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или спреев, содержащих, помимо указанного соединения, подходящие носители, известные специалистам в данной области.

5

Лекарственные формы, подходящие для парентерального введения (например, посредством инъекции), включают водные или неводные, изотонические, апирогенные, стерильные жидкости (например, растворы, суспензии), в которых

10

соединение растворено, суспендировано или представлено иным образом (например, в форме липосомы или другой микрочастицы). Такие жидкости могут дополнительно содержать другие фармацевтически приемлемые ингредиенты, такие как антиоксиданты, буферы, консерванты, стабилизаторы, бактериостаты, суспендирующие агенты, загустители и растворенные вещества, которые

15

обеспечивают изотоничность лекарственной формы с кровью (или другой релевантной физиологической жидкостью) предполагаемого реципиента. Примеры вспомогательных веществ включают, например, воду, спирты, полиолы, глицерин, растительные масла и т.п. Примеры подходящих изотонических носителей для

20

применения в таких лекарственных формах включают хлорид натрия для инъекций, раствор Рингера или лактатный раствор Рингера для инъекций. Обычно концентрация соединения в жидкости составляет от примерно 1 нг/мл до примерно 10 мкг/мл, например, от примерно 10 нг/мл до примерно 1 мкг/мл. Лекарственные формы могут быть представлены в форме разовой дозы или в герметичных многодозовых контейнерах, например, в ампулах и флаконах, и могут храниться в

25

высушенном замораживании (лиофилизированном) состоянии, требующем лишь добавления стерильного жидкого носителя, например, воды для инъекций, непосредственно перед применением. Инъекционные растворы и суспензии для незамедлительного введения могут быть получены из стерильных порошков, гранул и таблеток.

30

Доза

Специалистам в данной области техники понятно, что соответствующие дозы соединений ANASA и композиций, содержащих соединения ANASA, могут варьироваться от пациента к пациенту. Определение оптимальной дозы обычно

35

включает соблюдение баланса между уровнем терапевтического эффекта и любым риском или вредными побочными эффектами. Выбранный уровень дозы зависит от различных факторов, включая, но не ограничиваясь этим, активность конкретного соединения ANASA, способ введения, время введения, скорость экскреции соединения ANASA, продолжительность лечения, другие лекарства, соединения

40

и/или материалы, используемые в комбинации, тяжесть нарушения, а также вид,

пол, возраст, массу, состояние, общее состояние здоровья и медицинский анамнез пациента. Количество соединения ANASA и способ введения, в конечном итоге, остаются на усмотрение врача, ветеринара или клинициста, хотя обычно дозу выбирают так, чтобы достичь такой локальной концентрации в очаге действия,
5 которая обеспечивает требуемый эффект, не вызывая существенного вреда или неблагоприятных побочных эффектов.

Введение можно осуществлять в виде одной дозы, непрерывно или периодически (например, дробными дозами с соответствующими интервалами) во время курса
10 лечения. Способы определения наиболее эффективных способов и доз для введения хорошо известны специалистам в данной области техники и варьируются в зависимости от лекарственной формы, используемой для терапии, цели терапии, клетки-мишени (клеток-мишеней), подлежащей лечению, и субъекта, подлежащего
15 лечению. Однократное или многократное введение можно осуществлять с применением дозы и схемы, выбранной лечащим врачом, ветеринаром или клиницистом.

В целом, подходящая доза соединения ANASA составляет от примерно 0,1 мг до примерно 5000 мг (более типично от примерно 10 мг до примерно 3000 мг) на
20 килограмм массы тела субъекта в сутки. Если соединение представляет собой соль, сложный эфир, амид, пролекарство или т.п., то введенное количество рассчитывают в пересчете на исходное соединение, и фактически используемая масса пропорционально увеличивается.

25

ПРИМЕРЫ

Химический синтез

- 5 Следующие примеры приведены исключительно для иллюстрации настоящего изобретения, и они не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения, описанного в настоящем документе.

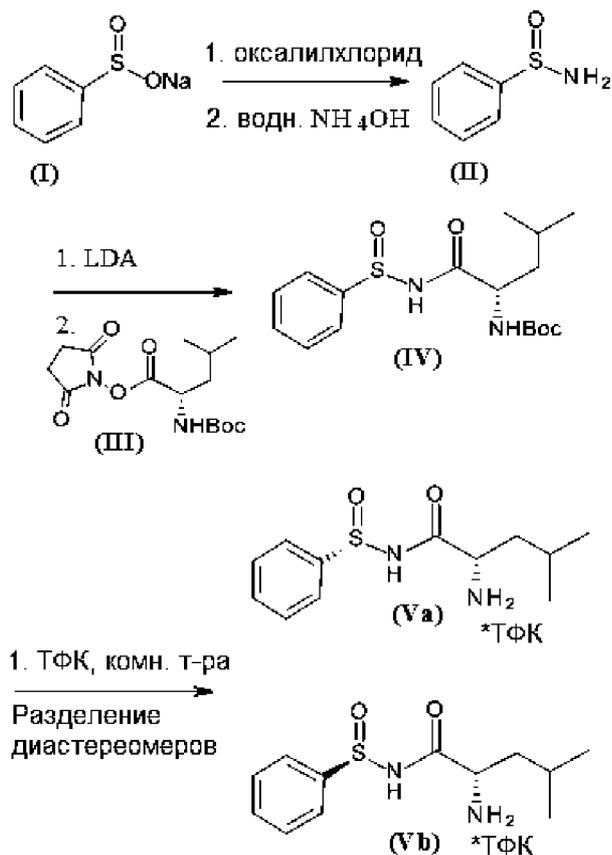
Синтез 1

- 10 (2*S*)-2-амино-4-метил-N-[(*S*)-фенилсульфинил]пентанамид (**Va**)
(2*S*)-2-амино-4-метил-N-[(*R*)-фенилсульфинил]пентанамид (**Vb**)

15 Указанные в заголовке соединения получали способом, представленным на следующей схеме. Сульфонат натрия (I) превращали в сульфинамид (II), который ацилировали сложным *N*-гидроксисукцинимидным эфиром Вос-*L*-лейцина (III). С полученного промежуточного соединения (IV) снимали защиту с получением продуктов (**Va**) и (**Vb**) в виде смеси диастереомеров, которые разделяли с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии.

20

Схема 2



Этап 1 - Получение промежуточного соединения (II)

Бензолсульфинамид натрия (I) (1,0 г, 6,1 ммоль) растворяли в сухом толуоле (20 мл) в атмосфере аргона и охлаждали раствор на ледяной бане. По каплям
5 добавили оксалилхлорид (0,45 мл, 5,2 ммоль) в течение 5 минут. Смесь нагревали до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Добавляли смесь концентрированного водного раствора NH_4OH (20 мл) и EtOAc (15 мл) и перемешивали полученную суспензию в течение 1 часа. Смесь экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл), и объединенную органическую фазу
10 промывали насыщенным водным раствором NaCl и сушили над Na_2SO_4 . Из экстракта выпаривали растворитель и очищали остаток флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя смесь низкокипящего петролейного эфира и EtOAc (1 : 1) с получением промежуточного соединения (II) (0,40 г, 46,5%).

15 Этап 2 - Получение промежуточного соединения (IV)

Получали свежий раствор диизопропиламида лития (LDA), добавляя 1,6 М н-бутиллитий (1,2 мл, 1,96 ммоль) в гексане к раствору диизопропиламина (0,28 мл, 1,96 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ, 10 мл) в атмосфере аргона при $-40\text{ }^\circ\text{C}$. К
20 смеси добавляли раствор сульфинамида (II) (251 мг, 1,78 ммоль) в ТГФ (5 мл) и перемешивали смесь в течение 10 минут. Добавляли раствор сложного *N*-гидроксисукцинимидного эфира Вос-*L*-лейцина (III) (585 мг, 1,78 ммоль) в ТГФ (5 мл) и нагревали смесь до комнатной температуры, и перемешивали в течение 48 часов. Смесь охлаждали на ледяной бане и гасили 5% водным раствором KHSO_4 и
25 экстрагировали EtOAc (3 x 15 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и выпаривали растворители. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя смесью низкокипящего петролейного эфира и EtOAc (2 : 1) с получением промежуточного соединения (IV) (177 мг, 28%).

30 Этап 3 - Получение и разделение требуемых соединений (Va) и (Vb)

Промежуточное соединение (IV) растворяли в неразбавленной трифторуксусной кислоте (ТФК) и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Смесь концентрировали *in vacuo* и разделяли диастереомеры обращенно-фазовой
35 хроматографией на силикагеле C18, элюируя смесью ацетонитрила и воды (градиент ацетонитрила 5%-35%) с получением первого диастереомера (V-i) как быстро элюированного диастереомера и второго диастереомера (V-ii) как медленного элюированного диастереомера.

Первый диастереомер (V-i): ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,28 (1H, шс); 7,71-7,68 (2H, м); 7,65-7,62 (3H, м); 3,81 (1H, дд, J = 5,6, 8,5 Гц); 1,70-1,50 (3H, м); 0,86 (3H, д, J = 6,4 Гц); 0,84 м.д. (3H, д, J = 6,4 Гц). ЖХ/МС 255 (M+1).

5 Второй диастереомер (V-ii): ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,92 (1H, шс); 7,73-7,71 (2H, м); 7,67-7,62 (3H, м); 3,79 (1H, широкий т, J = 6,3 Гц); 1,73-1,50 (3H, м); 0,87 (3H, д, J = 5,7 Гц); 0,85 м.д. (3H, д, J = 5,6 Гц). ЖХ/МС 255 (M+1).

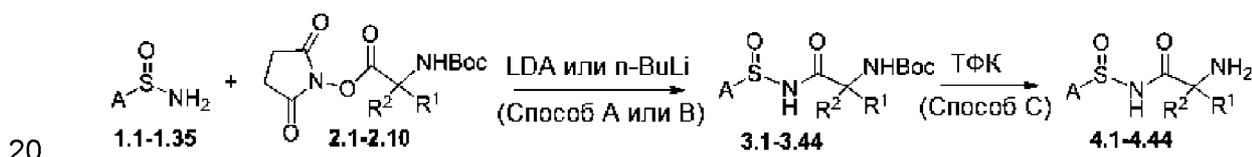
Дополнительный химический синтез

10

Общий способ синтеза

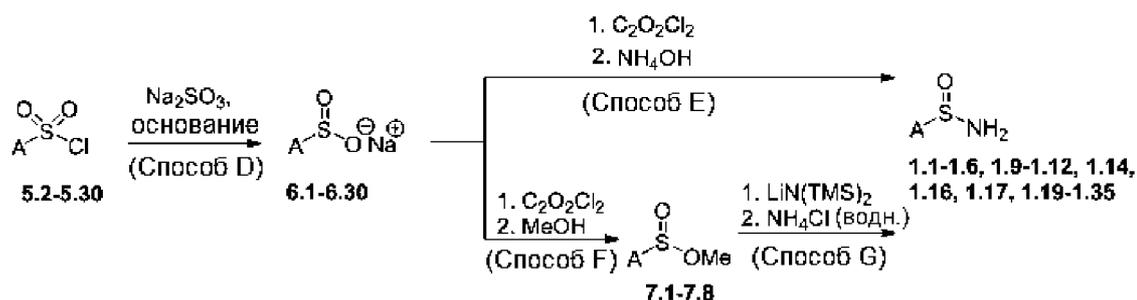
Соединения, описанные в данном документе, получали в соответствии со следующей общей схемой. Сульфинамиды 1.1-1.35 ацилировали Вос-
15 защищенными сложными N-гидроксисукцинимидными эфирами аминокислот 2.1-2.10. С полученных промежуточных соединений 3.1-3.44 снимали защиту с получением требуемых соединений 4.1-4.44.

Схема 1



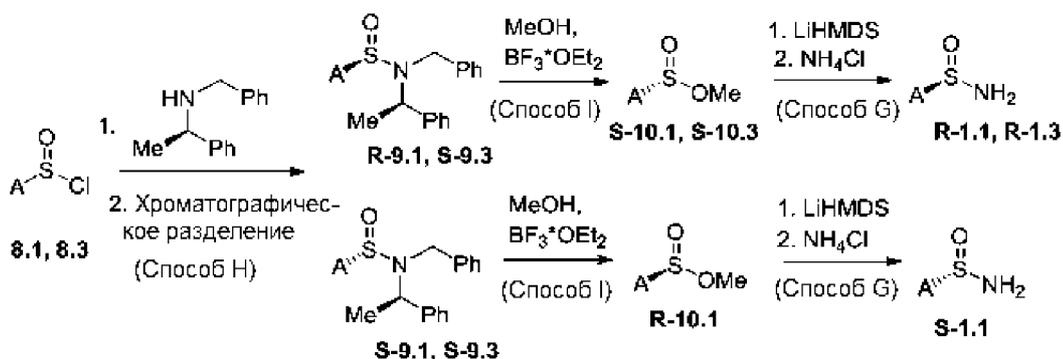
В одном способе сульфинамиды 1 получали в соответствии со следующей общей схемой. Бензолсульфинат натрия 6.1 доступен в продаже. Другие бензолсульфинатные производные 6.2-6.30 получали восстановлением
25 сульфонилахлоридов 5.2-5.30 сульфитом натрия. Некоторые бензолсульфинатные производные обрабатывали оксалилхлоридом с получением промежуточных сулфинилхлоридов, которые приводили во взаимодействие с аммиаком с получением бензолсульфинамидов 1.1, 1.2, 1.4-1.6, 1.9, 1.10, 1.12, 1.16, 1.17, 1.19-1.23, 1.25-1.27, 1.30-1.32. Другие бензолсульфинатные производные превращали в метилсульфинаты 7.1-7.8, которые подвергали аминолитизу с
30 гексаметилдисилазидом лития с получением, после выделения продуктов, сульфинамидов 1.3, 1.11, 1.24, 1.28, 1.29, 1.33-1.35.

Схема 2



Энантимерно обогащенные сульфинамиды **R-1.1**, **R-1.3** и **S-1.1** получали из сульфинилхлоридов в соответствии со следующей общей схемой. Синтез включал сульфинилирование (*R*)-*N*-бензил-1-фенилэтан-1-амина с получением диастереомерных сульфониламидов **R-9.1/S-9.1** и **R-9.3/S-9.3**. Продукты разделяли колоночной хроматографией. Соединения **R-9.1**, **R-9.3**, **S-9.1** подвергали метанолизу с получением метилсульфинатов **S-10.1**, **S-10.3**, **R-10.1**. В результате аминоллиза указанных метилсульфинатов получали сульфинамиды **R-1.1**, **R-1.3**, **S-1.1**.

Схема 3

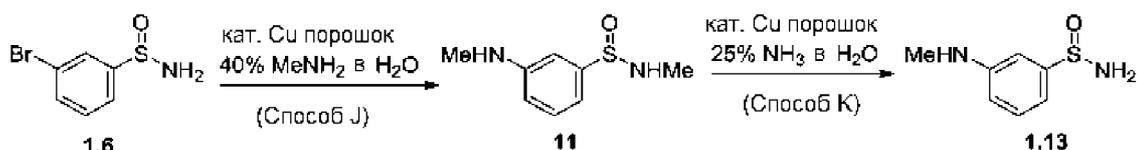


15

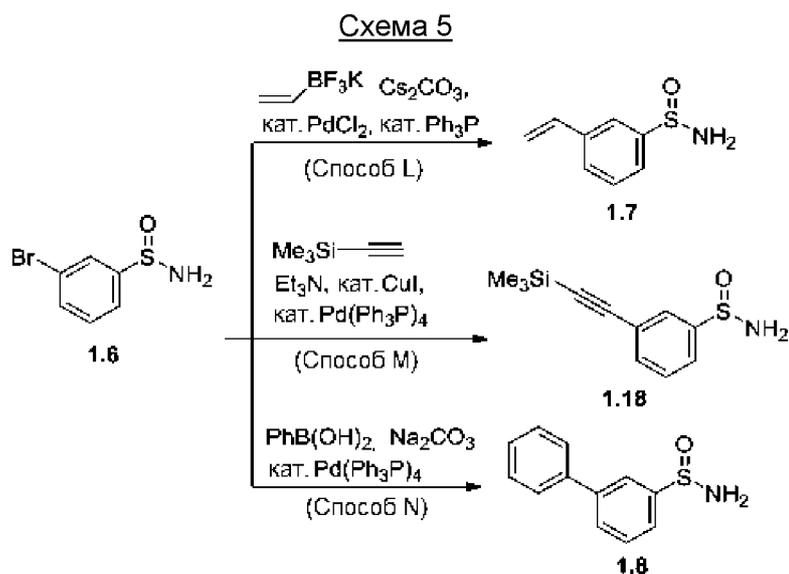
Сульфинамид **1.13** получали в соответствии со следующей общей схемой. 3-Бромбензолсульфинамид (**1.6**) подвергали аминированию метиламином на медном катализаторе с получением *N*-метил-3-(метиламино)бензолсульфинамида (**11**), который затем превращали в сульфинамид **1.13** по реакции аминоллиза с аммиаком.

20

Схема 4



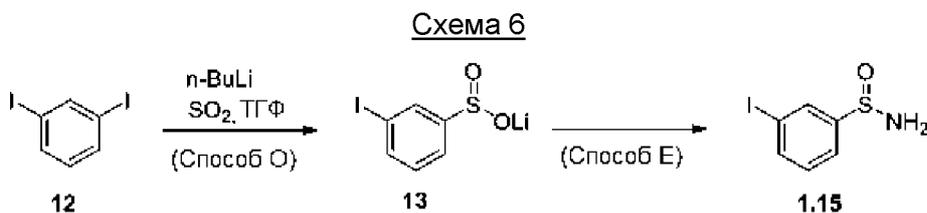
Сульфинамиды **1.7**, **1.18**, **1.8** получали в соответствии со следующей общей схемой. Для получения сульфинамида **1.7** использовали сочетание Сузуки-Мийяра с винилтрифторборатом калия на Pd катализаторе. Для получения сульфинамида **1.18** использовали сочетание Соногашира с TMS-ацетиленом. Для получения сульфинамида **1.8** использовали сочетание Сузуки-Мийяра с фенолбороновой кислотой.



10

Сульфинамид **1.15** получали в соответствии со следующей общей схемой. После литирования дийодбензола **12** проводили присоединение диоксида серы с получением сульфината лития **13**. Его превращали в сульфинамид **1.15** посредством двухэтапной реакции в одном реакторе, которая включала хлорирование и последующее аминирование.

15



20

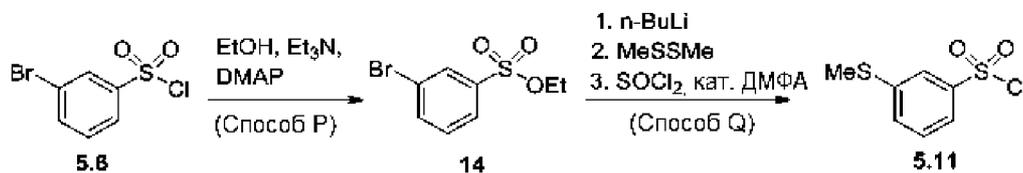
Большинство сульфонилхлоридов **5**, используемых для синтеза сульфинамидов **1**, доступны в продаже.

3-Метилтиобензолсульфонилхлорид **5.11** получали из бромсодержащего аналога **5.6** в соответствии со следующей общей схемой. Сначала сульфонилхлорид **5.6** превращали в этилсульфинат **14**, который затем превращали в промежуточную 3-

25

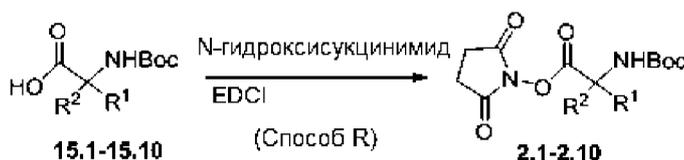
(метилтио)бензолсульфонатную соль посредством литий-галогенного обмена, с последующей реакцией с диметилдисульфидом, а затем хлорированием.

Схема 7



Активированные сложные эфиры **2.1-2.10** получали из соответствующих аминокислот в соответствии со следующей общей схемой.

Схема 8



Подробное описание синтеза

15 Общий способ А:

На примере синтеза

трет-бутил-(4-метил-1-оксо-1-((фенилсульфинил)амино)пентан-2-ил)карбамата (3.1)

- 20 Получали свежий раствор диизопропиламида лития (LDA), добавляя 1,6 М н-бутиллитий (1,2 мл, 1,96 ммоль) в гексанах к раствору диизопропиламина (0,28 мл, 1,96 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ, 10 мл) в атмосфере аргона при -40 °С. К смеси добавляли раствор бензолсульфинамида (**1.1**) (251 мг, 1,78 ммоль) в ТГФ (5 мл) и перемешивали смесь в течение 10 минут. Добавляли раствор сложного
- 25 *N*-гидроксисукцинимидного эфира *Boc-L*-лейцина (**2.1**) (585 мг, 1,78 ммоль) в ТГФ (5 мл) и нагревали смесь до комнатной температуры, и перемешивали в течение 48 часов. Смесь охлаждали на ледяной бане и гасили 5% водным раствором KHSO_4 и экстрагировали EtOAc (3 x 15 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и выпаривали растворители. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле,
- 30 элюируя смесью низкокипящего петролейного эфира и EtOAc (2 : 1) с получением промежуточного соединения (**3.1**) (177 мг, 28%) в виде смеси диастереомеров.

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ: 7,77 – 7,69 (м, 2H), 7,57 – 7,49 (м, 3H), 4,77 (с, 1H), 4,10 (с, 1H), 1,83 – 1,60 (м, 2H), 1,58 – 1,42 (м, 1H, перекрывается с сигналом H₂O), 1,36 (д, *J* = 12,0 Гц, 9H), 0,98 – 0,86 (м, 6H).

5 Используя способы, аналогичные способу А, получали следующие соединения:

Таблица 2				
№ соединения	Способ	Предшественник 1	Предшественник 2	Структура
3.1	А	1.1	2.1	
3.21	А	1.12	2.1	
3.22	А	1.13	2.1	

Общий способ В:

На примере синтеза

10 трет-бутил-((S)-4-метил-1-оксо-1-(((R)-фенилсульфинил)амино)пентан-2-ил)карбамата (S-3.1)

15 Бензолсульфинамид (*R*)-бензолсульфинамид **R-1.1** (251 мг, 1,8 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (30 мл), раствор охлаждали до -78 °С в атмосфере аргона. По каплям добавляли 0,9 М раствор *n*-BuLi в гексанах (2,0 мл, 1,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали при -78 °С в течение 10 минут и затем по каплям добавляли сложный *N*-гидроксисукцинимидный эфир Boc-L-лейцина (**2.1**) (450 мг, 1,4 ммоль) в ТГФ (5 мл), и затем смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. К реакционной смеси добавляли силикагель (~20 г) и выпаривали раствор досуха, и очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентной смесью низкокипящего петролейного эфира и ацетона (от 4 : 1 до 2 : 1), с получением указанного в заголовке соединения **S-3.1** (361 мг, 74%).

25 ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,77 – 7,69 (м, 2H), 7,57 – 7,49 (м, 3H), 4,77 (с, 1H), 4,10 (с, 1H), 1,83 – 1,60 (м, 2H), 1,58 – 1,42 (м, 1H, перекрывается с сигналом H₂O), 1,36 (д, *J* = 12,0 Гц, 9H), 0,98 – 0,86 (м, 6H).

Используя способы, аналогичные способу В, получали следующие соединения:

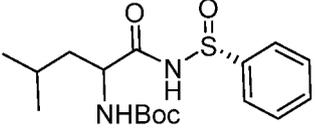
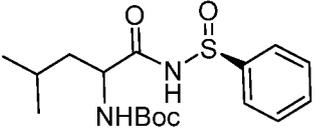
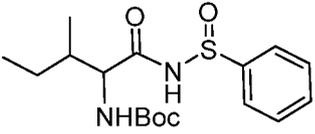
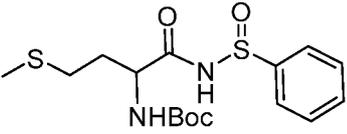
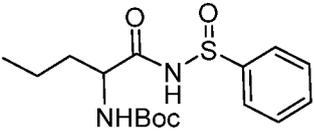
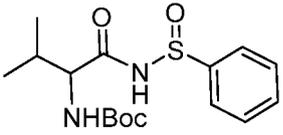
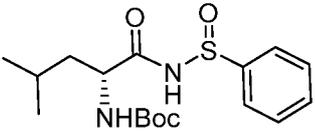
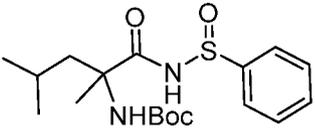
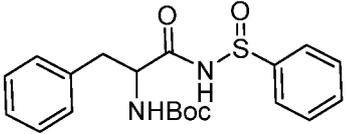
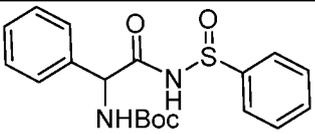
Таблица 3				
№ соединения	Способ	Предшественник 1	Предшественник 2	Структура
R-3.1	В	R-1.1	2.1	
S-3.1	В	S-1.1	2.1	
3.2	В	1.1	2.2	
3.3	В	1.1	2.3	
3.4	В	1.1	2.4	
3.5	В	1.1	2.5	
3.6	В	1.1	2.6	
3.7	В	1.1	2.7	
3.8	В	1.1	2.8	
3.9	В	1.1	2.9	

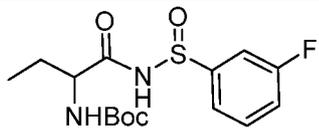
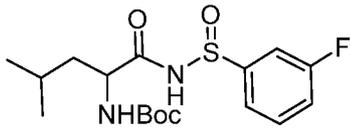
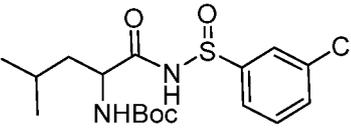
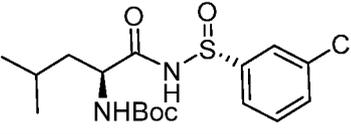
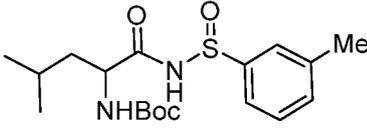
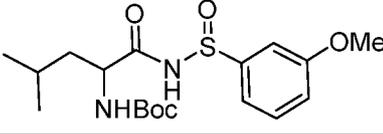
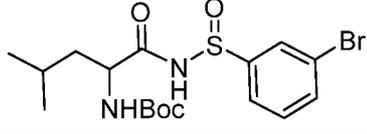
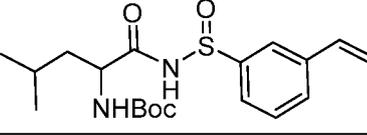
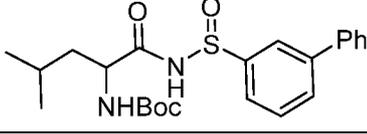
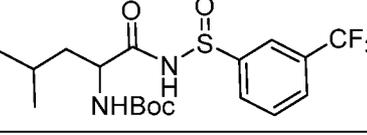
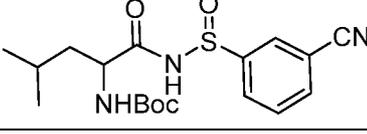
Таблица 3				
№ соединени я	Способ	Предшеств енник 1	Предшеств енник 2	Структура
3.10	B	1.2	2.10	
3.11	B	1.2	2.1	
3.12	B	1.3	2.1	
R-3.12	B	R-1.3	2.1	
3.13	B	1.4	2.1	
3.14	B	1.5	2.1	
3.15	B	1.6	2.1	
3.16	B	1.7	2.1	
3.17	B	1.8	2.1	
3.18	B	1.9	2.1	
3.19	B	1.10	2.1	

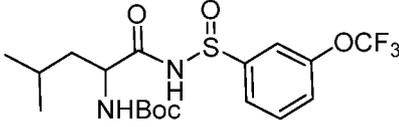
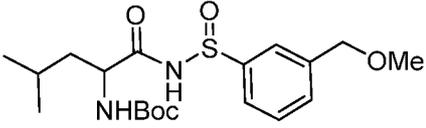
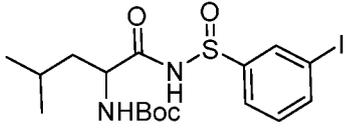
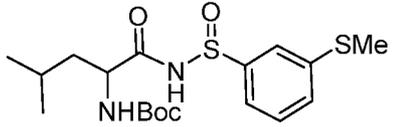
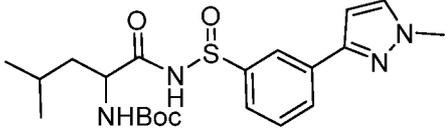
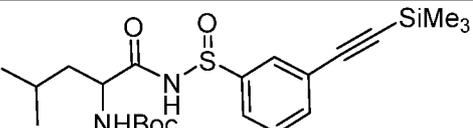
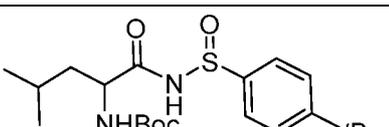
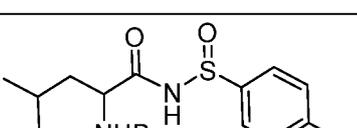
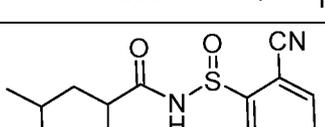
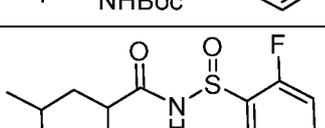
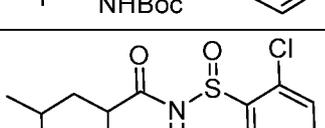
Таблица 3				
№ соединени я	Способ	Предшеств енник 1	Предшеств енник 2	Структура
3.20	B	1.11	2.1	
3.23	B	1.14	2.1	
3.24	B	1.15	2.1	
3.25	B	1.16	2.1	
3.26	B	1.17	2.1	
3.27	B	1.18	2.1	
3.28	B	1.19	2.1	
3.29	B	1.20	2.1	
3.30	B	1.21	2.1	
3.31	B	1.22	2.1	
3.32	B	1.23	2.1	

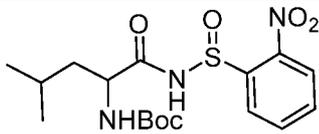
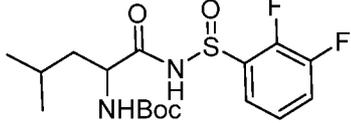
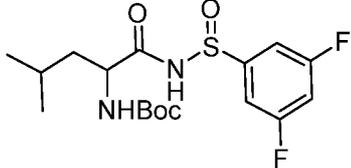
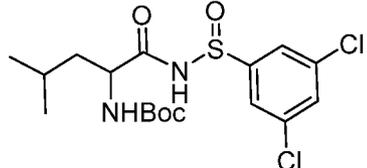
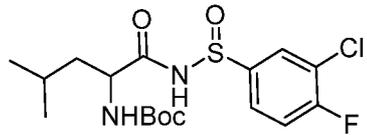
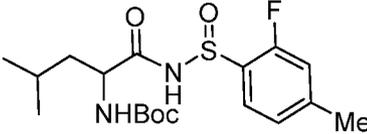
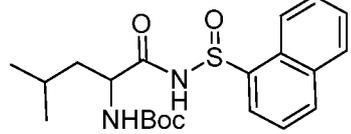
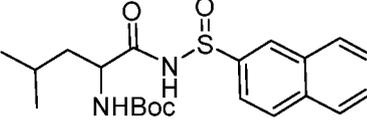
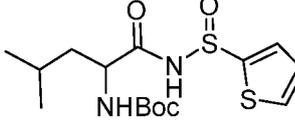
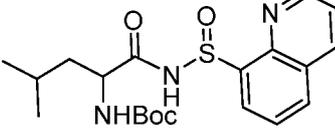
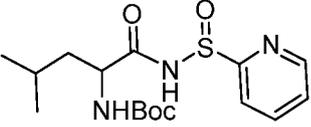
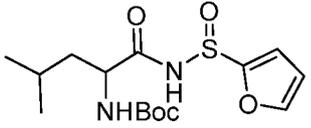
Таблица 3				
№ соединени я	Способ	Предшеств енник 1	Предшеств енник 2	Структура
3.33	B	1.24	2.1	
3.34	B	1.25	2.1	
3.35	B	1.26	2.1	
3.36	B	1.27	2.1	
3.37	B	1.28	2.1	
3.38	B	1.29	2.1	
3.39	B	1.30	2.1	
3.40	B	1.31	2.1	
3.41	B	1.32	2.1	
3.42	B	1.33	2.1	

Таблица 3				
№ соединения	Способ	Предшественник 1	Предшественник 2	Структура
3.43	В	1.34	2.1	
3.44	В	1.35	2.1	

Общий способ С:

На примере синтеза диастереомеров 2-амино-4-метил-N-фенилсульфинил)пентанамида **R-4.1** и **S-4.1**

5

Промежуточное соединение **3.1** растворяли в неразбавленной трифторуксусной кислоте (ТФК) и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Смесь концентрировали *in vacuo* и разделяли диастереомеры обращенно-фазовой хроматографией на силикагеле С18, элюируя смесью ацетонитрила и воды (градиент ацетонитрила 5%-35%) с получением первого диастереомера **R-4.1** как быстро элюированного диастереомера и второго диастереомера **S-4.1** как медленного элюированного диастереомера.

10

Первый диастереомер (**R-4.1**): ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,28 (1H, шс); 7,71-7,68 (2H, м); 7,65-7,62 (3H, м); 3,81 (1H, дд, J = 5,6, 8,5 Гц); 1,70-1,50 (3H, м); 0,86 (3H, д, J = 6,4 Гц); 0,84 м.д. (3H, д, J = 6,4 Гц). ЖХ/МС 255 (M+1).

15

Второй диастереомер (**S-4.1**): ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,92 (1H, шс); 7,73-7,71 (2H, м); 7,67-7,62 (3H, м); 3,79 (1H, широкий т, J = 6,3 Гц); 1,73-1,50 (3H, м); 0,87 (3H, д, J = 5,7 Гц); 0,85 м.д. (3H, д, J = 5,6 Гц). ЖХ/МС 255 (M+1).

20

Конфигурацию изомеров определяли сравнением с образцами, полученными из диастереомерно чистых промежуточных соединений **R-3.1** и **S-3.1**, как показано на примере синтеза (S)-4-метил-1-оксо-1-(((R)-фенилсульфинил)амино)пентан-2-аминия 2,2,2-трифторацетата (**R-4.1**).

25

Трет-бутил-((S)-4-метил-1-оксо-1-(((R)-фенилсульфинил)амино)пентан-2-ил)карбамат (**R-3.1**) (361 мг, 1,0 ммоль) растворяли в ТФК (3 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов (ТСХ показала полное превращение). Реакционную смесь выпаривали досуха. Остаток

30

обрабатывали Et₂O (10 ил), и полученное твердое вещество фильтровали и промывали холодным Et₂O (5 мл) с получением 251 мг (67%) of (S)-4-метил-1-оксо-1-(((R)-фенилсульфинил)амино)пентан-2-аминия 2,2,2-трифторацетата (R-4.1) в виде белого твердого вещества.

5

Используя способы, аналогичные способу С, получали следующие соединения (в форме соли ТФК):

Таблица 4			
№ соединения	Способ	Предшественник	Структура
R-4.1	С	3.1, R-3.1	
S-4.1	С	3.1, S-3.1	
4.2	С	3.2	
4.3	С	3.3	
4.4	С	3.4	
4.5	С	3.5	
4.6	С	3.6	
4.7	С	3.7	

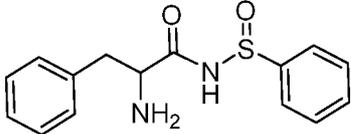
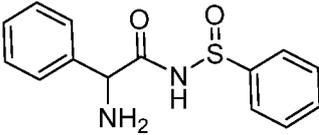
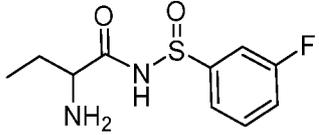
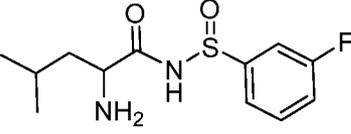
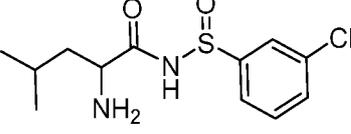
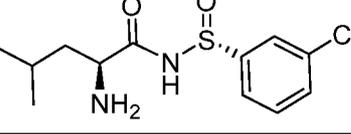
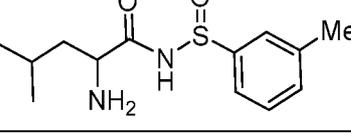
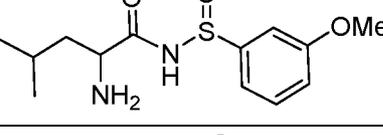
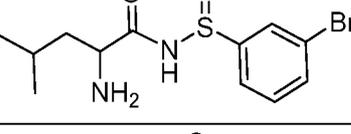
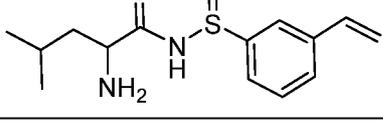
Таблица 4			
№ соединени я	Способ	Предшест венник	Структура
4.8	C	3.8	
4.9	C	3.9	
4.10	C	3.10	
4.11	C	3.11	
4.12	C	3.12	
R-4.12	C	R-3.12	
4.13	C	3.13	
4.14	C	3.14	
4.15	C	3.15	
4.16	C	3.16	

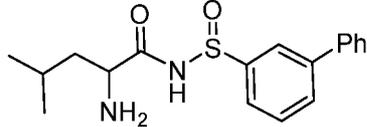
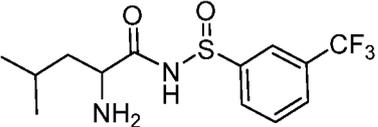
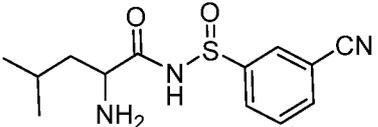
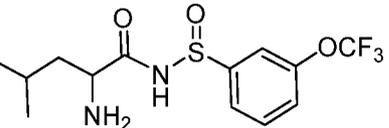
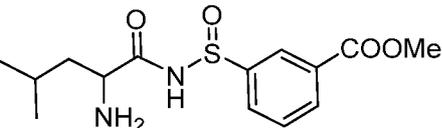
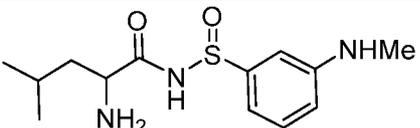
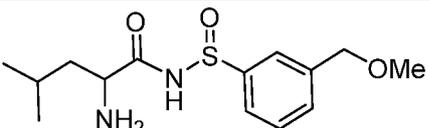
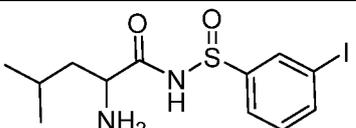
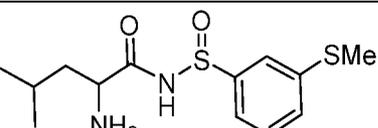
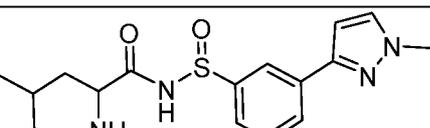
Таблица 4			
№ соединения	Способ	Предшественник	Структура
4.17	C	3.17	
4.18	C	3.18	
4.19	C	3.19	
4.20	C	3.20	
4.21	C	3.21	
4.22	C	3.22	
4.23	C	3.23	
4.24	C	3.24	
4.25	C	3.25	
4.26	C	3.26	

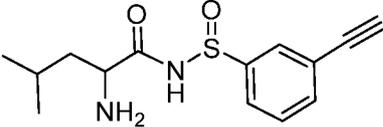
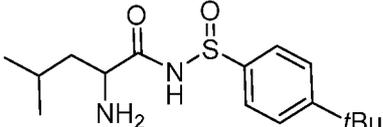
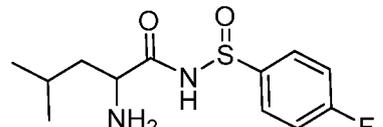
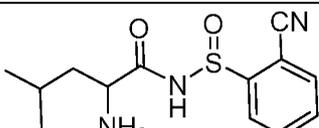
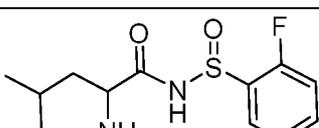
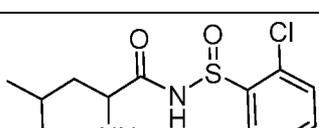
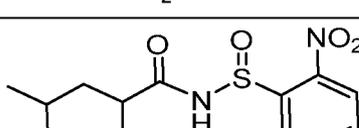
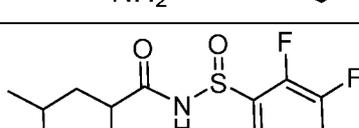
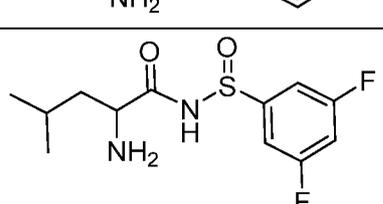
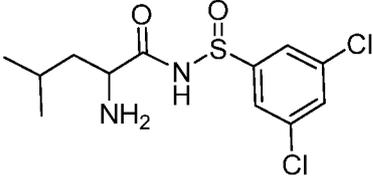
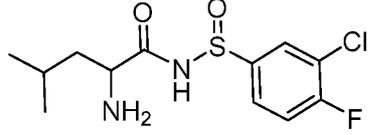
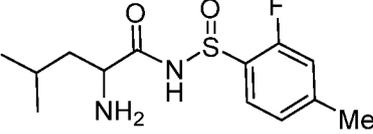
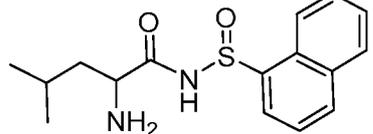
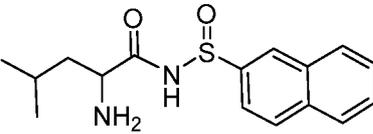
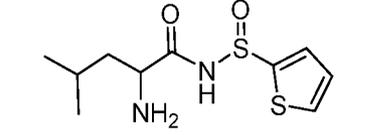
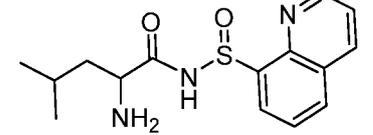
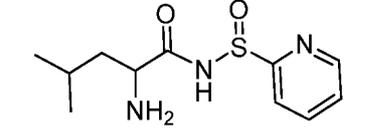
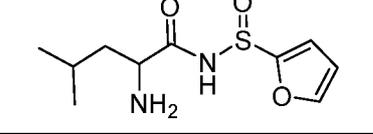
Таблица 4			
№ соединени я	Способ	Предшест венник	Структура
4.27	C	3.27	
4.28	C	3.28	
4.29	C	3.29	
4.30	C	3.30	
4.31	C	3.31	
4.32	C	3.32	
4.33	C	3.33	
4.34	C	3.34	
4.35	C	3.35	

Таблица 4			
№ соединени я	Способ	Предшест венник	Структура
4.36	C	3.36	
4.37	C	3.37	
4.38	C	3.38	
4.39	C	3.39	
4.40	C	3.40	
4.41	C	3.41	
4.42	C	3.42	
4.43	C	3.43	
4.44	C	3.44	

Общий способ D:

На примере синтеза 3-фторбензолсульфината натрия (6.2)

5 Раствор сульфита натрия (2,84 г, 22,5 ммоль) в H₂O (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. К перемешанному раствору добавляли основание, такое как карбонат натрия (3,18 г, 30,0 ммоль). Полученный раствор перемешивали при повышенной температуре, такой как 50 °С, в течение 10 минут. К раствору по каплям добавляли 3-фторбензолсульфонилхлорид **5.2** (2,0 мл, 15,0 ммоль) и перемешивали при 50 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь

10 выпаривали досуха и снова растворяли в EtOH (50 мл). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Суспензию фильтровали и выпаривали фильтрат с получением белого твердого вещества, которое перемешивали с MeCN (20 мл) и затем фильтровали с получением 3-фторбензолсульфината натрия **6.2** (2,68 г, 98%) в виде белого твердого вещества.

15

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 7,36 (м, 1H), 7,29 (м, 1H), 7,21 (м, 1H) и 7,03 (м, 1H).

Используя способы, аналогичные способу D (с применением указанного основания при указанной температуре), получали следующие соединения:

20

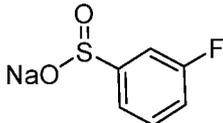
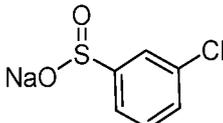
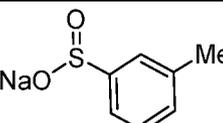
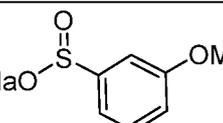
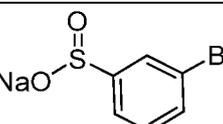
Таблица 5					
№ соединения	Способ	Основание	Температура (°С)	Предшественник	Структура
6.2	D	Na ₂ CO ₃	50	5.2	
6.3	D	Na ₂ CO ₃	50	5.3	
6.4	D	Na ₂ CO ₃	50	5.4	
6.5	D	Na ₂ CO ₃	50	5.5	
6.6	D	Na ₂ CO ₃	50	5.6	

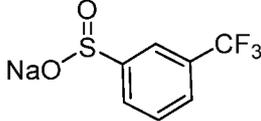
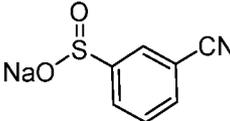
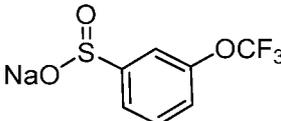
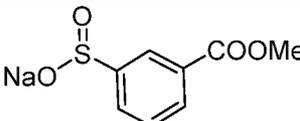
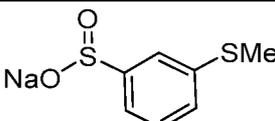
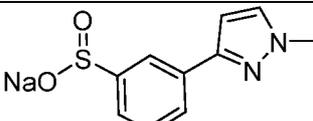
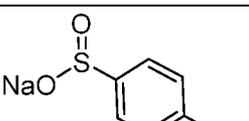
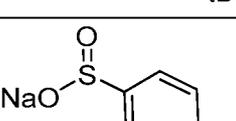
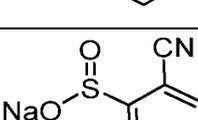
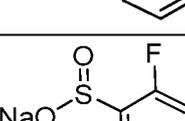
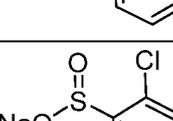
Таблица 5					
№ соединени я	Способ	Основан ие	Температу ра (°C)	Предшест венник	Структура
6.7	D	Na ₂ CO ₃	50	5.7	
6.8	D	Na ₂ CO ₃	50	5.8	
6.9	D	Na ₂ CO ₃	70	5.9	
6.10	D	Na ₂ CO ₃	50	5.10	
6.11	D	Na ₂ CO ₃	50	5.11	
6.12	D	Na ₂ CO ₃	50	5.12	
6.13	D	Na ₂ CO ₃	50	5.13	
6.14	D	Na ₂ CO ₃	50	5.14	
6.15	D	NaHCO ₃	80	5.15	
6.16	D	Na ₂ CO ₃	50	5.16	
6.17	D	Na ₂ CO ₃	50	5.17	

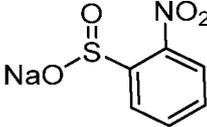
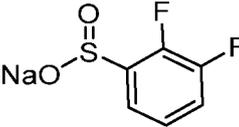
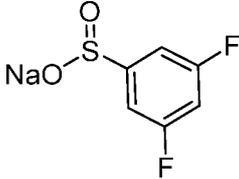
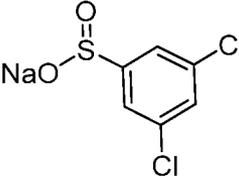
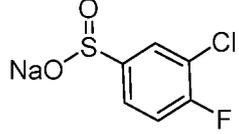
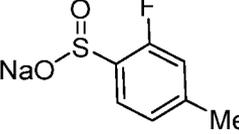
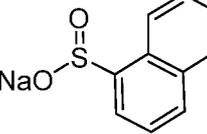
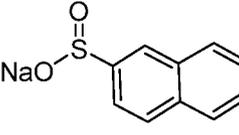
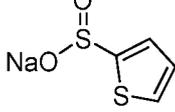
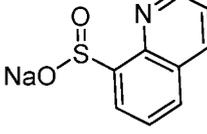
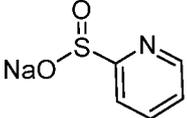
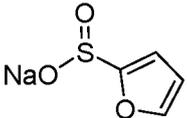
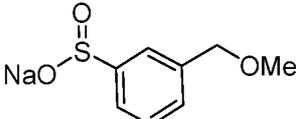
Таблица 5					
№ соединени я	Способ	Основан ие	Температу ра (°C)	Предшест венник	Структура
6.18	D	Na ₂ CO ₃	50	5.18	
6.19	D	Na ₂ CO ₃	50	5.19	
6.20	D	Na ₂ CO ₃	50	5.20	
6.21	D	Na ₂ CO ₃	50	5.21	
6.22	D	Na ₂ CO ₃	70	5.22	
6.23	D	Na ₂ CO ₃	70	5.23	
6.24	D	Na ₂ CO ₃	50	5.24	
6.25	D	Na ₂ CO ₃	50	5.25	
6.26	D	Na ₂ CO ₃	50	5.26	
6.27	D	Na ₂ CO ₃	70	5.27	

Таблица 5					
№ соединения	Способ	Основание	Температура (°C)	Предшественник	Структура
6.28	D	Na ₂ CO ₃	70	5.28	
6.29	D	Na ₂ CO ₃	50	5.29	
6.30	D	Na ₂ CO ₃	50	5.30	

Общий способ E:

На примере синтеза бензолсульфинамида (1.1)

- 5 Бензолсульфинамид натрия **6.1** (1,0 г, 6,1 ммоль) растворяли в сухом толуоле (20 мл) в атмосфере аргона и охлаждали раствор на ледяной бане. По каплям добавили оксалилхлорид (0,45 мл, 5,2 ммоль) в течение 5 минут. Смесь нагревали до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Добавляли смесь концентрированного водного раствора NH₄OH (20
- 10 мл) и EtOAc (15 мл) и перемешивали полученную суспензию в течение 1 часа. Смесь экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл), и объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl и сушили над Na₂SO₄. Из экстракта выпаривали растворитель и очищали остаток флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя смесь низкокипящего петролейного эфира и EtOAc (1 : 1) с
- 15 получением промежуточного соединения **1.1** (0,40 г, 46,5%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 7,64-7,67 (2H, м), 7,48-7,56 (3H, м), 6,24 (2H, шс).

Используя способы, аналогичные способу E, получали следующие соединения:

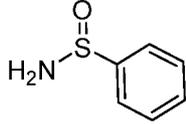
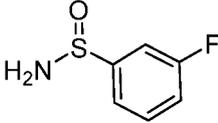
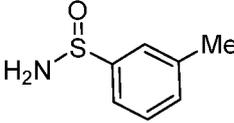
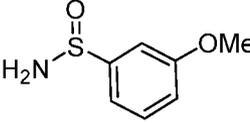
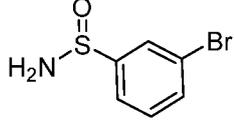
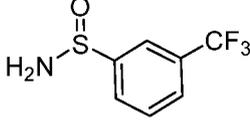
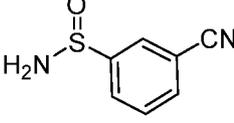
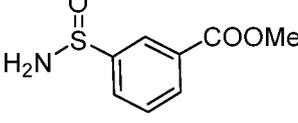
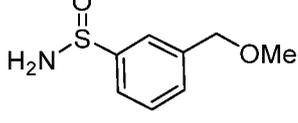
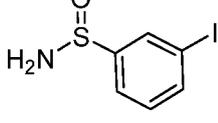
Таблица 6			
№ соединения	Способ	Предшественник	Структура
1.1	E	6.1	
1.2	E	6.2	
1.4	E	6.4	
1.5	E	6.5	
1.6	E	6.6	
1.9	E	6.7	
1.10	E	6.8	
1.12	E	6.10	
1.14	E	6.30	
1.15	E	13	

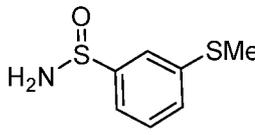
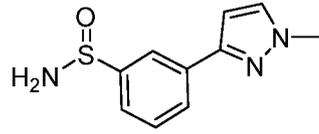
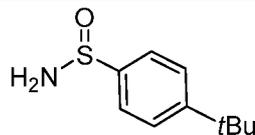
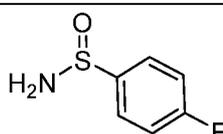
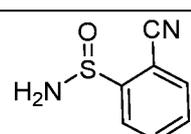
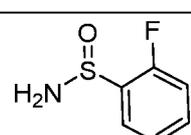
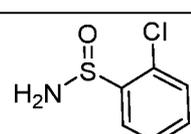
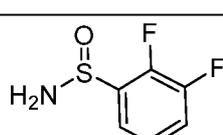
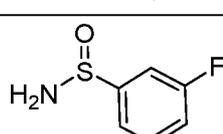
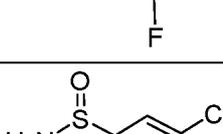
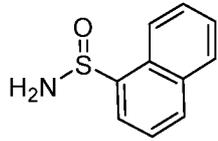
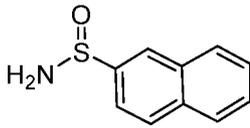
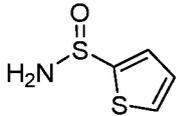
Таблица 6			
№ соединения	Способ	Предшественник	Структура
1.16	E	6.11	
1.17	E	6.12	
1.19	E	6.13	
1.20	E	6.14	
1.21	E	6.15	
1.22	E	6.16	
1.23	E	6.18	
1.25	E	6.19	
1.26	E	6.20	
1.27	E	6.23	

Таблица 6			
№ соединения	Способ	Предшественник	Структура
1.30	Е	6.24	
1.31	Е	6.25	
1.32	Е	6.26	

Общий способ F:

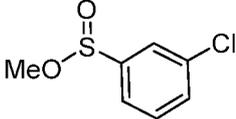
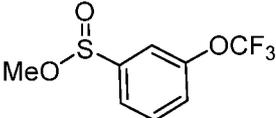
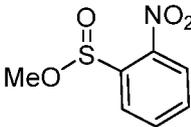
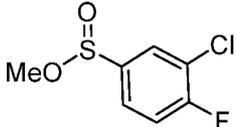
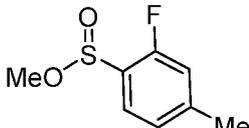
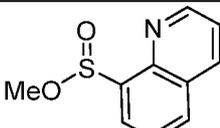
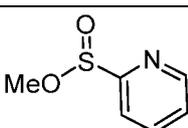
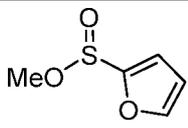
На примере синтеза метил-3-хлорбензолсульфината (7.1)

- 5 3-хлорбензолсульфинат натрия **6.3** (941 мг, 4,7 ммоль) растворяли в сухом толуоле (20 мл) в атмосфере аргона и охлаждали раствор на ледяной бане. По каплям добавили оксалилхлорид (0,44 мл, 5,0 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. К смеси добавляли MeOH (1,5 мл, 47,0 ммоль) и перемешивали полученную
- 10 суспензию в течение 1 часа. Смесь экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл), и объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaCl и сушили над Na₂SO₄. Растворитель выпаривали с получением 898 мг (99%) метил-3-хлорбензолсульфината **7.1** в виде бесцветного маслянистого вещества. Продукт использовали без дополнительной очистки.

15

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,71 (с, 1H), 7,60–7,47 (м, 3H), 3,51 (с, 3H).

Используя способы, аналогичные способу F, получали следующие соединения:

Таблица 7			
№ соединения	Способ	Предшественник	Структура
7.1	F	6.3	
7.2	F	6.9	
7.3	F	6.18	
7.4	F	6.22	
7.5	F	6.23	
7.6	F	6.27	
7.7	F	6.28	
7.8	F	6.29	

Общий способ G:

5 На примере синтеза 2-нитробензолсульфинамида (1.24)

10 Раствор метил-2-нитробензолсульфината 7.3 (908 мг, 4,5 ммоль) в безводном ТГФ (30 мл) охлаждали до -78°C на бане из сухого льда в атмосфере аргона. Через шприц вводили раствор $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ в толуоле (6,8 мл, 1 М, 6,8 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение примерно 2 часов. После завершения реакции добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl (19,0 ил) и убирали баню из сухого

льда. Перемешивание продолжали в течение 2 часов, оставляя температуру постепенно повышаться до комнатной температуры. Добавляли этилацетат (30 мл) и воду (30 мл). Две фазы разделяли и дважды экстрагировали водную фазу этилацетатом (2 x 30 мл). Экстракты объединяли и последовательно промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (30 мл) и насыщенным соевым раствором (30 мл). Органическую фазу сушили над безводным MgSO_4 и выпаривали растворитель. Продукт обрабатывали Et_2O (30 мл), фильтровали и сушили при пониженном давлении с получением 566 мг (67%) 2-нитробензолсульфинамида **1.24** в виде светло-желтого порошка.

5

10

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,22 (дд, $J = 7,9, 1,3$ Гц, 1H), 8,16 (дд, $J = 8,0, 1,1$ Гц, 1H), 7,92 (тд, $J = 7,8, 1,2$ Гц, 1H), 7,81 – 7,70 (м, 1H), 4,84 (с, 2H, перекрывается с H_2O).

15

Используя способы, аналогичные способу G, получали следующие соединения:

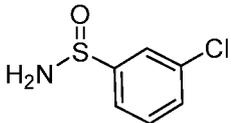
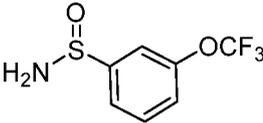
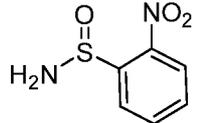
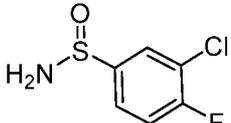
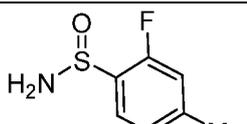
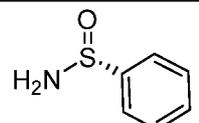
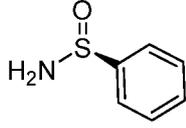
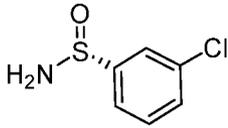
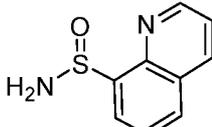
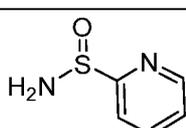
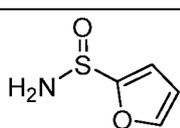
Таблица 8			
№ соединения	Способ	Предшественник	Структура
1.3	G	7.1	
1.11	G	7.2	
1.24	G	7.3	
1.28	G	7.4	
1.29	G	7.5	
R-1.1	G	S-10.1	

Таблица 8			
№ соединения	Способ	Предшественник	Структура
S-1.1	G	R-10.1	
R-1.3	G	S-10.3	
1.33	G	7.6	
1.34	G	7.7	
1.35	G	7.8	

Общий способ H:

На примере синтеза N-бензил-N-(1-фенилэтил)бензолсульфинамидов (R-9.1 и S-9.1)

5

Смесь свежеполученного бензолсульфинилхлорида **8.1** (1,28 г, 8 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли в охлажденный раствор (R)-N-бензил-1-фенилэтанамина (2,03 г, 9,6 ммоль) и триэтиламина (2,2 мл, 16 ммоль) в толуоле (20 мл) за 15 минут при 0 °С. После завершения добавления убрали ледяную баню и перемешивали смесь

10

еще примерно 2 часа, оставляя температуру постепенно повышаться до комнатной температуры. Добавляли водный раствор лимонной кислоты (30 мл, 15% мас./об.) и энергично перемешивали смесь в течение 5 минут. Две фазы разделяли и дважды экстрагировали водную фазу толуолом (2 x 20 мл). Экстракты объединяли и последовательно промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (20 мл) и

15

насыщенным соевым раствором (20 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄ и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением остатка, который очищали хроматографией (элюент: EtOAc/гексан = 1:16) с получением (R,S)-N-бензил-N-(1-фенилэтил)бензолсульфинамида **S-9.1** (1,31 г, 49%) и его диастереомера (R,R)-N-бензил-N-(1-

20

фенилэтил)бензолсульфинамида **R-9.1** (1,0 г, 37%).

(R,S)-N-бензил-N-(1-фенилэтил)бензолсульфинамид (**S-9.1**):

1Н ЯМР (ацетон-d6) 7,82 (дд, J = 7,1, 1,4 Гц, 2H), 7,55–7,61 (м, 2H), 7,47–7,54 (м, 3H),
 7,37 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 7,29 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 7,15–7,24 (м, 3H), 7,01 (дд, J = 7,8, 1,8
 5 Гц, 2H), 4,47 (к, J = 7,2 Гц, 1H), 4,07 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 3,70 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 1,56
 (д, J = 7,2 Гц, 3H).

(R,R)-N-бензил-N-(1-фенилэтил)бензолсульфинамид (**R-9.1**):

1Н ЯМР (ацетон-d6) 7,63 (дд, J = 8,1, 1,3 Гц, 2H), 7,47–7,58 (м, 3H), 7,20–7,37 (м, 8H),
 7,16 (дд, J = 8,0, 1,5 Гц, 2H), 4,44 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 4,05 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 3,98 (д, J
 10 = 14,8 Гц, 1H), 1,74 (д, J = 7,0 Гц, 3H).

Используя способы, аналогичные способу Н, получали следующие соединения:

Таблица 9			
№ соединения	Способ	Предшест венник	Структура
R-9.1	Н	8.1	
S-9.1	Н	8.1	
R-9.3	Н	8.3	
S-9.3	Н	8.3	

15 Общий способ I:

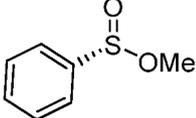
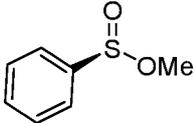
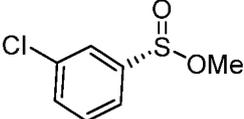
На примере синтеза (R)-метилбензолсульфината (**R-10.1**)

(R,S)-N-Бензил-N-(1-фенилэтил)бензолсульфинамид **S-9.1** (1,0 г, 3,0 ммоль)
 растворяли в толуоле (20 мл), после чего добавляли метанол (0,36 мл, 9,0 ммоль) и
 20 охлаждали смесь до 5 °С на бане из соли и льда. По каплям добавляли раствор
 BF₃·OEt₂ (0,56 мл, 4,5 ммоль) в толуоле (5 мл) за 5 минут и перемешивали смесь
 при 5 °С в течение примерно 2,5 часа. Реакцию контролировали по ТСХ
 (EtOAc/гексан = 1:6). После разбавления смеси толуолом (20 мл) реакцию гасили

добавлением насыщенного водного раствора NaHCO_3 (10 мл). Органическую фазу отделяли, а затем последовательно промывали водным раствором лимонной кислоты (20 мл, 15% мас./об.) и насыщенным водным раствором NaHCO_3 (5 мл). Органическую фазу сушили над безводным MgSO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением (*R*)-метилбензолсульфината **R-10.1** (401 мг, 86%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

^1H ЯМР (CDCl_3) 7,68–7,74 (м, 2H), 7,52–7,59 (м, 3H), 3,48 (с, 3H).

10 Используя способы, аналогичные способу I, получали следующие соединения:

Таблица 10			
№ соединения	Способ	Предшественник	Структура
S-10.1	I	R-9.1	
R-10.1	I	S-9.1	
S-10.3	I	R-9.3	

Способ J:

Синтез N-метил-3-(метиламино)бензолсульфинамида (**11**)

15

К смеси 3-бромбензолсульфинамида **1.6** (500 мг, 2,27 ммоль) и порошкообразной меди (11,6 мг, 0,182 ммоль) добавляли 40% водный раствор метиламина (4 мл, 24 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 110 °С в течение 18 часов в пробирке для работы под давлением. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали EtOAc (4 x 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали летучие вещества при пониженном давлении с получением неочищенного промежуточного соединения **11** (362 мг, 75%).

25

ЖХМС ИЭР (m/z): 183,1 [M-H]⁻.

Способ К:

Синтез 3-(метиламино)бензолсульфинамида (1.13)

К смеси N-метил-3-(метиламино)бензолсульфинамида (319 мг, 1,73 ммоль) и порошкообразной меди (5,5 мг, 0,086 ммоль) добавляли 25% водный раствор аммиака (4 мл). Реакционную смесь нагревали до 110 °С в течение 3 дней в пробирке для работы под давлением. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали EtOAc (4 x 20 мл). Объединенные органические слои напрямую выпаривали на силикагеле. Продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиент PE : EtOAc от 1 : 1 до 100% EtOAc). Получали промежуточное соединение **1.13** (40,5 мг, 14%) в виде желтого маслянистого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,29 – 7,22 (м, 1H), 7,00 – 6,94 (м, 2H), 6,68 – 6,65 (м, 1H), 5,76 (с, 1H), 4,43 (с, 2H), 2,85 (с, 3H).

Способ L:

Синтез 3-(винил)бензолсульфинамида (1.7)

Раствор винилтрифторбората калия (125 мг, 0,936 ммоль), PdCl₂ (3,32 мг, 0,019 ммоль), PPh₃ (14,73 мг, 0,056 ммоль), Cs₂CO₃ (914 мг, 2,808 ммоль) и 3-бромбензолсульфинамида **1.6** (206 мг, 0,0936 ммоль) в ТГФ/Н₂O (9:1) (4 мл) нагревали при 85 °С в атмосфере азота в закрытой пробирке в течение 22 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли Н₂O (10 мл) и экстрагировали СН₂Cl₂ (10 мл x 3). Растворитель удаляли in vacuo и очищали неочищенный продукт хроматографией на силикагеле (элюировали смесью 2 : 1 петролейный эфир : ацетон) с получением сульфинамида **1.7** (90 мг, 57,5%).

¹H-ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ: 7,81 (с, 1H), 7,62 (дт, *J* = 7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,55 – 7,42 (м, 2H), 6,76 (дд, *J* = 17,6, 10,9 Гц, 1H), 5,86 (д, *J* = 17,6 Гц, 1H), 5,36 (д, *J* = 10,9 Гц, 1H), 4,29 (широкий с, 2H).

Способ М:

Синтез 3-((триметилсилил)этинил)бензолсульфинамида (1.18)

Реакцию проводили в пробирке для работы под давлением. Исходное вещество **1.6** (0,372 г, 1,69 ммоль) растворяли в смеси триэтиламина (5 мл) / толуола (5 мл). Через раствор пропускали аргон в течение 20 минут, а затем добавляли CuI (0,048 г, 0,25 ммоль) и (PPh₃)₄Pd (0,293 г, 0,25 ммоль), затем обрабатывали суспензию аргоном еще 5 минут. Добавляли винилтрифторборат калия (0,830 г, 1,203 ммоль, 8,45

5 ммоль) и закрывали пробирку, и нагревали при 80 °С в течение 3 часов (на масляной бане). Темную смесь охлаждали, разбавляли EtOAc (60 мл) и фильтровали через тонкий фильтр. Фильтрат выпаривали и очищали остаток флэш-хроматографией на силикагеле (элюент: градиент PE/EtOAc от 100/0 до 100/50) с получением продукта **1.18** (0,277 г, 69%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,84 (тд, J=1,7; 0,5 Гц, 1H), 7,68 (ддд, J=7,9, 1,8, 1,2 Гц, 1H), 7,57 (ддд, J=7,7; 1,5; 1,2 Гц, 1H); 7,44 (тд, J=7,8; 0,5 Гц; 1H); 4,40 (с, 2H); 0,25 (с, 9H). ЖХМС ИЭР (m/z): 238,598 [M+H⁺].

10

Способ N:

Синтез 3-фенилбензолсульфинамида (1.8)

15 Раствор фенилбороновой кислоты (252 мг, 2,07 ммоль), Na₂CO₃ (798 мг, 7,53 ммоль) и 3-бромбензолсульфинамида **1.6** (206 мг, 0,0936 ммоль) в PhMe/EtOH/H₂O= 2/1/1 (20 мл) дегазировали потоком аргона в течение 20 минут. Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (152,31 мг, 0,13 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 90 °С в атмосфере аргона в закрытой пробирке в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли H₂O
20 (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Растворитель удаляли in vacuo и очищали неочищенный продукт хроматографией на силикагеле (элюировали смесью 2 : 1 петролейный эфир : ацетон) с получением сульфинамида **1.8** (320 мг, 78,2%).

25 ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,05 – 7,95 (м, 1H), 7,78 – 7,68 (м, 2H), 7,66 – 7,53 (м, 3H), 7,52 – 7,33 (м, 3H), 4,34 (широкий с, 2H). ЖХМС ИЭР (m/z): 218,33 [M+H⁺].

Общий способ O:

На примере синтеза 3-йодбензолсульфината лития (13)

30

К раствору 1,3-дийодбензола **12** (4,00 г, 12,12 ммоль) в сухом ТГФ (100 мл) добавляли 2,5 М н-бутиллитий (4,85 мл, 12,12 ммоль) в гексанах в атмосфере аргона при -78°С. Реакционную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 30 минут. Затем через смесь пропускали газообразный диоксид серы в
35 течение 10 минут. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и выпаривали растворители при пониженном давлении. Неочищенный продукт обрабатывали гексаном и отфильтровывали с получением промежуточного соединения (**13**) (3,322 г, колич.).

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,85 – 7,81 (м, 1H), 7,71 (ддд, $J = 7,8, 1,8, 1,0$ Гц, 1H), 7,48 (ддд, $J = 7,7, 1,6, 1,0$ Гц, 1H), 7,15 (тд, $J = 7,8, 0,4$ Гц, 1H).

Общий способ P:

5 На примере синтеза этил-3-бромбензолсульфоната (14)

К раствору 3-бромбензолсульфонилхлорида (5.6) (5,640 мл, 39,13 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли этанол (3,98 мл, 117 ммоль), триэтиламин (10,9 мл, 78,3 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (48 мг, 0,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду (50 мл). Разделяли фазы. Органическую фазу промывали водой (2 x 50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали растворитель при пониженном давлении с получением промежуточного соединения (14) (10,37 г, колич.).

15

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,04 (тд, $J = 1,8, 0,4$ Гц, 1H), 7,83 (ддд, $J = 7,9, 1,8, 1,0$ Гц, 1H), 7,76 (ддд, $J = 8,1, 2,0, 1,0$ Гц, 1H), 7,42 (тд, $J = 8,0, 0,4$ Гц, 1H), 4,15 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,32 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H).

20 Способ Q:

Синтез 3-(метилтио)бензолсульфонилхлорида (5.11)

К раствору этил-3-бромбензолсульфоната (2,19 г, 8,26 ммоль) в сухом ТГФ (12 мл) добавляли 2,5 М н-бутиллитий (4,96 мл, 9,91 ммоль) в атмосфере аргона при -78 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут. К реакционной смеси по каплям добавляли диметилдисульфид (1,83 мл, 20,6 ммоль) при -78 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут и затем оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой (3 мл) и выпаривали растворители при пониженном давлении. Оставшееся липкое маслянистое вещество промывали Et_2O (50 мл). Неочищенный 3-(метилтио)бензолсульфонат лития использовали на следующем этапе. К полученному промежуточному соединению (~ 6,071 ммоль) добавляли тионилхлорид (40 мл) и ДМФА (0,20 мл). Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 3,5 часа. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества и добавляли ДХМ (50 мл). Неочищенный продукт выпаривали на силикагеле и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE : EtOAc от 2 : 1). Получали указанное в заголовке соединение (5.11) (635 мг, 47%) в виде желтоватого аморфного вещества.

40

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,08 (ддд, $J = 8,1, 1,5, 0,4$ Гц, 1H), 7,63 (ддд, $J = 8,1, 7,4, 1,5$ Гц, 1H), 7,49 – 7,40 (м, 1H), 7,31 (ддд, $J = 8,1, 7,3, 1,2$ Гц, 1H), 2,60 (с, 3H).

5 Общий способ R:

На примере синтеза 2,5-диоксопирролидин-1-ил-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)бутаноата (**2.10**)

10 Аминокислоту **15.10** (394 мг, 1,93 ммоль) растворяли в ТГФ (15 мл) в атмосфере аргона. Раствор охлаждали на ледяной бане и добавляли N-гидроксиsuccинимид (334,7 мг, 2,91 ммоль), затем DCC (600 мг, 2,91 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 минут. Растворитель удаляли *in vacuo* и растворяли остаток в ацетоне, и охлаждали в холодильнике. Осадок удаляли фильтрованием, а растворитель удаляли *in vacuo*. Неочищенный активированный

15 сложный эфир **2.10** (450 мг, 77%) использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

Используя способы, аналогичные способу R, получали следующие соединения:

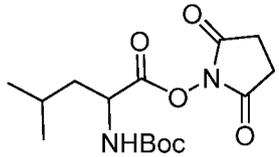
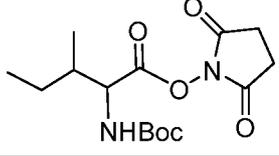
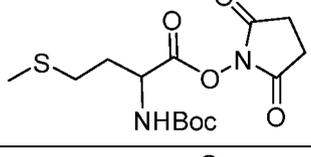
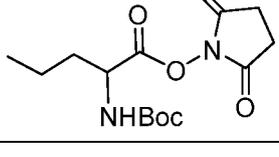
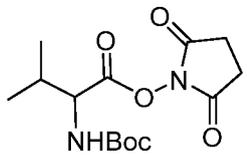
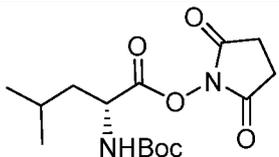
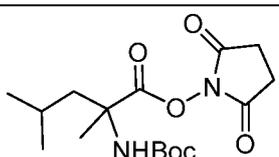
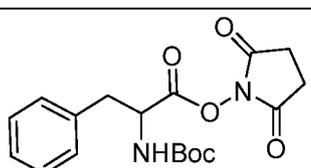
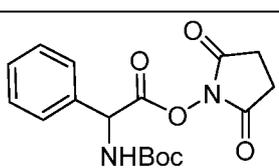
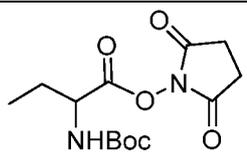
Таблица 11			
№ соединения	Способ	Предшественник	Структура
2.1	R	15.1	
2.2	R	15.2	
2.3	R	15.3	
2.4	R	15.4	

Таблица 11			
№ соединения	Способ	Предшественник	Структура
2.5	R	15.5	
2.6	R	15.6	
2.7	R	15.7	
2.8	R	15.8	
2.9	R	15.9	
2.10	R	15.10	

5 Все соединения описывали с помощью ^1H -ЯМР спектроскопии, которую проводили на спектрометре Varian Mercury (400 МГц), выражая значения химических сдвигов (δ) в м.д. относительно внутреннего стандарта, и иногда также с помощью ^{13}C -ЯМР спектроскопии, МС или МС-ВР.

Таблица 12	
№ соединения	Физико-химическая характеристика

Таблица 12	
№ соединения	Физико-химическая характеристика
R-4.1	¹ H-ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ: 7,82 - 7,73 (м, 2H), 7,70 - 7,57 (м, 3H), 4,52 (с, 3H), 3,95 - 3,87 (м, 1H), 1,83 - 1,62 (м, 3H), 1,00 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 0,96 (д, J = 6,3 Гц, 3H). ¹³ C-ЯМР спектр (100 МГц, метанол-d ₄): 172,3, 143,7, 133,5, 130,6, 125,9, 53,24,52, 40,9, 25,3, 23,4, 21,4. ЖХМС ИЭР ⁺ (m/z): 255 [M+H] ⁺ .
S-4.1	¹ H-ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ: 7,81 - 7,73 (м, 2H), 7,70 - 7,61 (м, 3H), 4,84 (с, 3H), 3,98 - 3,83 (м, 1H), 1,82 - 1,64 (м, 3H), 0,97 (дд, J = 7,3, 6,2 Гц, 6H). ¹³ C-ЯМР спектр (100 МГц, метанол-d ₄) δ: 172,8, 143,9, 133,4, 130,7, 125,8, 53,4, 41,3, 25,4, 23,2, 21,6. ЖХМС ИЭР ⁺ (m/z): 255 [M+H] ⁺ .
4.2	¹ H-ЯМР спектр (400 МГц, метанол-d ₄) δ: 7,84 - 7,74 (м, 2H), 7,69 - 7,59 (м, 3H), 4,86 (с, 3H), 3,77 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 2,08 - 1,91 (м, 1H), 1,64 - 1,47 (м, 1H), 1,32 - 1,12 (м, 1H), 1,07 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 0,97 (т, J = 7,4 Гц, 3H). ¹³ C-ЯМР спектр (100 МГц, метанол-d ₄) δ: 171,3, 143,7, 133,5, 130,6, 125,9, 59,2, 37,8, 24,9, 15,3, 11,6. СВЭЖХ-МС (m/z): 255 [M+H] ⁺ ; МС-ВР (ИЭР): m/z: расч. для C ₁₂ H ₁₉ N ₂ O ₂ S [M+H] ⁺ : 255,1167, найдено: 255,1167.
4.3	¹ H-ЯМР спектр (400 МГц, метанол-d ₄) δ: 7,83 - 7,76 (м, 1H), 7,68 - 7,35 (м, 4H), 4,88 (с, 3H), 4,12 - 3,87 (м, 1H), 2,67 - 2,42 (м, 2H), 2,23 - 2,06 (м, 2H), 2,07 (с, 3H). ¹³ C-ЯМР спектр (100 МГц, метанол-d ₄) δ: 172,0, 144,1, 133,4, 130,6, 129,5, 125,8, 125,2, 54,1, 31,8, 29,7, 15,2.
4.4	¹ H-ЯМР спектр (400 МГц, метанол-d ₄) δ: 7,88 - 7,70 (м, 2H), 7,73 - 7,49 (м, 3H), 4,86 (с, 4H), 3,93 - 3,84 (м, 1H), 1,95 - 1,72 (м, 2H), 1,53 - 1,35 (м, 2H), 0,98 (т, J = 7,3 Гц, 3H). ¹³ C-ЯМР спектр (100 МГц, метанол-d ₄) δ: 171,8, 143,7, 133,5, 130,6, 125,9, 54,6, 34,0, 18,9, 13,9. МС-ВР (ИЭР): m/z: расч. для C ₁₁ H ₁₇ N ₂ O ₂ S [M+H] ⁺ : 241,1011, найдено: 241,1004.
4.5	¹ H-ЯМР спектр (400 МГц, метанол-d ₄) δ: 7,86 - 7,72 (м, 2H), 7,72 - 7,59 (м, 3H), 4,86 (с, 3H, перекрывается с MeOH), 3,72 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 2,34 - 2,16 (м, 1H), 1,09 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,04 (д, J = 7,0 Гц, 3H). ¹³ C-ЯМР спектр (100 МГц, метанол-d ₄) δ: 171,2, 143,7, 133,5, 130,7, 125,9, 59,7, 31,3, 19,0, 17,2. СВЭЖХ-МС (m/z): 241 [M+H] ⁺ .

Таблица 12	
№ соединения	Физико-химическая характеристика
4.6	¹ H-ЯМР спектр (400 МГц, метанол-d ₄): 7,88 - 7,70 (м, 2H), 7,72 - 7,52 (м, 3H), 4,86 (с, 3H, перекрывается с MeOH), 3,95 - 3,88 (м, 1H), 1,86 - 1,58 (м, 3H), 0,98 (дд, J = 15,0, 6,1 Гц, 6H). ¹³ C-ЯМР спектр (100 МГц, метанол-d ₄): 172,4, 143,7, 133,5, 130,6, 125,9, 53,2, 40,9, 25,3, 23,4, 21,4. СВЭЖХ-МС (m/z): 255 [M+H] ⁺ .
4.7	¹ H-ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ: 7,79 – 7,73 (м, 2H), 7,67 – 7,61 (м, 3H), 2,02 – 1,71 (м, 3H), 1,53 (д, J = 18,1 Гц, 2H), 1,01 – 0,88 (м, 6H). ¹³ C-ЯМР (101 МГц, метанол-d ₄) δ: 173,1, 173,1, 142,3, 142,0, 132,0, 131,8, 129,1, 129,1, 124,6, 124,4, 60,3, 44,8, 44,8, 23,5, 23,48, 23,4, 23,3, 22,6, 22,5, 21,6, 21,5. СВЭЖХ-МС (m/z): 268,49 [M+H] ⁺
4.8	¹ H-ЯМР спектр (400 МГц метанол-d ₄) смесь диастереомеров (~1:1) δ: 7,82-7,73 (м, 2H), 7,68-7,52 (м, 6H), 7,47-7,40 (м, 2H), 7,40-7,31 (м, 6H), 7,31-7,23 (м, 4H), 4,20-4,05 (м, 2H), 3,28 (дд, J=14,4, 5,2 Гц, 1H), 3,19 (дд, J=14,0, 6,6 Гц, 1H), 3,16-3,09 (м, 1H), 3,06 (дд, 14,4, 8,6 Гц, 1H). ¹³ C-ЯМР спектр (100 метанол-d ₄) смесь диастереомеров (~1:1) δ: 171,5, 171,2, 143,8, 143,4, 135,1, 134,8, 133,5, 133,3, 130,6, 130,6, 130,5, 130,3, 130,2, 129,1, 125,9, 125,8, 116,8, 56,0, 55,9, 38,5, 37,8. МС-ВР (ИЭР) m/z: расч. для C ₁₅ H ₁₇ N ₂ O ₂ S [M+H] ⁺ 289.1005, найдено 289.1004.
4.9	¹ H-ЯМР спектр (метанол-d ₄) δ: 7.74-7.44 (м, 10H), 5.11-4.95 (м, 1H). ¹³ C-ЯМР спектр (100 МГц, метанол-d ₄) δ: 170.1, 143.6, 133.4, 132.7, 131.5, 130.7, 130.5, 130.5, 129.8, 125.8, 58.2. ЖХМС ИЭР (m/z): 275.3 [M+H] ⁺ . МС-ВР (ИЭР) m/z: расч. для C ₁₄ H ₁₅ N ₂ O ₂ S [M+H] ⁺ 275,0849, найдено 275,0865.
4.10	¹ H-ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ: 7,71 (тд, J = 8,0, 5,5 Гц, 1H), 7,65 – 7,57 (м, 2H), 7,48 – 7,38 (м, 1H), 3,89 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 1,95 (кк, J = 14,7, 7,5 Гц, 2H), 1,08 (т, J = 7,5 Гц, 4H). ¹³ C-ЯМР (101 МГц, метанол-d ₄) δ: 171,90, 171,62, 165,66, 163,17, 146,65, 146,59, 132,82, 132,74, 132,67, 132,56, 121,97, 121,94, 121,88, 121,85, 120,46, 120,24, 113,16, 113,05, 112,91, 112,80, 55,92, 55,70, 25,48, 25,25, 9,31, 9,09. (перечень пиков, связывание C-F не расшифровано). СВЭЖХ-МС (m/z): 245,47 [M+H] ⁺ .

Таблица 12	
№ соединения	Физико-химическая характеристика
4.11	¹ H-ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ: 7,72 - 7,63 (м, 1H), 7,63 - 7,48 (м, 2H), 7,43 - 7,35 (м, 1H), 4,86 (с, 3H), 3,96 - 3,87 (м, 1H), 1,80 - 1,64 (м, 3H), 0,98 (дд, J = 14,1, 6,1 Гц, 6H). ¹³ C-ЯМР (100 МГц, метанол-d ₄) δ: 172,4, 164,4 (д, J = 250,3 Гц), 146,6 (д, J = 5,9 Гц), 132,7 (д, J = 7,8 Гц), 122,0 (д, J = 3,3 Гц), 120,3 (д, J = 21,8 Гц), 113,0 (д, J = 24,8 Гц), 53,3, 40,9, 25,3, 23,4, 21,4. МС-ВР (ИЭР): m/z: расч. для C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₂ SF [M+H] ⁺ : 273,1073, найдено: 273,1072.
4.12	¹ H-ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ: 7,80 (с, 1H), 7,76 - 7,50 (м, 3H), 4,85 (с, 3H), перекрывается с MeOH), 3,99 - 3,87 (м, 1H), 1,82 - 1,60 (м, 3H), 0,98 (дд, J = 14,0, 5,9 Гц, 6H). ¹³ C-ЯМР (100 МГц, метанол-d ₄) δ: 172,3, 146,1, 136,6, 133,4, 132,1, 125,9, 124,4, 53,3, 49,6, 49,4, 49,2, 40,89, 25,3, 23,4, 21,4. СВЭЖХ-МС (m/z): 289 [M+H] ⁺
R-4.12	¹ H-ЯМР спектр (400 МГц, метанол-d ₄) δ: 7,80 (т, J = 1,6 Гц, 1H), 7,73 - 7,58 (м, 3H), 4,83 (с, 3H), 3,96 - 3,88 (м, 1H), 1,78 - 1,69 (м, 3H), 1,00 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 0,97 (д, J = 6,2 Гц, 3H). ¹³ C-ЯМР спектр (100 МГц, метанол-d ₄) δ: 172,3, 146,2, 136,6, 133,4, 132,1, 125,9, 124,4, 53,3, 40,9, 25,3, 23,4, 21,4.
4.13	¹ H-ЯМР спектр (400 МГц, метанол-d ₄) δ: 7,69 - 7,39 (м, 4H), 4,86 (с, 3H), 3,97 - 3,84 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 1,81 - 1,63 (м, 3H), 0,98 (дд, J = 15,1, 6,1 Гц, 6H). ¹³ C-ЯМР спектр (100 МГц, метанол-d ₄) δ: 172,3, 143,5, 141,1, 134,2, 130,5, 126,0, 123,0, 53,2, 41,0, 25,3, 23,4, 21,4. МС-ВР (ИЭР): m/z: расч. для C ₁₃ H ₂₁ N ₂ O ₂ S [M+H] ⁺ : 269,1324, найдено: 269,1324.
4.14	¹ H-ЯМР спектр (400 МГц, метанол-d ₄) δ: 7,53 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,37 - 7,27 (м, 2H), 7,18 (ддд, J = 8,3, 2,5, 0,8 Гц, 1H), 4,86 (с, 3H), 3,97 - 3,89 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 1,82 - 1,64 (м, 3H), 0,98 (дд, J = 14,6, 6,2 Гц, 6H). ¹³ C-ЯМР спектр (100 МГц, метанол-d ₄) δ: 172,4, 162,0, 145,0, 131,7, 119,3, 117,8, 110,7, 56,2, 53,2, 40,9, 25,3, 23,4, 21,4. СВЭЖХ-МС (m/z): 285 [M+H] ⁺ . МС-ВР (ИЭР) m/z: расч. для C ₁₃ H ₂₁ N ₂ O ₃ S [M+H] ⁺ : 285,1273 найдено: 285,1273.

Таблица 12	
№ соединения	Физико-химическая характеристика
4.15	¹ H-ЯМР спектр (400 МГц, метанол-d ₄) δ: 7,94 (т, J = 1,8 Гц, 1H), 7,81 (ддд, J = 8,0, 1,9, 0,9 Гц, 1H), 7,74 (ддд, J = 7,8, 1,6, 1,0 Гц, 1H), 7,56 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 4,85 (с, 3H, перекрывается с MeOH), 3,98 - 3,85 (м, 1H), 1,80 - 1,66 (м, 3H), 0,99 (дд, J = 14,2, 6,1 Гц, 6H). ¹³ C-ЯМР спектр (100 МГц, метанол-d ₄) δ: 172,3, 146,4, 136,4, 132,4, 128,8, 124,8, 124,3, 53,3, 40,9, 25,3, 23,4, 21,3. СВЭЖХ-МС (m/z): 333 [M] ⁺ , МС-ВР (ИЭР): m/z: расч. для C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₂ SBr [M+H] ⁺ : 333,0272, найдено: 333,0269.
4.16	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ: 7,85 (с, 1H), 7,74 – 7,55 (м, 3H), 6,84 (дд, J = 17,6, 11,0 Гц, 1H), 5,93 (д, J = 17,6 Гц, 1H), 5,40 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 3,95 – 3,87 (м, 1H), 1,81 – 1,65 (м, 3H), 0,98 (дд, J = 15,8, 5,9 Гц, 6H). ¹³ C ЯМР (101 МГц, метанол-d ₄) δ: 172,3, 144,2, 140,6, 136,7, 131,0, 130,8, 124,9, 123,1, 116,6, 53,2, 40,9, 25,3, 23,4, 21,3. СВЭЖХ-МС = 281,55 [M+H] ⁺
4.17	¹ H-ЯМР спектр (400 МГц, метанол-d ₄) δ: 8,02 (т, J = 1,7 Гц, 1H), 7,91 (дт, J = 7,3, 1,6 Гц, 1H), 7,78 - 7,65 (м, 4H), 7,53 - 7,46 (м, 2H), 7,44 - 7,38 (м, 1H), 3,95 - 3,88 (м, 1H), 1,80 - 1,66 (м, 3H), 0,98 (дд, J = 16,9, 6,1 Гц, 6H). ¹³ C-ЯМР спектр (100 МГц, метанол-d ₄) δ: 172,3, 144,5, 144,0, 140,7, 131,9, 131,1, 130,2, 129,3, 128,0, 124,6, 124,0, 53,2, 40,9, 25,3, 23,4, 21,3.
4.18	¹ H-ЯМР спектр (400 МГц, метанол-d ₄) δ: 8,10 (с, 1H), 8,03 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,85 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 4,86 (с, 3H), 4,00 - 3,78 (м, 1H), 1,85 - 1,60 (м, 3H), 1,00 (д, J = 6,1 Гц, 3H), 0,96 (д, J = 6,1 Гц, 3H). ¹³ C-ЯМР спектр (100 МГц, метанол-d ₄) δ: 172,4, 145,8, 132,8 (к, J = 33,1 Гц), 131,6, 130,0 (к, J = 3,8 Гц), 129,9, 125,0 (к, J = 271,9 Гц), 122,9 (к, J = 4,0 Гц), 53,3, 40,8, 25,3, 23,4, 21,3.
4.19	¹ H-ЯМР спектр (400 МГц, метанол-d ₄) δ: 8,19 - 8,10 (м, 1H), 8,09 - 8,03 (м, 1H), 8,04 - 7,96 (м, 1H), 7,82 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 4,86 (с, 3H), 3,97 - 3,87 (м, 1H), 1,81 - 1,64 (м, 3H), 0,98 (дд, J = 13,9, 6,1 Гц, 6H). ¹³ C-ЯМР спектр (100 МГц, метанол-d ₄) δ: 172,4, 146,2, 136,6, 131,6, 130,5, 129,8, 118,5, 114,8, 53,3, 40,8, 25,3, 23,4, 21,4. МС-ВР (ИЭР): m/z: расч. для C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₂ NaS [M+Na] ⁺ : 302,0939, найдено: 302,0927.

Таблица 12	
№ соединения	Физико-химическая характеристика
4.20	¹ H-ЯМР спектр (400 МГц, метанол-d ₄) δ: 7,86 - 7,65 (м, 3H), 7,61 - 7,50 (м, 1H), 3,97 - 3,88 (м, 1H), 1,81 - 1,66 (м, 3H), 1,00 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 0,96 (д, J = 6,1 Гц, 3H). ¹³ C-ЯМР спектр (100 МГц, метанол-d ₄) δ: 172,4, 151,0, 146,7, 132,6, 125,8, 124,9, 121,8 (к, J = 257,1 Гц), 118,6, 53,3, 40,9, 25,3, 23,4, 21,3.
4.21	¹ H-ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ: 8,38 - 8,33 (м, 1H), 8,17 (дт, J = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,96 (ттд, J = 7,6, 1,9, 1,1 Гц, 1H), 7,68 (тт, J = 7,8, 2,3 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,81 - 3,72 (м, 1H), 1,80 - 1,55 (м, 3H), 0,97 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 0,94 (д, J = 6,0 Гц, 3H). ¹³ C-ЯМР (101 МГц, метанол-d ₄) δ: 172,6, 165,8, 144,9, 132,1, 131,1, 129,3, 129,0, 125,5, 52,4, 51,6, 39,9, 24,0, 21,9, 20,2. СВЭЖХ-МС (m/z): 313 [M+H] ⁺ . МС-ВР (ИЭР): m/z: расч. для C ₁₄ H ₂₁ N ₂ O ₄ S [M+H] ⁺ : 313,1222, найдено: 313,1223.
4.22	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ: 7,35 - 7,26 (м, 1H), 6,96 - 6,89 (м, 1H), 6,90 - 6,85 (м, 1H), 6,83 - 6,77 (м, 1H), 3,98 - 3,82 (м, 1H), 2,79 (с, 3H), 1,90 - 1,53 (м, 3H), 1,01 - 0,92 (м, 6H). ¹³ C ЯМР (101 МГц, метанол-d ₄) 1:1 смесь диастереомеров δ: 171,10, 170,85*, 151,06, 151,03*, 142,68, 142,60*, 129,71, 129,64*, 115,65, 115,63*, 111,20, 111,05*, 106,04, 105,91*, 51,86, 51,72*, 39,81, 39,54*, 28,81, 23,95, 23,86*, 21,98, 21,74*, 20,17, 19,90*. СВЭЖХ-МС (m/z): 284 [M+H] ⁺ . МС-ВР (ИЭР): m/z: расч. для C ₁₃ H ₂₂ N ₃ O ₂ S [M+H] ⁺ : 284,1433, найдено: 284,1441.
4.23	¹ H-ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ: 7,77 - 7,72 (м, 1H), 7,70 - 7,64 (м, 1H), 7,62 - 7,54 (м, 2H), 4,54 (с, 2H), 3,95 - 3,85 (м, 1H), 3,41 (с, 3H), 1,77 - 1,63 (м, 3H), 0,98 (д, J = 6,1 Гц, 3H), 0,96 - 0,91 (м, 3H). ¹³ C-ЯМР (101 МГц, метанол-d ₄) δ: 172,32, 143,89, 141,81, 132,39, 130,60, 125,04, 124,62, 74,68, 58,75, 53,22, 40,93, 25,30, 23,40, 21,37. СВЭЖХ-МС (m/z): 299 [M+H] ⁺
4.24	¹ H-ЯМР спектр (400 МГц, метанол-d ₄) δ: (8,09 (с, 1H), 7,98 (ддд, J = 7,8, 1,7, 1,0 Гц, 1H), 7,74 (ддд, J = 7,9, 1,7, 1,0 Гц, 1H), 7,38 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 3,90 (с, 1H), 1,80 - 1,59 (м, 3H), 0,96- 0,94 (д и д, J = 6,1 Гц, 6H). ¹³ C-ЯМР спектр (100 МГц, метанол-d ₄) δ: 172,3, 146,0, 142,4, 134,5, 132,2, 125,3, 95,3, 53,3 40,9, 25,3, 23,4, 21,3.

Таблица 12	
№ соединения	Физико-химическая характеристика
4.25	¹ H-ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ: 7,97 - 7,92 (м, 1H), 7,63 - 7,57 (м, 1H), 7,57 - 7,51 (м, 1H), 7,50 - 7,44 (м, 1H), 3,97 - 3,79 (м, 1H), 2,56 (с, 3H), 2,54 (с, 3H), 1,77 - 1,65 (м, 3H), 1,01 - 0,90 (м, 6H). ¹³ C-ЯМР (101 МГц, метанол-d ₄) δ: 170,91, 170,88, 139,88, 139,81, 137,36, 137,18, 132,42, 127,96, 127,92, 125,91, 125,86, 124,65, 124,48, 51,92, 51,54, 39,60, 39,37, 23,96, 23,78, 22,03, 21,86, 19,95, 19,82, 15,33, 15,30. СВЭЖХ-МС (m/z): 301 [M+H] ⁺ , МС-ВР (ИЭР): m/z: расч. для C ₁₃ H ₂₁ N ₂ O ₂ S ₂ [M+H] ⁺ : 301,1044, найдено: 301,1050.
4.26	¹ H-ЯМР спектр (400 МГц, метанол-d ₄) смесь диастереомеров (~1:1) δ: 8,19-8,17 (м, 2H), 8,06-8,00 (м, 2H), 7,72-7,63 (м, 4H), 7,66 (д, J=2,3 Гц, 2H), 6,72 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,72 (д, J=2,3 Гц, 1H), 3,96 (с, 6H), 3,96-3,85 (м, 2H), 1,81-1,62 (м, 6H), 1,03-0,92 (м, 12H). ¹³ C-ЯМР спектр (100 МГц метанол-d ₄) смесь диастереомеров (~1:1) δ: 172,7, 172,4, 151,2, 144,5, 136,4, 136,3, 133,9, 131,0, 131,0, 130,2, 124,7, 124,6, 122,5, 122,4, 104,3, 104,3, 53,4, 53,3, 41,3, 41,0, 39,1. ЖХМС ИЭР (m/z): 335,3 [M+H] ⁺ . МС-ВР (ИЭР) m/z: рассчитано для C ₁₆ H ₂₃ N ₄ O ₂ S [M+H] ⁺ 355,1536, найдено 355,1549.
4.27	¹ H-ЯМР спектр (400 МГц, метанол-d ₄) δ: 7,86 (т, J = 1,5 Гц, 1H), 7,81 - 7,69 (м, 2H), 7,67 - 7,59 (м, 1H), 3,98 - 3,85 (м, 1H), 3,72 (с, 1H), 1,82 - 1,59 (м, 3H), 1,00 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 0,96 (д, J = 6,3 Гц, 3H). ¹³ C-ЯМР спектр (100 МГц, метанол-d ₄) δ: 172,3, 144,5, 136,6, 130,8, 129,1, 126,1, 125,3, 82,8, 81,1, 53,3, 40,9, 25,3, 23,4, 21,3.
4.28	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ: 7,71 (м, 4H), 3,93 (с, 1H), 1,74 (м, 3H), 1,38 (с, 9H), 0,99 (дд, J = 14,9, 5,8 Гц, 6H). ¹³ C ЯМР (100 МГц, метанол-d ₄) δ: (рацемический, смесь диастереомеров, приведен перечень пиков) 172,97, 172,59, 172,28, 157,51, 140,43, 127,76, 127,66, 125,73, 125,64, 53,35, 53,18, 52,80, 41,74, 41,18, 40,96, 36,02, 31,62, 31,52, 31,40, 25,48, 25,38, 25,29, 23,39, 23,21, 23,09, 21,97, 21,52, 21,40.
4.29	¹ H-ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ: 7,91 - 7,70 (м, 2H), 7,47 - 7,31 (м, 2H), 4,86 (с, 3H), 3,94 - 3,88 (м, 1H), 1,79 - 1,67 (м, 3H), 1,00 (д, J = 6,1 Гц, 3H), 0,97 (д, J = 6,1 Гц, 3H). ¹³ C-ЯМР (100 МГц, метанол-d ₄) δ: 172,2, 166,5 (д, J = 251,5 Гц), 139,5 (д, J = 3,0 Гц), 128,6 (д, J = 9,3 Гц), 117,7 (д, J = 23,2 Гц), 53,2, 40,9, 25,3, 23,4, 21,3.

Таблица 12	
№ соединения	Физико-химическая характеристика
4.30	¹ H-ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ: 7,99 (ддд, J = 8,0, 1,2, 0,8 Гц, 1H), 7,83 (дт, J = 8,2, 0,8 Гц, 1H), 7,68 (ддд, J = 8,3, 7,1, 1,2 Гц, 1H), 7,47 (ддд, J = 8,0, 7,1, 0,9 Гц, 1H), 5,33 (дд, J = 10,4, 3,0 Гц, 1H), 1,87 – 1,63 (м, 3H), 1,06 – 0,95 (м, 6H).
4.31	¹ H-ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ: 8,01 - 7,86 (м, 1H), 7,78 - 7,61 (м, 1H), 7,51 (тд, J = 7,6, 1,0 Гц, 1H), 7,38 - 7,24 (м, 1H), 4,85 (с, 3H), 4,00 - 3,81 (м, 1H), 1,79 - 1,68 (м, 3H), 1,00 (д, J = 6,1 Гц, 3H), 0,96 (д, J = 6,1 Гц, 3H). ¹³ C-ЯМР (100 МГц, метанол-d ₄) δ: 172,3, 160,0 (д, J = 249,1 Гц), 135,8 (д, J = 7,8 Гц), 130,8 (д, J = 14,6 Гц), 127,6 (д, J = 1,2 Гц), 126,5 (д, J = 3,3 Гц), 117,4 (д, J = 20,0 Гц), 53,2, 41,0, 25,3, 23,4, 21,3.
4.32	¹ H-ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ: 8,07 - 7,98 (м, 1H), 7,68 - 7,61 (м, 2H), 7,61 - 7,55 (м, 1H), 4,86 (с, 3H), 3,91 (дд, J = 9,7, 3,9 Гц, 1H), 1,81 - 1,65 (м, 3H), 0,99 (д, J = 6,1 Гц, 3H), 0,96 (д, J = 6,1 Гц, 3H). ¹³ C-ЯМР (100 МГц, метанол-d ₄) δ: 172,1, 141,1, 134,9, 132,5, 131,6, 129,1, 127,7, 53,0, 41,0, 25,3, 23,5, 21,2.
4.33	¹ H-ЯМР (300 МГц, метанол-d ₄) δ: 8,41 (к, J = 7,5, 6,4 Гц, 2H), 8,10 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 7,93 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 3,87 (д, J = 5,6 Гц, 1), 1,86 – 1,53 (м, 3H), 1,11 – 0,81 (м, 6H). ¹³ C-ЯМР (101 МГц, метанол-d ₄) δ: 172,52, 172,16, 146,50, 146,42, 140,98, 140,88, 136,39, 134,32, 128,07, 128,01, 126,96, 126,76, 53,27, 52,99, 49,00, 41,44, 41,11, 25,33, 25,22, 23,34, 23,07, 21,51, 21,37. СВЭЖХ/ИЭР (m/z) - 300,53 [M+H] ⁺
4.34	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ: 7,73 – 7,66 (м, 1H), 7,62 – 7,52 (м, 1H), 7,47 (ттд, J = 8,3, 4,3, 1,6 Гц, 1H), 3,94 (дт, J = 8,9, 4,8 Гц, 1H), 1,79 – 1,61 (м, 3H), 0,96 (дд, J = 12,8, 6,0 Гц, 6H). ¹³ C ЯМР (101 МГц, метанол-d ₄) δ: 172,64, 172,26, 152,87, 152,84, 152,75, 152,72, 150,37, 150,34, 150,25, 150,23, 150,19, 149,14, 149,00, 146,65, 146,55, 146,51, 146,41, 133,70, 133,58, 133,45, 126,86, 126,79, 126,75, 126,68, 122,78, 122,72, 122,60, 122,55, 122,51, 122,48, 53,40, 53,15, 41,23, 40,97, 25,35, 25,27, 23,39, 23,08, 21,60, 21,35. (перечень пиков, связывание C-F не расшифровано).

Таблица 12	
№ соединения	Физико-химическая характеристика
4.35	¹ H-ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ: 7,48 - 7,34 (м, 2H), 7,32 - 7,24 (м, 1H), 4,86 (с, 3H), 3,98 - 3,85 (м, 1H), 1,80 - 1,62 (м, 3H), 1,00 (д, J = 6,1 Гц, 3H), 0,97 (д, J = 6,1 Гц, 3H). ¹³ C-ЯМР (100 МГц, метанол-d ₄) δ: 172,4, 166,0 (д, JC-F = 11,5 Гц), 163,5 (д, JC-F = 11,5 Гц), 148,7 (т, JC-F = 7,4 Гц), 109,6 (д, JC-F = 8,3 Гц), 109,4 (д, JC-F = 8,3 Гц), 108,5 (т, JC-F = 26,0 Гц), 53,3, 40,8, 25,3, 23,4, 21,3.
4.36	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 7,93 (т, J = 1,7 Гц, 1H), 7,71 (д, J = 1,8 Гц, 2H), 3,83 (т, J = 6,9 Гц, 1H), 1,76 - 1,51 (м, 3H), 0,93 - 0,84 (м, 6H). ¹³ C ЯМР (101 МГц, D ₂ O) δ: 172,0, 143,4, 135,7, 132,4, 123,3, 52,1, 39,0, 23,6, 21,8, 20,4. СВЭЖХ-МС/ИЭР m/z = 269,51 [M+H] ⁺
4.37	¹ H-ЯМР спектр (400 МГц, метанол-d ₄) δ: 7,92 (дд, J = 6,7, 2,2 Гц, 1H), 7,79 - 7,71 (м, 1H), 7,53 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 3,98 - 3,86 (м, 1H), 1,84 - 1,66 (м, 3H), 1,00 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 0,97 (д, J = 6,2 Гц, 3H). ¹³ C-ЯМР спектр (100 МГц, метанол-d ₄) δ: 172,3, 161,6 (д, J = 253,7 Гц), 141,1 (д, J = 3,6 Гц), 128,7, 126,9 (д, J = 8,5 Гц), 123,5 (д, J = 19,0 Гц), 118,9 (д, J = 22,9 Гц), 53,3, 40,8, 25,3, 23,4, 21,3.
4.38	¹ H-ЯМР спектр (400 МГц, метанол-d ₄) δ: 7,80 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,15 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 4,00 - 3,85 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 1,81 - 1,65 (м, 3H), 1,00 (д, J = 5,7 Гц, 3H), 0,96 (д, J = 5,7 Гц, 3H). ¹³ C-ЯМР спектр (100 МГц, метанол-d ₄) δ: 172,1, 159,8 (д, J = 248,6 Гц), 158,2, 147,9 (д, J = 8,0 Гц), 127,3 (д, J = 1,6 Гц), 127,1 (д, J = 2,9 Гц), 117,8 (д, J = 19,8 Гц), 53,1, 41,0, 25,3, 23,4, 21,4 (д, J = 1,6 Гц), 21,3.
4.39	¹ H-ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ: 8,24 (дд, J = 7,3, 1,1 Гц, 1H), 8,18 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,08 - 8,03 (м, 1H), 8,03 - 7,98 (м, 1H), 7,75 (дд, J = 8,1, 7,4 Гц, 1H), 7,68 - 7,63 (м, 2H), 4,87 (с, 3H), 3,89 - 3,76 (м, 1H), 1,82 - 1,63 (м, 3H), 0,98 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 0,90 (д, J = 6,1 Гц, 3H). ¹³ C-ЯМР (100 МГц, метанол-d ₄) δ: 172,3, 138,3, 135,3, 134,1, 130,2, 130,0, 129,0, 128,2, 126,4, 124,9, 122,8, 53,1, 41,0, 25,2, 23,4, 21,3. МС-ВР (ИЭР): m/z: расч. для C ₁₆ H ₂₁ N ₂ O ₂ S [M+H] ⁺ 305,1324, найдено 305,1317.

Таблица 12	
№ соединения	Физико-химическая характеристика
4.40	¹ H-ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ: 9,94 (с, 1H), 9,67 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 9,63 - 9,53 (м, 2H), 9,29 (дд, J = 8,7, 1,8 Гц, 1H), 9,26 - 9,16 (м, 2H), 6,42 (с, 3H), 5,55 - 5,43 (м, 1H), 3,41 - 3,20 (м, 3H), 2,53 (дд, J = 19,0, 6,0 Гц, 6H). ¹³ C-ЯМР (100 МГц, метанол-d ₄) δ: 172,3, 140,7, 136,4, 134,1, 130,8, 129,8, 129,6, 129,2, 128,7, 126,8, 121,4, 53,2, 40,9, 25,3, 23,4, 21,4.
4.41	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 8,08 (с, 2H), 7,90 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 3,68 (т, J = 7,1 Гц, 1H), 1,65 (дп, J = 13,0, 6,6 Гц, 1H), 1,55 (тд, J = 6,9, 2,2 Гц, 2H), 0,90 (дд, J = 6,4, 4,2 Гц, 6H). ¹³ C ЯМР (100 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 170,86, 126,01, 125,88, 125,52, 50,84, 23,64, 22,59, 21,83. МС-ВР (ИЭР) m/z: расч. для C ₁₀ H ₁₇ N ₂ O ₂ S ₂ [M+H] ⁺ 261,0731, найдено 261,0734.
4.42	¹ H-ЯМР спектр (400 МГц, метанол-d ₄): δ 8,95 – 8,88 (м, 1H), 8,48 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,40 (т, J = 6,6 Гц, 1H), 8,24 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,88 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,70 – 7,61 (м, 1H), 3,89 – 3,72 (м, 1H), 1,81 – 1,57 (м, 3H), 0,92 (м, 3H), 0,82 (м, 3H). ¹³ C-ЯМР спектр (100 МГц, метанол-d ₄): δ 172,1, 172,0, 152,3, 152,2, 145,4, 140,0, 138,0, 133,8, 130,2, 130,1, 128,7, 128,5, 127,6, 123,8, 53,0, 41,5, 41,1, 25,2, 23,4, 22,9, 21,7, 21,3. СВЭЖХ-МС (m/z): 306,5 [M+H] ⁺ .
4.43	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 10,27 (ддд, J = 4,7, 1,7, 0,9 Гц, 1H), 9,73 – 9,64 (м, 2H), 9,19 (ддд, J = 7,3, 4,7, 1,4 Гц, 1H), 5,59 – 5,43 (м, 1H), 3,36 – 3,23 (м, 3H), 2,56 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 2,53 (д, J = 6,1 Гц, 3H). ¹³ C ЯМР (101 МГц, метанол-d ₄) δ 172,4, 163,1, 151,3, 140,0, 127,7, 122,0, 53,3, 40,9, 25,3, 23,4, 21,4. СВЭЖХ-МС (m/z): 256,1 [M+H] ⁺ .
4.44	¹ H ЯМР (800 МГц, метанол-d ₄) δ 7,91 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,26 – 7,08 (м, 1H), 6,75 – 6,70 (м, 1H), 4,11 – 3,97 (м, 1H), 1,83 – 1,69 (м, 3H), 1,09 – 0,98 (м, 6H). ¹³ C ЯМР (201 МГц, метанол-d ₄) δ 171,3, 170,9, 150,6, 150,5, 147,8, 147,8, 115,1, 115,1, 111,5, 111,5, 52,0, 51,8, 39,8, 39,6, 24,0, 23,9, 22,0, 21,8, 20,2, 20,0. СВЭЖХ-МС (m/z): 245,5 [M+H] ⁺ .

Биологические способы

Испытание 1 - Изотермическая титрационная калориметрия (ITC)

- 5 Константы диссоциации (K_D) выделенных диастереомеров (V-i) и (V-ii) в отношении связывания с LeuRS *Escherichia Coli* определяли с помощью изотермической титрационной калориметрии (ITC).
- 10 Клетки BL21(DE3) *Escherichia coli*, трансформированные плазмидой pQE-60, содержащей последовательность открытой рамки считывания одной целевой aaRS (т.е. LeuRS), индуцировали, используя 1 mM IPTG (изопропил- β -D-1-тиогалактопиранозид) в течение 3 часов при 37 °C. Бактериальные клетки собирали и лизировали с помощью 20 mM HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-
- 15 пиперазинилэтансульфоновой кислоты) (pH 7,5), 300 mM NaCl, 15 mM имидазола и 1 mM DTT (1,4-дителио-D-треитола). Патогенную aaRS сначала очищали стандартной никель-аффинной хроматографией. Элюированный белок концентрировали и затем дополнительно очищали гель-фильтрацией, используя буфер 50 mM HEPES (pH 7,5), 150 mM NaCl.
- 20 Испытания ITC проводили с помощью прибора Microcal ITC₂₀₀ (GE Healthcare). Концентрацию белка определяли спектрофотометрически, измеряя поглощение при 280 нм, используя теоретический молярный коэффициент экстинкции 169,140 M⁻¹cm⁻¹. Исходные растворы лиганда получали в ДМСО с концентрацией 62,5 mM.
- 25 Титрование проводили при 25 °C, используя 10-30 мкМ LeuRS *E. Coli* в буфере 50 mM HEPES, 150 mM NaCl, pH 7,5, содержащем 1% ДМСО (об./об.). Раствор белка в 200 мкл кювете титровали раствором ингибитора (разбавленным до 100-300 мкМ в таком же буфере, как белок), вводя по 1-2 мкл каждые 140 секунд. Все титрования повторяли по меньшей мере три раза. Для поправки на теплоту разбавления и
- 30 смешивания, в конце каждого эксперимента вычитали последнюю фоновую линию, состоящую из небольших пиков одинакового размера. Экспериментальные данные аппроксимировали к теоретической кривой титрования (одноместная модель) с использованием программного обеспечения MicroCal Origin 7. В следующей таблице представлены средние арифметические значения \pm стандартное
- 35 отклонение (CO) значений K, ΔH , ΔS для по меньшей мере трех экспериментов.

Таблица 13 Изотермическая титрационная калориметрия (ИТС)				
Диастереомер	Повтор	К (M ⁻¹)	ΔH (кал/моль)	ΔS (кал/моль/°C)
(V-i)	1	1,54 × 10 ⁸ ± 1,91 × 10 ⁷	+ 1,489 × 10 ⁴ ± 68,80	-12,5
	2	3,18 × 10 ⁸ ± 4,92 × 10 ⁷	+ 1,370 × 10 ⁴ ± 64,49	-7,03
	3	2,40 × 10 ⁸ ± 3,27 × 10 ⁷	+ 1,381 × 10 ⁴ ± 63,33	-7,96
(V-ii)	1	8,35 × 10 ⁴ ± 8,11 × 10 ³	-5690 ± 169,5	+3,44
	2	6,65 × 10 ⁴ ± 7,70 × 10 ³	-5899 ± 283,8	+2,28
	3	7,70 × 10 ⁴ ± 6,71 × 10 ³	-6200 ± 208,8	+1,56

В приведенной выше таблице константу связывания (K) рассчитывали следующим образом:

$$5 \quad \Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

$$K = \exp(-\Delta H/RT + \Delta S/R)$$

10 где R представляет собой газовую постоянную (1,9858775 кал/моль/°C), и T равна 25 °C.

Константу диссоциации (K_D) рассчитывали следующим образом:

$$K_D = 1 / K$$

15

Рассчитанные константы диссоциации (K_D) представлены в следующей таблице.

Таблица 14 Константы диссоциации (K _D) диастереомеров	
Диастереомер	K _D (нМ)
Первый диастереомер (V-i)	4,6
Второй диастереомер (V-ii)	13000

Полученные данные демонстрируют, что первый диастереомер (V-i) с высокой аффинностью связывается с LeuRS *E. coli*.

Испытание 2 - Изотермическая титрационная калориметрия (ITC)

5

Клетки BL21(DE3) *Escherichia coli*, трансформированные плазмидой pQE-60, содержащей последовательность открытой рамки считывания одной целевой aaRS (т.е. LeuRS), индуцировали, используя 1 mM IPTG (изопропил- β -D-1-тиогалактопиранозид) в течение 3 часов при 37 °C. Бактериальные клетки собирали и лизировали с помощью 20 mM HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинилэтансульфоновой кислоты) (pH 7,5), 300 mM NaCl, 15 mM имидазола и 1 mM DTT (1,4-дитио-D-треитола). Патогенную aaRS сначала очищали стандартной никель-аффинной хроматографией. Элюированный белок концентрировали и затем дополнительно очищали гель-фильтрацией, используя буфер 50 mM HEPES (pH 7,5), 150 mM NaCl.

10

15

Испытания ITC проводили с помощью прибора Microcal ITC₂₀₀ (GE Healthcare). Концентрацию белка определяли спектрофотометрически, измеряя поглощение при 280 нм, используя теоретический молярный коэффициент экстинкции 169,140 M⁻¹cm⁻¹. Исходные растворы лиганда получали в ДМСО с концентрацией 62,5 mM. Титрование проводили при 25 °C, используя 7,5-100 мкМ LeuRS *E. coli* в буфере 50 mM HEPES, 150 mM NaCl, pH 7,5, содержащем 1% ДМСО (об./об.). Раствор белка в 280 мкл кювете титровали раствором ингибитора (разбавленным до 75-3000 мкМ в таком же буфере, как белок), вводя по 1-2 мкл каждые 120-140 секунд. Все титрования повторяли по меньшей мере два раза. Для поправки на теплоту разбавления и смешивания, в конце каждого эксперимента вычитали последнюю фоновую линию, состоящую из небольших пиков одинакового размера. Экспериментальные данные аппроксимировали к теоретической кривой титрования (одноместная модель) с использованием программного обеспечения MicroCal Origin 7 SR4. В следующей таблице представлены средние арифметические значения \pm стандартное отклонение (CO) значений K, ΔH , ΔS для по меньшей мере трех экспериментов.

20

25

30

35

Данные обобщены в следующей таблице. Следует отметить, что соединения R-4.1 и S-4.1 (в таблице 15 ниже) соответствуют соединениям V-i и V-ii (в таблицах 13 и 14 выше), соответственно.

Таблица 15			
Изотермическая титрационная калориметрия (ИТС)			
№ соединения	K_d (нМ)	ΔG (ккал/моль)	ΔH (ккал/моль)
R-4.1	3,86 ± 0,24	-11,48 ± 0,04	-11,92 ± 0,34
S-4.1	9130 ± 2720	-6,89 ± 0,16	-2,33 ± 0,13
4.4	159,07 ± 29,41	-9,28 ± 0,11	-9,06 ± 0,28
4.7	1823,42 ± 255,53	-7,84 ± 0,09	-1,66 ± 0,75
4.11	2,17 ± 0,08	-11,82 ± 0,04	-16,22 ± 0,60
R-4.12	1,48 ± 0,08	-11,96 ± 0,12	-10,75 ± 1,06
4.13	6,62 ± 1,36	-11,16 ± 0,12	-8,69 ± 1,09
4.14	4,02 ± 0,38	-11,45 ± 0,06	-12,35 ± 0,04
4.15	10,56 ± 0,39	-10,88 ± 0,03	-10,74 ± 0,16
4.16	27,25 ± 8,44	-10,34 ± 0,19	-4,89 ± 0,08
4.17	4,47 ± 0,04	-11,39 ± 0,01	-9,72 ± 0,22
4.18	6,06 ± 0,49	-11,20 ± 0,06	-7,03 ± 0,14
4.19	3,35 ± 0,48	-11,56 ± 0,09	-8,49 ± 0,38
4.20	1,39 ± 0,07	-12,08 ± 0,03	-11,64 ± 0,45
4.21	6,61 ± 0,83	-11,16 ± 0,07	-8,23 ± 0,43
4.22	34,55 ± 0,76	-10,17 ± 0,02	-4,27 ± 0,19
4.23	17,47 ± 1,10	-10,58 ± 0,03	-7,06 ± 0,75
4.27	3,69 ± 0,05	-11,50 ± 0,00	-8,71 ± 1,08
4.29	9,14 ± 0,30	-10,96 ± 0,01	-10,95 ± 0,18
4.31	6,78 ± 1,73	-11,15 ± 0,16	-12,97 ± 2,04
4.32	4,61 ± 0,06	-11,37 ± 0,01	-10,62 ± 0,25
4.34	287,86 ± 42,88	-8,93 ± 0,08	-9,90 ± 0,40
4.35	16,43 ± 2,72	-10,63 ± 0,10	-9,97 ± 0,10
4.39	12,80 ± 1,60	-10,77 ± 0,08	-9,29 ± 0,62

Испытание 3 - Антибактериальная активность

Определяли антибактериальную активность выделенных диастереомеров (V-i) и (V-ii) против штамма *E. Coli* дикого типа BW25113.

5

Использовали способ, описанный в публикации "Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; утвержденный стандарт - девятое издание" (M07-A9; том 32, № 2).

10 Результаты обобщены в следующей таблице.

Таблица 16 Антибактериальная EC50 диастереомеров (<i>E. coli</i> BW25113)	
Диастереомер	EC ₅₀ (мг/л)
Первый диастереомер (быстрый) (V-i)	4
Второй диастереомер (медленный) (V-ii)	>128

Полученные данные демонстрируют, что первый диастереомер (V-i) является эффективным антибактериальным агентом.

15

Испытание 4 - Антибактериальная активность

Определяли минимальные ингибирующие концентрации (MIC) методом микроразведения в бульоне, который проводили в соответствии с руководством Института клинично-лабораторных стандартов (CLSI). Для испытания получали 5 мг/мл растворы в ДМСО, растворяя твердые вещества в ДМСО. Стандартные антибиотики получали в соответствии с руководством CLSI в виде исходных растворов с концентрацией 5 мг/мл. После получения исходных растворов в ДМСО, получали рабочие растворы в среде МН, добавляя 38,4 мкл исходного раствора к 1461,6 мкл среды МН. Из полученных рабочих растворов переносили 100 мкл в лунки третьей колонки 96-луночных аналитических планшетов. Аналитические планшеты предварительно наполняли, используя 50 мкл среды МН во всех лунках, за исключением лунок в третьей колонке. После добавления соединений и антибиотиков переносили 50 мкл из третьей в четвертую колонку, затем из четвертой в пятую и т.д. Таким образом, соединения и антибиотики помещали на 96-луночные аналитические планшеты в серийных двукратных разбавлениях с получением диапазона конечных концентраций от 64 до 0,125 мкг/мл.

30

Испытывали следующие бактериальные штаммы: *Escherichia coli* ATCC 25922, TolC-дефицитный мутант *Escherichia coli* ATCC 25922, *Haemophilus influenzae* ATCC 49247, клинический изолят *Enterobacter cloacae* B1966, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, клинический изолят *Acinetobacter baumannii* B1931.

5

Значения MIC определяли визуальной проверкой бактериального роста в 96-луночных планшетах. Первую колонку, в которой не было видимого роста бактерий, определяли как значение MIC для соединения или антибиотика, испытанного в данном конкретном ряду. Штаммы ATCC использовали в качестве эталонных штаммов, для которых существует установленное значение MIC для стандартных антибиотиков. Анализ считали достоверным, если значения MIC для стандартных антибиотиков были в пределах диапазона, установленного CLSI для испытываемого штамма ATCC.

10

15

Таблица 17							
Антибактериальная активность (MIC, мг/л)							
Соединение №	Клеточная линия (см. легенду ниже)						
	A	B	C	D	E	F	G
S-4.1	64	64	>64	>64	>64	>64	>64
R-4.1	2	2	4	8	32	8	16
4.11	1		4	2	64	8	4
4.12	2		8	4	16	16	4
R-4.12	2	2	8	32	>64	32	8
4.13	8		32	16	>64	32	16
4.14	8		32	16	64	32	8
4.15	8		32	16	64	64	8
4.16	8	8	32	>64	>64	32	32
4.17	>64	64	>64	>64	>64	>64	>64
4.18	64	16	>64	>64	>64	>64	>64
4.19	2		8	4	>64	64	8
4.20	8	8	>64	>64	>64	>64	64
4.21	32	32	>64	>64	>64	>64	>64
4.22	16	16	32	64	>64	32	>64
4.26	64	64	>64	>64	>64	>64	>64
4.27	4	2	8	32	>64	>64	16
4.29	8	16	16	64	>64	16	32
4.30	16	16	32	32	32	8	8
4.31	2	2	4	2	32	4	8
4.32	4	8	16	16	>64	16	32

Таблица 17							
Антибактериальная активность (MIC, мг/л)							
Соединение №	Клеточная линия (см. легенду ниже)						
	A	B	C	D	E	F	G
4.34	0,5	0,25	1	1	32	2	4
4.35	16	16	64	>64	>64	>64	>64
4.36	64	64	>64	>64	>64	>64	>64
4.37	8	8	64	>64	>64	64	32
4.39	16		64	64	>64	64	8
Азитромици н	4	0,5	16	32	32	16	2
Цефтазиди м	0,25	0,25	0,5	>64	>64	2	16
Ципрофлоксацин	<0,125	<0,125	<0,125	1	64	<0,125	<0,125
Меропенем	0,5	0,5	0,5	0,5	>64	8	4

Легенда:

A = E.coli ATCC 25922

B = E. coli EFFLUX del

5 C = Enterobacter cloacae B1966

D = Kl. pneumoniae ATCC 700603

E = P. aeruginosa ATCC 27853

F = A. baumannii B1931

G = H. influenzae ATCC 49247

Испытание 4 - Жизнеспособность клеток человека

Соединения испытывали на потенциальный неспецифический цитотоксический эффект против печеночной клеточной линии человека (HepG2 ATCC HB-8065). В 96-луночные планшеты высевали клетки HepG2 в концентрации 15000 клеток на лунку в 100 мкл среды для роста MEM с добавлением 1% NEAA и 1% пирувата натрия. Краевые лунки наполняли 100 мкл стерильного PBS. Через два дня инкубации клеток добавляли соединения. Разбавления соединений получали в 96-луночном планшете с V-образным дном в чистом ДМСО. Среду для роста из 5 планшето5в аспирировали и заменяли на 98,7 мкл свежей среды для роста. 1,28 мкл соединений, полученных в планшетах с V-образным дном, переносили с помощью многоканальной пипетки в экспериментальные планшеты (разбавление 78,1x). Конечная концентрация ДМСО составляла 1,28% на лунку. В контрольных лунках добавляли 1,28 мкл ДМСО в 98,7 мкл среды. Соединения испытывали в двух экз10емплярах. Клетки инкубировали с соединениями в течение 24 часов, после чего анализировали жизнеспособность клеток, измеряя уровни АТФ. Уровни АТФ измеряли, добавляя 50 мкл реагента CellTiter-Glo в каждую лунку, и после 5 минут инкубации измеряли люминесценцию с помощью SpectraMax i3. Потенциальный эффект испытанных соединений на клеточную жизнеспособность определяли посредством сравнения сигнала, полученного в присутствии различных концентраций соединений, с сигналом, полученным в присутствии только ДМСО. Затем рассчитывали потенциальные эффекты и выражали в виде значений IC₅₀ (мкг/мл). 15 20

№ соединения	IC ₅₀ (мкг/мл)
S-4.1	>64
R-4.1	>64
4.2	>32
4.3	>64
4.4	>64
4.5	>32
4.6	>32
4.7	>64
4.8	>64
4.9	>64
4.10	>64
4.11	>64
4.12	>64

№ соединения	IC ₅₀ (мкг/мл)
R-4.12	>64
4.13	>64
4.14	>64
4.15	>64
4.16	>64
4.17	47,7
4.18	>64
4.19	>64
4.20	>64
4.21	>64
4.22	>64
4.26	>64
4.27	>64
4.28	>64
4.29	>64
4.30	32,5
4.31	>64
4.32	>64
4.34	>64
4.35	>64
4.36	44,0
4.37	>64
4.38	>64
4.39	46
4.40	>64
4.41	>64

Выше описаны принципы, предпочтительные варианты реализации и способы действия настоящего изобретения. Однако настоящее изобретение не следует толковать как ограниченное конкретными рассмотренными вариантами реализации.

- 5 Напротив, описанные выше варианты реализации следует рассматривать как иллюстративные, а не ограничивающие. Следует понимать, что в приведенных вариантах реализации специалистами в данной области техники могут быть сделаны изменения без отступления от объема настоящего изобретения.

ЦИТИРУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

В настоящем документе приведены цитаты многих ряда для более полного описания и раскрытия настоящего изобретения, а также состояния той области техники, к которой относится изобретение. Ниже приведены полные ссылочные
5 данный цитируемых источников. Каждый из цитируемых источников велючен в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме в такой же степени, как если бы каждый отдельный источник был специально и в отдельности указан как включенный посредством ссылки.

10

Cottrell *et al.*, 2005, "Inhibitors of Serine Proteases, Particularly HCV NS3-NS4A Protease", публикация международного патента (PCT) номер WO 2005/037860 A2, опубликованная 28 апреля 2005.

15

Duron *et al.*, 2014, "Cystathionine- γ -Gamma-Lyase (CSE) Inhibitors", публикация международного патента (PCT) номер WO 2014/018569 A1, опубликованная 30 января 2014.

Hurdle *et al.*, 2005, "Prospects for aminoacyl-tRNA synthetase inhibitors as new antimicrobial agents", Antimicrobial Agents and Chemotherapy, том 49, сс. 4821-4833.

20

Jirgensons *et al.*, 2016, "Novel N-acyl-sulfonamide derivatives as aminoacyl-tRNA synthetase inhibitors", публикация международного патента (PCT) номер WO 2016/129983 A1, опубликованная 18 августа 2016.

25

Laupland *et al.*, 2003, "Treatment of staphylococcus aureus colonization and prophylaxis for infection with topical intranasal mupirocin: An evidence-based review", Clinical Infectious Diseases, том 37, сс. 933-938.

Ochsner *et al.*, 2007, "Aminoacyl-tRNA synthetases: essential and still promising targets for new anti-infective agents", Expert Opinion on Investigational Drugs, том 16, сс. 573-593.

30

Pham *et al.*, 2014, "Aminoacyl-tRNA synthetases as drug targets in eukaryotic parasites", Int. J. Parasitol. Drugs Drug Resist., том 4, выпуск 1, сс. 1-13.

Savile *et al.*, 2005, "Subtilisin-catalyzed resolution of N-acyl arylsulfonamides", *J. Amer. Chem. Soc.*, том 127, № 7, сс. 2104-2113.

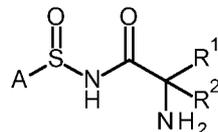
Vondenhoff *et al.*, 2011, "Aminoacyl-tRNA synthetase inhibitors as potential antibiotics", Eur. J. Med. Chem., том 46, сс. 5227-5236.

35

Zhang *et al.*, 2013, "Discovery of N-(4-sulfamoylphenyl)thioureas as *Tyranosoma brucei* leucyl-tRNA synthetase inhibitors", *Organic & Biomolecular Chemistry*, том 11, сс. 5310-5324.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, выбранное из соединений следующей формулы, и их фармацевтически приемлемых солей, гидратов и сольватов:



5

где:

-A независимо представляет собой -A^C или -A^H;

10 -A^C независимо представляет собой фенил или нафтил и необязательно замещен одним или более заместителями -R^X;

-A^H независимо представляет собой C₅₋₁₂ гетероарил и необязательно замещен одним или более заместителями -R^X;

каждый -R^X независимо выбран из:

15

-R^{XX}, -R^{XXU}, -R^{XXV}, -R^{XXH},

-F, -Cl, -Br, -I,

-OH, -OR^{XX},

-L^{XX}-OH, -L^{XX}-OR^{XX},

-CF₃, -OCF₃,

20

-NH₂, -NHR^{XX}, -NR^{XX}₂, -R^{XM},

-L^{XX}-NH₂, -L^{XX}-NHR^{XX}, -L^{XX}-NR^{XX}₂, -L^{XX}-R^{XM},

-C(=O)OH, -C(=O)OR^{XX}, -OC(=O)R^{XX},

-C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{XX}, -C(=O)NR^{XX}₂, -C(=O)R^{XM},

-NHC(=O)R^{XX}, -NR^{XN}C(=O)R^{XX},

25

-NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{XX}, -NHC(=O)NR^{XX}₂, -NHC(=O)R^{XM},

-NR^{XN}C(=O)NH₂, -NR^{XN}C(=O)NHR^{XX}, -NR^{XN}C(=O)NR^{XX}₂, -NR^{XN}C(=O)R^{XM},

-NHC(=O)OR^{XX}, -NR^{XN}C(=O)OR^{XX},

-OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{XX}, -OC(=O)NR^{XX}₂, -OC(=O)R^{XM},

-NHC(=NH)NH₂,

30

-C(=O)R^{XX},

-S(=O)NH₂, -S(=O)NHR^{XX}, -S(=O)NR^{XX}₂, -S(=O)R^{XM},

-S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{XX}, -S(=O)₂NR^{XX}₂, -S(=O)₂R^{XM},

-NHS(=O)R^{XX}, -NR^{XNS}(=O)R^{XX},

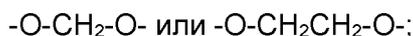
-NHS(=O)₂R^{XX}, -NR^{XNS}(=O)₂R^{XX},

35

-S(=O)R^{XX}, -S(=O)₂R^{XX},

-SH, -SR^{XX}, -CN и -NO₂;

и, дополнительно, две соседние группы $-R^X$, если присутствуют, вместе могут образовывать:



5 где:

каждый $-L^{XX}$ представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C_{1-4} алкилен;

10 каждый $-R^{XX}$ независимо представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C_{1-4} алкил, фенил или бензил;

каждый $-R^{XXU}$ независимо представляет собой линейный или разветвленный C_{2-4} алкенил;

каждый $-R^{XXV}$ независимо представляет собой линейный или разветвленный C_{2-4} алкинил;

15 каждый $-R^{XXH}$ представляет собой C_{5-10} гетероарил и необязательно замещен одной или более группами $-R^{XMM}$;

каждый $-R^{XN}$ представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C_{1-4} алкил;

20 каждый $-R^{XM}$ независимо представляет собой азетидино, пирролидино, пиперидино, пиперазино, морфолино, азепаино или диазепаино и:

необязательно замещен одной или более группами, выбранными из: $-R^{XMM}$, $-C(=O)R^{XMM}$, $-C(=O)OR^{XMM}$ и $-S(=O)_2R^{XMM}$;

25 где каждый $-R^{XMM}$ независимо представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C_{1-4} алкил, фенил или бензил;

$-R^1$ независимо представляет собой $-H$ или $-R^{11}$;

$-R^{11}$ независимо представляет собой $-R^{11A}$ или $-R^{11B}$;

30 $-R^{11A}$ независимо представляет собой:



каждый $-R^{A1}$ представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C_{1-6} алкил и необязательно замещен одной или более группами $-R^{AA2}$;

35 каждый $-R^{A2}$ представляет собой насыщенный C_{3-6} циклоалкил и необязательно замещен одной или более группами $-R^{AA1}$ и одной или более группами $-R^{AA2}$;

каждый $-R^{A3}$ представляет собой неароматический C_{3-7} гетероцикл и необязательно замещен одной или более группами $-R^{AA1}$ и одной или более группами $-R^{AA2}$;

40

каждый $-R^{A4}$ независимо представляет собой фенил или нафтил и необязательно замещен одной или более группами $-R^{AA1}$ и одной или более группами $-R^{AA2}$;

5 каждый $-R^{A5}$ представляет собой C_{5-10} гетероарил и необязательно замещен одной или более группами $-R^{AA1}$ и одной или более группами $-R^{AA2}$;

каждый $-L^A$ представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C_{1-4} алкилен;

каждый $-R^{AA1}$ независимо выбран из:

10

$-R^{AA}$,
 $-L^{AA}-OH$, $-L^{AA}-OR^{AA}$,
 $-L^{AA}-NH_2$, $-L^{AA}-NHR^{AA}$, $-L^{AA}-NR^{AA}_2$ и $-L^{AA}-R^{AM}$;

15

каждый $-R^{AA2}$ независимо выбран из:

$-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$,
 $-OH$, $-OR^{AA}$,
 $-OCF_3$,
20 $-NH_2$, $-NHR^{AA}$, $-NR^{AA}_2$, $-R^{AM}$,
 $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{AA}$, $-OC(=O)R^{AA}$,
 $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{AA}$, $-C(=O)NR^{AA}_2$, $-C(=O)R^{AM}$,
 $-NHC(=O)R^{AA}$, $-NR^{ANC}(=O)R^{AA}$,
 $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHR^{AA}$, $-NHC(=O)NR^{AA}_2$, $-NHC(=O)R^{AM}$,
25 $-NR^{ANC}(=O)NH_2$, $-NR^{ANC}(=O)NHR^{AA}$, $-NR^{ANC}(=O)NR^{AA}_2$, $-NR^{ANC}(=O)R^{AM}$,
 $-NHC(=O)OR^{AA}$, $-NR^{ANC}(=O)OR^{AA}$,
 $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR^{AA}$, $-OC(=O)NR^{AA}_2$, $-OC(=O)R^{AM}$,
 $-NHC(=NH)NH_2$,
 $-C(=O)R^{AA}$,
30 $-S(=O)NH_2$, $-S(=O)NHR^{AA}$, $-S(=O)NR^{AA}_2$, $-S(=O)R^{AM}$,
 $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{AA}$, $-S(=O)_2NR^{AA}_2$, $-S(=O)_2R^{AM}$,
 $-NHS(=O)R^{AA}$, $-NR^{ANS}(=O)R^{AA}$,
 $-NHS(=O)_2R^{AA}$, $-NR^{ANS}(=O)_2R^{AA}$,
 $-S(=O)R^{AA}$, $-S(=O)_2R^{AA}$,
35 $-SH$, $-SR^{AA}$, $-CN$ и $-NO_2$;

где:

каждый $-L^{AA}$ представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C_{1-4} алкилен;

40

каждый $-R^{AA}$ независимо представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C_{1-4} алкил, фенил или бензил;

каждый $-R^{AN}$ представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C_{1-4} алкил;

каждый $-R^{AM}$ независимо представляет собой азетидино, пирролидино, пиперидино, пиперазино, морфолино, азепано или diaзепано и:

необязательно замещен одной или более группами, выбранными из:

$-R^{AMM}$, $-C(=O)R^{AMM}$, $-C(=O)OR^{AMM}$ и $-S(=O)_2R^{AMM}$;

где каждый $-R^{AMM}$ независимо представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C_{1-4} алкил, фенил или бензил;

$-R^{1B}$ независимо выбран из:

$-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$,

$-OH$, $-OR^{BB}$,

$-OCF_3$,

$-NH_2$, $-NHR^{BB}$, $-NR^{BB}_2$, $-R^{BM}$,

$-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{BB}$, $-OC(=O)R^{BB}$,

$-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{BB}$, $-C(=O)NR^{BB}_2$, $-C(=O)R^{BM}$,

$-NHC(=O)R^{BB}$, $-NR^{BNC}(=O)R^{BB}$,

$-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHR^{BB}$, $-NHC(=O)NR^{BB}_2$, $-NHC(=O)R^{BM}$,

$-NR^{BNC}(=O)NH_2$, $-NR^{BNC}(=O)NHR^{BB}$, $-NR^{BNC}(=O)NR^{BB}_2$, $-NR^{BNC}(=O)R^{BM}$,

$-NHC(=O)OR^{BB}$, $-NR^{BNC}(=O)OR^{BB}$,

$-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR^{BB}$, $-OC(=O)NR^{BB}_2$, $-OC(=O)R^{BM}$,

$-NHC(=NH)NH_2$,

$-C(=O)R^{BB}$,

$-S(=O)NH_2$, $-S(=O)NHR^{BB}$, $-S(=O)NR^{BB}_2$, $-S(=O)R^{BM}$,

$-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{BB}$, $-S(=O)_2NR^{BB}_2$, $-S(=O)_2R^{BM}$,

$-NHS(=O)R^{BB}$, $-NR^{BNS}(=O)R^{BB}$,

$-NHS(=O)_2R^{BB}$, $-NR^{BNS}(=O)_2R^{BB}$,

$-S(=O)R^{BB}$, $-S(=O)_2R^{BB}$,

$-SH$, $-SR^{BB}$, $-CN$ и $-NO_2$;

где:

каждый $-R^{BB}$ независимо представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C_{1-4} алкил, фенил или бензил;

каждый $-R^{BN}$ представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C_{1-4} алкил;

- 5
10
15
- OCF₃,
 - NH₂, -NHR^{CC}, -NR^{CC}₂, -R^{CM},
 - C(=O)OH, -C(=O)OR^{CC}, -OC(=O)R^{CC},
 - C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{CC}, -C(=O)NR^{CC}₂, -C(=O)R^{CM},
 - NHC(=O)R^{CC}, -NR^{CNC}(=O)R^{CC},
 - NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{CC}, -NHC(=O)NR^{CC}₂, -NHC(=O)R^{CM},
 - NR^{CNC}(=O)NH₂, -NR^{CNC}(=O)NHR^{CC}, -NR^{CNC}(=O)NR^{CC}₂, -NR^{CNC}(=O)R^{CM},
 - NHC(=O)OR^{CC}, -NR^{CNC}(=O)OR^{CC},
 - OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{CC}, -OC(=O)NR^{CC}₂, -OC(=O)R^{CM},
 - NHC(=NH)NH₂,
 - C(=O)R^{CC},
 - S(=O)NH₂, -S(=O)NHR^{CC}, -S(=O)NR^{CC}₂, -S(=O)R^{CM},
 - S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{CC}, -S(=O)₂NR^{CC}₂, -S(=O)₂R^{CM},
 - NHS(=O)R^{CC}, -NR^{CNS}(=O)R^{CC},
 - NHS(=O)₂R^{CC}, -NR^{CNS}(=O)₂R^{CC},
 - S(=O)R^{CC}, -S(=O)₂R^{CC},
 - SH, -SR^{CC}, -CN и -NO₂;

где:

20 каждый -L^{CC}- представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C₁₋₄ алкилен;

 каждый -R^{CC} независимо представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C₁₋₄ алкил, фенил или бензил;

25 каждый -R^{CN} представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C₁₋₄ алкил;

 каждый -R^{CM} независимо представляет собой азетидино, пирролидино, пиперидино, пиперазино, морфолино, азепано или диазепано и:

30 необязательно замещен одной или более группами, выбранными из:
-R^{CMM}, -C(=O)R^{CMM}, -C(=O)OR^{CMM} и -S(=O)₂R^{CMM};

 где каждый -R^{AMM} независимо представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C₁₋₄ алкил, фенил или бензил;

-R^{22D} независимо выбран из:

35

-F, -Cl, -Br, -I,

-OH, -OR^{DD},

-OCF₃,

-NH₂, -NHR^{DD}, -NR^{DD}₂, -R^{DM},

40

-C(=O)OH, -C(=O)OR^{DD}, -OC(=O)R^{DD},

-C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{DD}, -C(=O)NR^{DD}₂, -C(=O)R^{DM},

- 5
10
- NHC(=O)R^{DD}, -NR^{DN}C(=O)R^{DD},
 - NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{DD}, -NHC(=O)NR^{DD}₂, -NHC(=O)R^{DM},
 - NR^{DN}C(=O)NH₂, -NR^{DN}C(=O)NHR^{DD}, -NR^{DN}C(=O)NR^{DD}₂, -NR^{DN}C(=O)R^{DM},
 - NHC(=O)OR^{DD}, -NR^{DN}C(=O)OR^{DD},
 - OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{DD}, -OC(=O)NR^{DD}₂, -OC(=O)R^{DM},
 - NHC(=NH)NH₂,
 - C(=O)R^{DD},
 - S(=O)NH₂, -S(=O)NHR^{DD}, -S(=O)NR^{DD}₂, -S(=O)R^{DM},
 - S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{DD}, -S(=O)₂NR^{DD}₂, -S(=O)₂R^{DM},
 - 10 -NHS(=O)R^{DD}, -NR^{DN}S(=O)R^{DD},
 - NHS(=O)₂R^{DD}, -NR^{DN}S(=O)₂R^{DD},
 - S(=O)R^{DD}, -S(=O)₂R^{DD},
 - SH, -SR^{DD}, -CN и -NO₂;

15

где:

каждый -R^{DD} независимо представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C₁₋₄ алкил, фенил или бензил;

каждый -R^{DN} представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C₁₋₄ алкил;

20

каждый -R^{DM} независимо представляет собой азетидино, пирролидино, пиперидино, пиперазино, морфолино, азепаано или диазепаано и:

необязательно замещен одной или более группами, выбранными из:

-R^{DMM}, -C(=O)R^{DMM}, -C(=O)OR^{DMM} и -S(=O)₂R^{DMM};

25

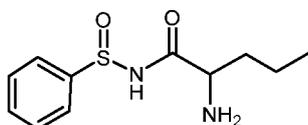
где каждый -R^{BMM} независимо представляет собой линейный или разветвленный насыщенный C₁₋₄ алкил, фенил или бензил;

30

или -R¹ и -R², вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют насыщенный C₃₋₆ циклоалкил или неароматический C₃₋₇ гетероциклил, и необязательно замещенный одной или более группами -R^{CC2};

35

при условии, что: указанное соединение не является соединением следующей формулы или его фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом:



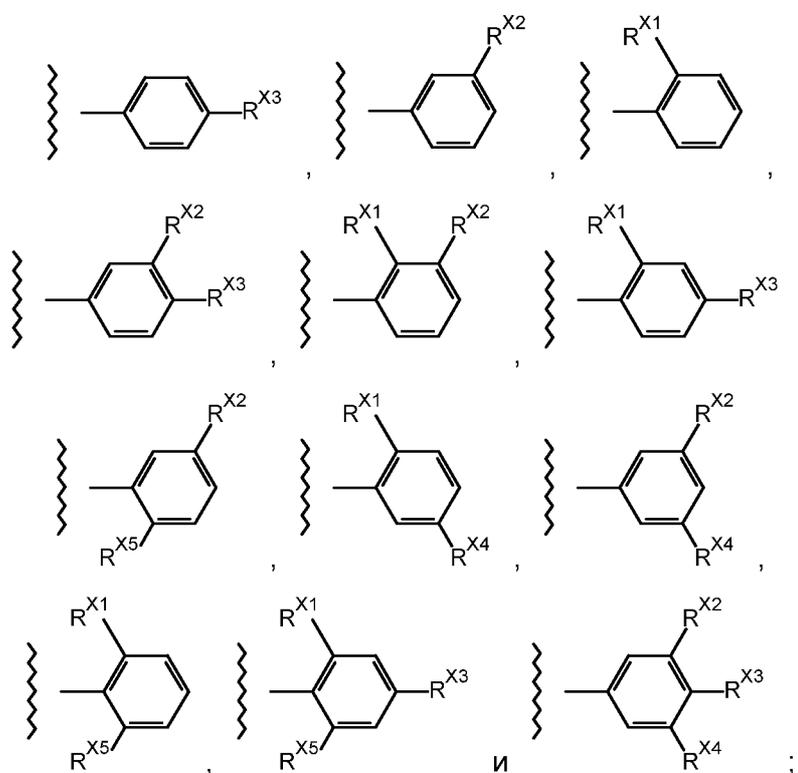
2. Соединение по п. 1, характеризующееся тем, что -A представляет собой -A^C.

3. Соединение по п. 1, характеризующееся тем, что -A представляет собой -A^H.

5

4. Соединение по любому из пп. 1-3, характеризующееся тем, что -A^C, если присутствует, представляет собой фенил и необязательно замещен одним или более заместителями -R^X.

10 5. Соединение по любому из пп. 1-3, характеризующееся тем, что -A^C, если присутствует, независимо выбран из:

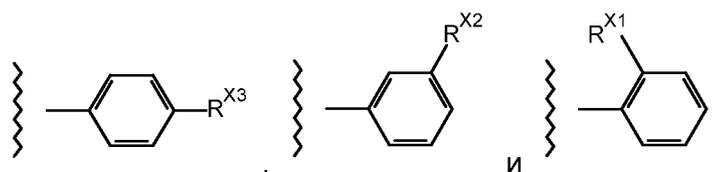


15

где каждый -R^{X1}, -R^{X2}, -R^{X3}, -R^{X4}, -R^{X5} и -R^{X6} независимо соответствует определению для -R^X.

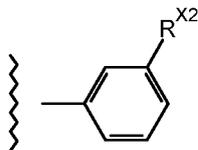
6. Соединение по любому из пп. 1-3, характеризующееся тем, что -A^C, если присутствует, независимо выбран из:

20



где каждый -R^{X1}, -R^{X2} и -R^{X3} независимо соответствует определению для -R^X.

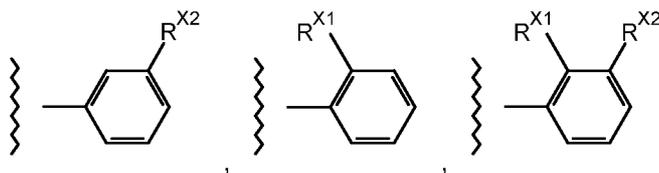
7. Соединение по любому из пп. 1-3, характеризующееся тем, что $-A^C$, если присутствует, представляет собой:



где $-R^{X2}$ независимо соответствует определению для $-R^X$.

5

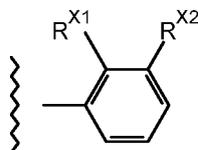
8. Соединение по любому из пп. 1-3, характеризующееся тем, что $-A^C$, если присутствует, независимо выбран из:



где каждый $-R^{X1}$ и $-R^{X2}$ независимо соответствует определению для $-R^X$.

10

9. Соединение по любому из пп. 1-3, характеризующееся тем, что $-A^C$, если присутствует, представляет собой:



где каждый $-R^{X1}$ и $-R^{X2}$ независимо соответствует определению для $-R^X$.

15

10. Соединение по любому из пп. 1-9, характеризующееся тем, что $-A^H$, если присутствует, представляет собой C_{5-10} гетероарил или C_{9-10} гетероарил и необязательно замещен одним или более заместителями $-R^X$.

20

11. Соединение по любому из пп. 1-9, характеризующееся тем, что $-A^H$, если присутствует, представляет собой фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолил, бензимидазолил, индазолил, бензофуранил, бензотиенил, бензоксазолил, бензоизоксазолил, бензотиазолил, бензоизотиазолил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, хиназолинил, хиноксалинил, фталазинил или бензопиранил и необязательно замещен одним или более заместителями $-R^X$.

25

12. Соединение по любому из пп. 1-9, характеризующееся тем, что $-A^H$, если присутствует, представляет собой пиридил, фуранил, тиенил или хинолинил и необязательно замещен одним или более заместителями $-R^X$.

30

13. Соединение по любому из пп. 1-12, характеризующееся тем, что каждый $-R^X$, если присутствует, независимо выбран из:

- 5 $-R^{XX}$, $-R^{XXU}$, $-R^{XXV}$, $-R^{XXH}$,
 $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$,
 $-OH$, $-OR^{XX}$,
 $-CF_3$, $-OCF_3$,
 $-NH_2$, $-NHR^{XX}$, $-NR^{XX}_2$, $-R^{XM}$,
- 10 $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{XX}$, $-OC(=O)R^{XX}$,
 $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{XX}$, $-C(=O)NR^{XX}_2$, $-C(=O)R^{XM}$,
 $-NHC(=O)R^{XX}$, $-NR^{XNC}(=O)R^{XX}$,
 $-C(=O)R^{XX}$,
 $-S(=O)NH_2$, $-S(=O)NHR^{XX}$, $-S(=O)NR^{XX}_2$, $-S(=O)R^{XM}$,
- 15 $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{XX}$, $-S(=O)_2NR^{XX}_2$, $-S(=O)_2R^{XM}$,
 $-NHS(=O)R^{XX}$, $-NR^{XNS}(=O)R^{XX}$,
 $-NHS(=O)_2R^{XX}$, $-NR^{XNS}(=O)_2R^{XX}$,
 $-S(=O)R^{XX}$, $-S(=O)_2R^{XX}$,
 $-SR^{XX}$, $-CN$ и $-NO_2$.

20

14. Соединение по любому из пп. 1-12, характеризующееся тем, что каждый $-R^X$, если присутствует, независимо выбран из:

- $-R^{XX}$, $-R^{XXU}$, $-R^{XXV}$,
- 25 $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$,
 $-OH$, $-OR^{XX}$,
 $-CF_3$, $-OCF_3$,
 $-NH_2$, $-NHR^{XX}$, $-NR^{XX}_2$, $-R^{XM}$,
 $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{XX}$, $-OC(=O)R^{XX}$,
- 30 $-SR^{XX}$, $-CN$ и $-NO_2$.

15. Соединение по любому из пп. 1-12, характеризующееся тем, что каждый $-R^X$, если присутствует, независимо выбран из:

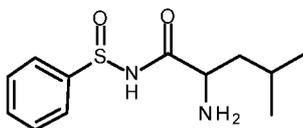
- 35 $-R^{XX}$,
 $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$,
 $-OH$, $-OR^{XX}$,
 $-CF_3$ и $-OCF_3$.

40 16. Соединение по любому из пп. 1-15, характеризующееся тем, что $-R^1$ представляет собой $-R^{11}$.

17. Соединение по любому из пп. 1-16, характеризующееся тем, что $-R^{11}$, если присутствует, представляет собой $-R^{11A}$.
- 5 18. Соединение по любому из пп. 1-17, характеризующееся тем, что $-R^{11A}$, если присутствует, независимо представляет собой $-R^{A1}$, $-R^{A4}$, $-L^A-R^{A4}$ или $-L^A-R^{A5}$.
19. Соединение по любому из пп. 1-17, характеризующееся тем, что $-R^{11A}$, если присутствует, представляет собой $-R^{A1}$.
- 10 20. Соединение по любому из пп. 1-19, характеризующееся тем, что каждый $-R^{A1}$, если присутствует, независимо представляет собой $-Me$, $-Et$, $-nPr$, $-iPr$, $-nBu$, $-iBu$, $-sBu$ или $-tBu$; и необязательно замещен одной или более группами $-R^{AA2}$.
- 15 21. Соединение по любому из пп. 1-19, характеризующееся тем, что $-R^{A1}$, если присутствует, представляет собой $-iBu$; и необязательно замещен одной или более группами $-R^{AA2}$.
- 20 22. Соединение по любому из пп. 1-19, характеризующееся тем, что $-R^{A1}$, если присутствует, представляет собой $-iPr$; и необязательно замещен одной или более группами $-R^{AA2}$.
- 25 23. Соединение по любому из пп. 1-19, характеризующееся тем, что каждый $-R^{A1}$, если присутствует, независимо представляет собой $-Me$, $-Et$, $-nPr$, $-iPr$, $-nBu$, $-iBu$, $-sBu$ или $-tBu$.
24. Соединение по любому из пп. 1-19, характеризующееся тем, что каждый $-R^{A1}$, если присутствует, представляет собой $-iBu$.
- 30 25. Соединение по любому из пп. 1-19, характеризующееся тем, что каждый $-R^{A1}$, если присутствует, представляет собой $-iPr$.
26. Соединение по любому из пп. 1-25, характеризующееся тем, что $-R^2$ представляет собой $-H$.
- 35 27. Соединение по п. 1, выбранное из соединений следующих формул, и их фармацевтически приемлемые соли, гидратов и сольватов: с ANASA-001 по ANASA-075.
- 40

28. Соединение по п. 1, выбранное из соединений следующих формул, и их фармацевтически приемлемых солей, гидратов и сольватов: ANASA-001; ANASA-002; ANASA-003; ANASA-004; ANASA-007; ANASA-012; ANASA-021; ANASA-024; ANASA-025; ANASA-026; ANASA-027; ANASA-028; ANASA-029; ANASA-030; ANASA-036; ANASA-040; ANASA-043; ANASA-044; ANASA-050; ANASA-052; ANASA-053; ANASA-054; ANASA-055; ANASA-056; ANASA-057; ANASA-058; ANASA-059; ANASA-060; ANASA-061; ANASA-062; ANASA-063; ANASA-064; ANASA-065; ANASA-066; ANASA-067; ANASA-068; ANASA-069; ANASA-070; ANASA-071; ANASA-072; ANASA-073; ANASA-074; ANASA-075.

29. Соединение по п. 1, выбранное из соединений следующей формулы и их фармацевтически приемлемых солей, гидратов и сольватов:



30. Соединение по любому из пп. 1-29, характеризующееся тем, что атом серы, который образует часть сульфоксидной группы, находится в (*R*)-конфигурации.

31. Соединение по любому из пп. 1-29, характеризующееся тем, что атом серы, который образует часть сульфоксидной группы, находится в (*S*)-конфигурации.

32. Соединение по любому из пп. 1-31, характеризующееся тем, что атом углерода, к которому присоединены -R¹ и -R², находится в (*R*)-конфигурации.

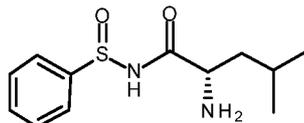
33. Соединение по любому из пп. 1-31, характеризующееся тем, что атом углерода, к которому присоединены -R¹ и -R², находится в (*S*)-конфигурации.

34. Соединение по любому из пп. 1-29, характеризующееся тем, что: атом серы, который образует часть сульфоксидной группы, находится в (*R*)-конфигурации; и атом углерода, к которому присоединены -R¹ и -R², находится в (*S*)-конфигурации.

35. Соединение по любому из пп. 1-29, характеризующееся тем, что:
атом серы, который образует часть сульфоксидной группы, находится в (S)-
конфигурации; и
атом углерода, к которому присоединены $-R^1$ и $-R^2$, находится в (S)-
конфигурации.

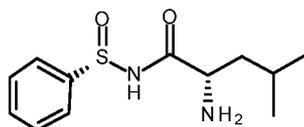
5

36. Соединение по п. 1, выбранное из соединений следующей формулы и их
фармацевтически приемлемых солей, гидратов и сольватов:



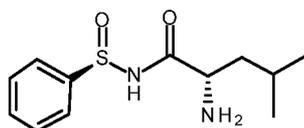
10

37. Соединение по п. 1, выбранное из соединений следующей формулы и их
фармацевтически приемлемых солей, гидратов и сольватов:



15

38. Соединение по п. 1, выбранное из соединений следующей формулы и их
фармацевтически приемлемых солей, гидратов и сольватов:



20

39. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-
38 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

40. Способ получения фармацевтической композиции, включающий этап
смешивания соединения по любому из пп. 1-38 и фармацевтически
приемлемого носителя или разбавителя.

25

41. Способ ингибирования бактериальной аминоацил-тРНК-синтетазы *in vitro*
или *in vivo*, включающий приведение в контакт указанной синтетазы с
эффективным количеством соединения по любому из пп. 1-38.

30

42. Способ ингибирования функции бактериальной аминоацил-тРНК-синтетазы
в клетке *in vitro* или *in vivo*, включающий приведение в контакт указанной
клетки с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1-38.

43. Соединение по любому из пп. 1-38 для применения в способе лечения человека или животного путем терапии.
- 5 44. Соединение по любому из пп. 1-38 для применения в способе лечения нарушения у человека или животного, облегчаемого ингибированием бактериальной аминоксил-тРНК-синтетазы.
- 10 45. Применение соединения по любому из пп. 1-38 в изготовлении лекарственного средства для лечения нарушения у человека или животного, облегчаемого ингибированием бактериальной аминоксил-тРНК-синтетазы.
- 15 46. Способ лечения нарушения у человека или животного, облегчаемого ингибированием бактериальной аминоксил-тРНК-синтетазы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-38.
- 20 47. Соединение по любому из пп. 1-38 для применения в способе лечения бактериальной инфекции.
48. Применение соединения по любому из пп. 1-38 в изготовлении лекарственного средства для лечения бактериальной инфекции.
- 25 49. Способ лечения нарушения у человека или животного, включающий введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-38, причем указанное нарушение представляет собой бактериальную инфекцию.
- 30 50. Соединение для применения по п. 47, применение по п. 48 или способ по п. 49, характеризующиеся тем, что бактерии являются грамположительными бактериями.
- 35 51. Соединение для применения по п. 47, применение по п. 48 или способ по п. 49, характеризующиеся тем, что бактерии являются грамотрицательными бактериями.
52. Соединение для применения по п. 47, применение по п. 48 или способ по п. 49, характеризующиеся тем, что бактерии являются аэробными бактериями.

53. Соединение для применения по п. 47, применение по п. 48 или способ по п. 49, характеризующиеся тем, что бактерии являются анаэробными бактериями.
- 5 54. Соединение для применения по п. 47, применение по п. 48 или способ по п. 49, характеризующиеся тем, что бактерии являются внутриклеточными бактериями.
- 10 55. Соединение для применения по п. 47, применение по п. 48 или способ по п. 49, характеризующиеся тем, что бактерии представляют собой:
- 15 *Staphylococci*, например, *S. aureus*;
 Enterococci, например, *E. faecalis*;
 Streptococci, например, *S. pneumoniae*;
 Haemophilus, например, *H. influenza*;
- 20 *Moraxella*, например, *M. catarrhalis*;
 Escherichia, например, *E. coli*;
 Mycobacteria, например, *M. tuberculosis*;
 Chlamydia, например, *C. trachomatis*;
 Rickettsiae, например, *R. prowazekii*; или
 Mycoplasma, например, *M. pneumoniae*.
- 25 56. Соединение для применения по любому из пп. 47 и 50-55, применение по любому из пп. 48 и 50-55 или способ по любому из пп. 49-55, характеризующиеся тем, что инфекцией является:
- 30 инфекция центральной нервной системы;
 инфекция наружного уха;
 инфекция среднего уха, включая острый средний отит;
 инфекция черепных пазух;
 инфекция глаза;
- 35 инфекция полости рта, включая инфекцию зубов, десен или
 слизистой оболочки;
 инфекция верхних дыхательных путей;
 инфекция нижних дыхательных путей;
 инфекция мочеполовой системы;
- 40 инфекция мочевыводящих путей;
 внутрибрюшная инфекция;
 желудочно-кишечная инфекция;
 гинекологическая инфекция;
 септицемия;
 инфекция кости или сустава;

инфекция кожи или подкожной структуры;
бактериальный эндокардит; или
ожоговая инфекция.