

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036776**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.12.21

(21) Номер заявки
201792008

(22) Дата подачи заявки
2016.03.09

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ АЗАПИРИДОНА И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ(31) **62/131,708**(32) **2015.03.11**(33) **US**(43) **2018.05.31**(86) **PCT/US2016/021598**(87) **WO 2016/145103 2016.09.15**

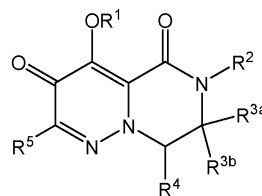
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЯНССЕН БАЙОФАРМА, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Хендрикс Роберт Тань, Бейгельман
Леонид, Смит Дэвид Бернارد,
Стойчева Антица Димитрова (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) **US-A1-20120184734
US-A1-20130197219
WO-A1-2015038655**

(57) Изобретение относится к соединениям азапиридона формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемой соли. Значения радикалов раскрыты в формуле изобретения. Изобретение также относится к фармацевтической композиции, обладающей способностью ингибировать репликацию ортомиксовируса, содержащей эффективное количество упомянутого выше соединения, способу снижения интенсивности или лечения инфекции, способу ингибирования репликации ортомиксовируса и способу ингибирования эндонуклеазной активности эндонуклеазы вируса гриппа.

036776 B1

036776 B1

Включение путем ссылки на любые приоритетные заявки

Все без исключения заявки, для которых определен иностранный или национальный приоритет, например, в перечне данных о заявке или запросе, которые поданы с настоящей заявкой, включены в настоящий документ путем ссылки согласно статье 37 Свода федеральных правил, параграф 1.57, и правилам 4.18 и 20.6.

Перечень последовательностей

Настоящая заявка подана вместе с перечнем последовательностей в электронном формате. Перечень последовательностей предоставлен в виде файла с именем ALIOS095.txt, созданного 8 марта 2016 г., размер которого составляет примерно 4 килобайт. Информация, приведенная в перечне последовательностей в электронном формате, полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

Предпосылки создания изобретения

Область применения

Настоящая заявка относится к областям химии, биохимии и медицины. В частности, в настоящем документе описаны соединения азапиридола, фармацевтические композиции, которые содержат одно или более соединений азапиридола, и способы их синтеза. Также в данном документе раскрыты способы снижения интенсивности и/или лечения вызванной ортомиксовирусом вирусной инфекции одним или более соединениями азапиридола.

Описание

Вирусы семейства Orthomyxoviridae представляют собой вирусы с отрицательно-полярной одноцепочечной РНК. Семейство Orthomyxoviridae включает несколько родов, в том числе Influenzavirus A, Influenzavirus B, Influenzavirus C, Isavirus и Thogotovirus. Вирусы гриппа могут вызывать респираторные вирусные инфекции, включая вирусные инфекции верхних и нижних дыхательных путей. Респираторные вирусные инфекции являются основной причиной, приводящей к смерти миллионов людей каждый год. Вирусные инфекции верхних дыхательных путей затрагивают нос, синусы, зев и/или гортань. Вирусные инфекции нижних дыхательных путей затрагивают дыхательную систему ниже голосовых связок, включая трахею, главные бронхи и легкие.

Изложение сущности изобретения

Некоторые варианты осуществления, раскрытые в данном документе, относятся к соединению по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Некоторые варианты осуществления, раскрытые в данном документе, относятся к способам снижения интенсивности и/или лечения ортомиксовирусной инфекции, которые могут включать введение субъекту, страдающему от ортомиксовирусной инфекции, эффективного количества одного или нескольких соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, которая содержит одно или несколько соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемую соль. Другие варианты осуществления, описанные в данном документе, относятся к использованию одного или нескольких соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемой соли при изготовлении лекарственного средства для снижения интенсивности и/или лечения вирусной инфекции ортомиксовируса. Некоторые другие варианты осуществления, описанные в данном документе, относятся к соединению по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли, которые можно применять для снижения интенсивности и/или лечения вирусной инфекции ортомиксовируса. Другие варианты осуществления, раскрытые в данном документе, относятся к способам снижения интенсивности и/или лечения вирусной инфекции ортомиксовируса, которые могут включать приведение клетки, инфицированной ортомиксовирусом, в контакт с эффективным количеством одного или нескольких соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, которая содержит одно или несколько соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемую соль. Некоторые варианты осуществления, раскрытые в данном документе, относятся к способам предотвращения ортомиксовирусной инфекции, которые могут включать введение субъекту эффективного количества одного или нескольких соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, которая содержит одно или несколько соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемую соль. Например, вирусная инфекция ортомиксовируса может представлять собой вирусную инфекцию гриппа (например, гриппа А, В и/или С).

Некоторые варианты осуществления, раскрытые в данном документе, относятся к способам ингибирования репликации ортомиксовируса, которые могут включать приведение клетки, инфицированной ортомиксовирусом, в контакт с эффективным количеством одного или нескольких соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, которая содержит одно или несколько соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемую соль. Например, вирусная инфекция ортомиксовируса может представлять собой вирусную инфекцию гриппа (например, гриппа А, В и/или С). Некоторые варианты осуществления, раскрытые в данном документе, относятся к способу ингибирования эндонуклеазной активности эндонуклеазы гриппа, который может включать приведение активного участка эндонуклеазы в контакт с эффективным количеством одного или нескольких соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, которая содержит одно или несколько соединений по формуле (I) или их фармацев-

тически приемлемую соль. Эти и другие варианты осуществления подробно описаны ниже.

Краткое описание чертежа

На чертеже представлен пример агентов против гриппа.

Подробное описание

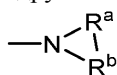
Грипп представляет собой вирус с отрицательно-полярной одноцепочечной РНК и является представителем семейства Orthomyxoviridae. В настоящее время существует три вида гриппа: вирус гриппа А, вирус гриппа В и вирус гриппа С. Вирус гриппа А имеет липидную мембрану, полученную из клетки-хозяина, которая содержит гемагглютинин, нейраминидазу и белки М2, которые выступают от поверхности вируса. Вирус гриппа А можно дополнительно классифицировать на основании гемагглютинина (Н или НА) и нейраминидазы (N). Существует приблизительно 16 Н-антигенов (от Н1 до Н16) и 9 N-антигенов (от N1 до N9). Вирус гриппа А имеет несколько подтипов, включая Н1N1, Н1N2, Н2N2, Н3N1, Н3N2, Н3N8, Н5N1, Н5N2, Н5N3, Н5N8, Н5N9, Н7N1, Н7N2, Н7N3, Н7N4, Н7N7, Н7N9, Н9N2 и Н10N7. Полимераза вируса гриппа представляет собой гетеротример, состоящий из трех субъединиц, полимеразной кислоты (ПК), полимеразного основания 1 (ПО1) и полимеразного основания 2 (ПО2). Полимераза отвечает за репликацию и транскрипцию вирусной РНК в ядре инфицированных клеток. Субъединица ПК содержит активный участок эндонуклеазы. Эндонуклеазная активность ПК состоит в расщеплении клеточной мРНК, которая затем используется субъединицей ПО1 в качестве праймера для синтеза вирусной мРНК.

Вирусы гриппа могут передаваться от человека к человеку при непосредственном контакте с инфицированными выделениями и/или через зараженные поверхности или объекты. Осложнения после вирусной инфекции гриппа включают пневмонию, бронхит, обезвоживание и инфекции синуса и ушей. В настоящее время одобренные FDA средства против инфекции гриппа включают ограниченное число ингибиторов нейраминидазы и ингибиторов белка М2. Примеры одобренных ингибиторов нейраминидазы и ингибиторов белка М2 амантадин, римантадин, Реленца® (занамивир, GlaxoSmithKline) и Тамифлу® (осельтамивир, Genentech).

Определения.

Все используемые в настоящем документе технические и научные термины имеют общепринятое значение, понятное среднему специалисту в данной области, если не дано иное определение. Все патенты, заявки, опубликованные заявки и другие публикации, процитированные в настоящем документе, полностью включены в документ путем ссылки, если не указано иное. При наличии множества определений для терминов, представленных в настоящем документе, превалирующими являются определения, приведенные в данном разделе, если не указано иное.

В контексте данного документа любая(ые) группа(ы) R, такая(ие) как, без ограничений, R¹, R², R^{3a}, R^{3b}, R⁴ и R⁵ представляет(ют) собой заместители, которые можно присоединить к указанному атому. Группа R может быть замещенной или незамещенной. Если две группы R описаны как "взяты вместе", группы R с атомами, к которым они присоединены, могут формировать циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил или гетероцикл. Например, без ограничений, если указано, что R^a и R^b из группы NR^aR^b "взяты вместе", это означает, что они связаны друг с другом ковалентно с образованием кольца



Кроме того, если указано, что две группы R "взяты вместе" с атомом(ами), к которым они присоединены, с образованием кольца в качестве альтернативы, группы R могут быть не ограничены заданными ранее переменными или заместителями.

Если указано, что группа является "необязательно замещенной", эта группа может быть незамещенной или содержать один или более из указанных заместителей. Аналогично, если указано, что группа является "незамещенной или замещенной", если она замещена, заместители могут быть выбраны из одного или более указанных соединений. Если заместители не указаны, это означает, что группа, указанная как "необязательно замещенная" или "замещенная", может быть замещена одной или более группами, которые индивидуально и независимо выбраны из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, арила, гетероарила, гетероциклила, арил(алкила), гетероарил(алкила), гетероциклил(алкила), дейтерия, гидрокси, алкокси, ацил, циано, галогена, тиокарбонила, О-карбамила, N-карбамила, О-тиокарбамила, N-тиокарбамила, С-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, С-карбоксы, О-карбоксы, изоцианато, тиоцианато, изотиоцианато, азидо, нитро, силила, сульфенила, сульфинила, сульфонила, гидроксипалила, галогеналкила, галогеналкокси, тригалогенметансульфонила, тригалогенметансульфонамидо, амина, монозамещенной аминогруппы и дизамещенной аминогруппы.

В контексте данного документа обозначения "от С_a до С_b", в которых a и b представляют собой целые числа, относятся к числу атомов углерода в алкильной, алкенильной или алкинильной группе или числу атомов углерода в кольце циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, гетероарильной или гетероциклильной группы. Таким образом, алкил, алкенил, алкинил, кольцо(а) циклоалкила, кольцо(а) циклоалкенила, кольцо(а) арила, кольцо(а) гетероарила или кольцо(а) гетероциклила могут содержать от a до b атомов углерода включительно. Таким образом, "от С₁ до С₄ алкильная" группа отно-

сится ко всем алкильным группам, имеющим от 1 до 4 углеродов, т.е. CH_3 -, CH_3CH_2 -, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ -, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$ - и $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ -. Если по отношению к алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, гетероарильной или гетероциклической группе а и b не указаны, следует предполагать наиболее широкий диапазон, описанный в этих определениях.

В настоящем документе термин "алкил" относится к неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи, которая содержит полностью насыщенную (без двойных или тройных связей) углеводородную группу. Алкильная группа может иметь от 1 до 20 атомов углерода (при упоминании в настоящем документе числовой диапазон, такой как "от 1 до 20", относится к каждому целому числу в заданном диапазоне, например, "от 1 до 20 атомов углерода" означает, что алкильная группа может состоять из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода и т.п. до 20 атомов углерода включительно, хотя настоящее определение также охватывает упоминание термина "алкил", в котором числовой диапазон не задан). Алкильная группа может также быть алкилом среднего размера, имеющим от 1 до 10 атомов углерода. Алкильная группа может также быть низким алкилом, имеющим от 1 до 6 атомов углерода. Алкильная группа соединений может быть определена как " C_1 - C_4 алкил" или с помощью подобных определений. Исключительно в качестве примера " C_1 - C_4 алкил" указывает, что в алкильной цепи присутствует от одного до четырех атомов углерода, т.е. алкильную цепь выбирают из метила, этила, пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила и трет-бутила. Типичные алкильные группы включают, но ни в коей мере не ограничиваются этим, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, третичный бутил, пентил (линейный и разветвленный) и гексил (линейный и разветвленный). Алкильная группа может быть замещенной или незамещенной.

В настоящем документе термин "алкенил" относится к алкильной группе, которая содержит одну или более двойных связей в неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи. Примеры алкенильных групп включают алленильную, винилметильную и этенильную группы. Алкенильная группа может быть замещенной или незамещенной.

В настоящем документе термин "алкинил" относится к алкильной группе, которая содержит одну или более тройных связей в неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи. Примеры алкинилов включают этинил и пропинил. Алкинильная группа может быть замещенной или незамещенной.

В контексте данного документа термин "циклоалкил" относится к полностью насыщенной (без двойных или тройных связей) моно- или мультициклической углеводородной кольцевой системе. Если кольца состоят из двух и более колец, они могут быть объединены по типу слияния. Циклоалкильные группы могут содержать от 3 до 10 атомов в кольце(ах) или от 3 до 8 атомов в кольце(ах). Циклоалкильная группа может быть замещенной или незамещенной. Типичные алкильные группы включают, но ни в коей мере не ограничиваются этим, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

В контексте данного документа термин "циклоалкенил" относится к моно- или мультициклическим углеводородным кольцевым системам, которые содержат одну или более двойных связей по меньшей мере в одном кольце; хотя при наличии более одной связи двойные связи не могут формировать полностью делокализованную π -электронную систему по всем кольцам (в таком случае данная группа будет "арилом", как определено в настоящем документе). Если кольца состоят из двух и более колец, они могут быть соединены по типу слияния. Циклоалкенил может содержать от 3 до 10 атомов в кольце(ах) или от 3 до 8 атомов в кольце(ах). Циклоалкенильная группа может быть замещенной или незамещенной.

В контексте данного документа термин "арил" относится к карбоциклической (одни углероды) моноциклической или мультициклической ароматической кольцевой системе (включая слитые кольцевые системы, где два карбоциклических кольца имеют общую химическую связь), которая имеет полностью делокализованную π -электронную систему по всем кольцам. Число атомов углерода в арильной группе может варьироваться. Например, арильная группа может быть C_6 - C_{14} арильной группой, C_6 - C_{10} арильной группой или C_6 арильной группой. Примеры арильных групп включают, без ограничений, бензол, нафталин и азулен. Арильная группа может быть замещенной или незамещенной.

В контексте данного документа термин "гетероарил" относится к моноциклической, бициклической и трициклической ароматической кольцевой системе (кольцевой системе с полностью делокализованной π -электронной системой), которая содержит один или более гетероатомов (например, от 1 до 5 гетероатомов), т.е. к элементу, отличному от углерода, включая, без ограничений, азот, кислород и серу. Число атомов в кольце(ах) с гетероарильной группой может варьироваться. Например, гетероарильная группа может содержать от 4 до 14 атомов в кольце(ах), от 5 до 10 атомов в кольце(ах) или от 5 до 6 атомов в кольце(ах). Более того, термин "гетероарил" включает слитые кольцевые системы, в которых два кольца, таких как по меньшей мере одно арильное кольцо и по меньшей мере одно гетероарильное кольцо или по меньшей мере два гетероарильных кольца, имеют по меньшей мере одну общую химическую связь. Примеры гетероарильных колец включают, без ограничений, фуран, фуразан, тиофен, бензотиофен, фталазин, пиррол, оксазол, бензоксазол, 1,2,3-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол, тиазол, 1,2,3-тиадиазол, 1,2,4-тиадиазол, бензотиазол, имидазол, бензимидазол, индол, индазол, пиразол, бензопиразол, изоксазол, бензоизоксазол, изотиазол, триазол, бензотриазол, тиадиазол, тетразол, пиридин, пиридазин, пиримидин,

пиазин, пурин, птеридин, хинолин, изохинолин, хиназолин, хиноксалин, циннолин и триазин. Гетероарильная группа может быть замещенной или незамещенной.

В контексте данного документа термины "гетероцикл" или "гетероалицикл" относятся к трех-, четырех-, пяти-, шести-, семи-, восьми-, девяти-, десяти- и вплоть до 18-членным моноциклическим, бициклическим и трициклическим кольцевым системам, в которых атомы углерода вместе с 1-5 гетероатомами составляют указанную кольцевую систему. Гетероцикл может необязательно содержать одну или более ненасыщенных связей, однако расположенных таким образом, что полностью делокализованная π -электронная система не распространяется на все кольца. Гетероатом(ы) является(ются) элементом(ами), отличным(и) от углерода, включая, без ограничений, кислород, серу и азот. Гетероцикл может дополнительно содержать одну или более карбонильную или тиокарбонильную функциональные группы так, чтобы образование включало оксосистемы и тиосистемы, такие как лактамы, лактоны, циклические имиды, циклические тиоимиды и циклические карбаматы. Если кольца состоят из двух и более колец, они могут быть объединены по типу слияния. Кроме того, любые атомы азота в гетероцикле или гетероалицикле могут быть кватернизированы. Гетероциклические или гетероалициклические группы могут быть замещенными или незамещенными. Примеры таких "гетероциклических" или "гетероалициклических" групп включают, без ограничений, 1,3-диоксин, 1,3-диоксан, 1,4-диоксан, 1,2-диоксолан, 1,3-диоксолан, 1,4-диоксолан, 1,3-оксатиан, 1,4-оксатиин, 1,3-оксатиолан, 1,3-дитиол, 1,3-дитиолан, 1,4-оксатиан, тетрагидро-1,4-тиазин, 2Н-1,2-оксазин, малеимид, сукцинимид, барбитуровую кислоту, тиобарбитуровую кислоту, диоксопиперазин, гидантоин, дигидроурацил, триоксан, гексагидро-1,3,5-триазин, имидазолин, имидазолидин, изоксазолин, изоксазолидин, оксазолин, оксазолидин, оксазолидинон, тиазолин, тиазолидин, морфолин, оксиран, пиперидин N-оксид, пиперидин, пиперазин, пирролидин, пирролидон, пирролидион, 4-пиперидон, пиазолин, пиазолидин, 2-оксопирролидин, тетрагидропиаран, 4Н-пиаран, тетрагидротиапиран, тиаморфолин, сульфоксид тиаморфолина, сульфон тиаморфолина и их бензосочлененные аналоги (например, бензимидазолидинон, тетрагидрохинолин и 3,4-метилendioксифенил).

В настоящем документе термины "аралкил" и "арил(алкил)" относятся к арильной группе, присоединенной как заместитель посредством низшей алкиленовой группы. Низшая алкиленовая и/или арильная группа арил(алкила) могут быть замещенными или незамещенными. Примеры включают, без ограничений, бензил, 2-фенил(алкил), 3-фенил(алкил) и нафтил(алкил).

В настоящем документе термины "гетероаралкил" и "гетероарил(алкил)" относятся к гетероарильной группе, присоединенной как заместитель посредством низшей алкиленовой группы. Низшая алкиленовая и/или гетероарильная группа гетероарил(алкила) могут быть замещенными или незамещенными. Примеры включают, без ограничений, 2-тиенил(алкил), 3-тиенил(алкил), фурил(алкил), тиенил(алкил), пирролил(алкил), пиридин(алкил), изоксазолил(алкил), имидазолил(алкил) и их бензосочлененные аналоги.

Термины "гетероалицикл(алкил)" и "гетероцикл(алкил)" относятся к гетероциклической или гетероалициклической группе, присоединенной в качестве заместителя посредством низшей алкиленовой группы. Низшая алкиленовая группа и/или гетероцикл(алкила) могут быть замещенными или незамещенными. Примеры включают, без ограничений, тетрагидро-2Н-пиаран-4-ил(метил), пиперидин-4-ил(этил), пиперидин-4-ил(пропил), тетрагидро-2Н-тиопиаран-4-ил(метил) и 1,3-тиазинан-4-ил(метил).

"Низшие алкиленовые группы" представляют собой неразветвленные $-CH_2-$ прикрепляющие группы, формирующие связи для присоединения молекулярных фрагментов посредством терминальных атомов углерода. Примеры включают, без ограничений, метилен ($-CH_2-$), этилен ($-CH_2CH_2-$), пропилен ($-CH_2CH_2CH_2-$) и бутилен ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$). Низшая алкиленовая группа может быть замещенной посредством замены одного или более атомов водорода низшей алкиленовой группы заместителем(ями), перечисленным(ыми) при определении термина "замещенные".

В контексте данного документа термин "алкокси" относится к формуле $-OR$, где R представляет собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероцикл, циклоалкил(алкил), арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероцикл(алкил), как определено в настоящем документе. Не имеющий ограничительного характера перечень алкокси представляет собой метокси, этокси, n-пропокси, 1-метилэтокси (изопропокси), n-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, фенокси и бензокси. Алкокси может быть замещенным или незамещенным.

В контексте данного документа термин "ацил" относится к водороду, алкилу, алкенилу, алкинилу или арилу, соединенным, как заместители, посредством карбонильной группы. Примеры включают формил, ацетил, пропаноил, бензоил и акрил. Ацил может быть замещенным или незамещенным.

В настоящем документе термин "галогеналкил" относится к алкильной группе, в которой один или более атомов водорода замещены галогеном (например, моногалогеналкил, дигалогеналкил и тригалогеналкил). Такие группы включают, без ограничений, хлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил, 1-хлор-2-фторметил и 2-фторизобутил. Галогеналкил может быть замещенным или незамещенным.

В контексте данного документа термин "галогеналкокси" относится к алкоксигруппе с формулой $-O-$ алкил, в которой один или более атомов водорода замещены галогеном (например, моногало-

геналкокси, дигалогеналкокси и тригалогеналкокси). Такие группы включают, без ограничений, хлорметокси, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, 1-хлор-2-фторметокси и 2-фторизобутокси. Галогеналкокси может быть замещенным или незамещенным.

"Сульфенильная" группа относится к группе $-SR$, в которой R может представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил).

Сульфенил может быть замещенным или незамещенным.

"Сульфинильная" группа относится к группе $-S(=O)-$, в которой R может быть таким же, как определено по отношению к сульфенилу. Сульфинил может быть замещенным или незамещенным.

"Сульфонильная" группа относится к группе SO_2R , в которой R может быть таким же, как определено по отношению к сульфенилу. Сульфонил может быть замещенным или незамещенным.

"О-карбоксии" группа относится к группе $RC(=O)O-$, в которой R может представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил), как определено в настоящем документе. О-карбоксии может быть замещенным или незамещенным.

Термины "эфир" и "С-карбоксии" относятся к группе $-C(=O)OR$, в которой R может быть таким же, как определено по отношению к О-карбоксии. Эфир и С-карбоксии могут быть замещенными или незамещенными.

"Тиокарбонил" группа относится к группе $-C(=S)R$, в которой R может быть таким же, как определено по отношению к О-карбоксии. Тиокарбонил может быть замещенным или незамещенным.

"Тригалогенметансульфонил" группа относится к группе X_3CSO_2- , в которой каждый X представляет собой галоген.

"Тригалогенметансульфонамидо" группа относится к группе $X_3CS(O)_2N(R_A)-$, в которой каждый X представляет собой галоген, а R_A представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил).

В настоящем документе термин "амино" относится к $-NH_2$ группе.

В настоящем документе термин "гидрокси" относится к группе $-OH$.

"Циано" группа относится к группе $-CN$.

В настоящем документе термин "азидо" относится к группе $-N_3$.

"Изоцианато" группа относится к группе $-NCO$.

"Тиоцианато" группа относится к группе $-CNS$.

"Изотиоцианато" группа относится к группе $-NCS$.

"Карбонил" группа относится к группе $C=O$.

"S-сульфонамидо" группа относится к группе $-SO_2N(R_A R_B)$, в которой R_A и R_B могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). S-сульфонамидо может быть замещенным или незамещенным.

"N-сульфонамидо" группа относится к группе $RSO_2N(R_A)-$, в которой R и R_A могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). N-сульфонамидо может быть замещенным или незамещенным.

"О-карбамильная" группа относится к группе $-OC(=O)N(R_A R_B)$, в которой R_A и R_B могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). О-карбамил может быть замещенным или незамещенным.

"N-карбамильная" группа относится к группе $ROC(=O)N(R_A)-$, в которой R и R_A могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). N-карбамил может быть замещенным или незамещенным.

"О-тиокарбамильная" группа относится к группе $-OC(=S)N(R_A R_B)$, в которой R_A и R_B могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). О-тиокарбамил может быть замещенным или незамещенным.

"N-тиокарбамильная" группа относится к группе $ROC(=S)N(R_A)-$, в которой R и R_A могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). N-тиокарбамил может быть замещенным или незамещенным.

"С-амидо" группа относится к группе $-C(=O)N(R_A R_B)$, в которой R_A и R_B могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). С-амидо может быть замещенным или незамещенным.

"N-амидо" группа относится к группе $RC(=O)N(R_A)-$, в которой R и R_A могут независимо представ-

лять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероцик-лил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). N-амидо может быть замещенным или незамещенным.

В настоящем документе термин "галогенный атом" или "галоген" означает любой из радиостабиль-ных атомов столбца 7 Периодической таблицы элементов, такой как фтор, хлор, бром и йод.

Там, где число заместителей не установлено (например, галогеналкил), может присутствовать один или более заместителей. Например, "галогеналкил" может включать один или более одинаковых или раз-личных галогенов. В качестве другого примера "C₁-C₃ алкоксифенил" может включать одну или более одинаковых или различных алкоксигрупп, содержащих один, два или три атома.

В настоящем документе аббревиатуры названий любых защитных групп, аминокислот и других со-единений приведены, если не указано иное, в соответствии с их стандартным использованием, общепри-знанными аббревиатурами или требованиями комиссии Международного союза теоретической и при-кладной химии по биохимической номенклатуре (см. Biochem. 11:942-944 (1972)).

В настоящем документе термины "защитная группа" и "защитные группы" относятся к любому атому или группе атомов, которые добавляют к молекуле, чтобы предотвратить участие существующих групп в молекуле в нежелательных химических реакциях. Примеры защитных функциональных групп описаны в публикациях T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. Ed. John Wiley & Sons, 1999 и J.F.W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry* Plenum Press, 1973, все из которых включены в настоящий документ путем ссылки исключительно из-за описания приемлемых защитных групп. Защитную функциональную группу можно выбирать таким образом, чтобы она была стабильной к определенным реакционным условиям и легко удалялись на удобном этапе с использо-ванием методологии, известной в данной области. Не имеющий ограничительного характера перечень за-щитных групп включает бензил; замещенный бензил; алкилкарбонилы и алкоксикарбонилы (например, трет-бутоксикарбонил (BOC), ацетил и изобутирил); арилалкилкарбонилы и арилалкоксикарбонилы (на-пример, бензилоксикарбонил); замещенный метиловый эфир (например, метоксиметиловый эфир и тет-рагидропираниловый эфир); замещенный этиловый эфир; замещенный бензиловый эфир; силилы (на-пример, триметилсилил, триэтилсилил, триизопропилсилил, трет-бутилдиметилсилил, три-изопропилсилилоксиметил, [2-(триметилсилил)этокси]метил и трет-бутилдифенилсилил); эфиры (напри-мер, бензойный эфир); карбонаты (например, метоксиметилкарбонат); сульфонаты (например, тозилат и мезилат); ациклический кеталь (например, диметиловый ацеталь и диизопропиловый ацеталь); цикличе-ские кетали (например, 1,3-диоксан и 1,3-диоксолан); ациклический ацеталь; циклический ацеталь; ацик-лический гемиацеталь; циклический гемиацеталь; дитиоацетали (как циклические, так и ациклические); дитиокетали (как циклические, так и ациклические) (например, S,S'-диметил, S,S'-диэтил, S,S'-диизопропил, 1,3-дитиан и 1,3-дитиолан); ортоэфиры (включая циклические ортоэфиры, такие как цик-лические ортоформаты); карбаматы (например, N-фенилкарбамат) и триарилметильные группы (напри-мер, тритил, монометокситритил (MMTr), 4,4'-диметокситритил (DMTr) и 4,4',4"-триметокситритил (TMTr)); а также группы, описанные в настоящем документе).

В контексте данного документа термин "замещаемая группа" относится к любому атому или ком-поненту, который может быть заменен другим атомом или компонентом в химической реакции. В част-ности, в некоторых вариантах осуществления "замещаемая группа" относится к атому или компоненту, который заменяют в реакции нуклеофильного замещения. В некоторых вариантах осуществления "заме-щаемые группы" представляют собой любые атомы или компоненты, которые представляют собой со-пряженные основания сильных кислот. Примеры подходящих замещаемых групп включают, без ограни-чений, тозилаты, мезилаты, трифторацетаты и галогены (например, I, Br и Cl). Неограничивающие при-меры замещаемых групп можно найти, например, в *Organic Chemistry*, 2d ed., Francis Carey (1992), стр. 328-331; *Introduction to Organic Chemistry*, 2d ed., Andrew Streitwieser and Clayton Heathcock (1981), стр. 169-171; и *Organic Chemistry*, 5th ed., John McMurry (2000), стр. 398 и 408; которые все включены в дан-ный документ посредством ссылки в ограниченных целях раскрытия характеристик и примеров заме-щаемых групп.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения, которая не вызывает существенного раздражения в организме, в который она вводится, и не нарушает биологической актив-ности и свойств соединения. В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой кислотно-аддитивную соль соединения. Фармацевтические соли можно получить в результате реакции соединения с неорганическими кислотами, например галогеноводородными кислотами (например, хлористоводород-ной кислотой или бромистоводородной кислотой), серной кислотой, азотной кислотой и фосфорной ки-слотой. Фармацевтические соли также можно получить в результате реакции соединения с органической кислотой, например алифатической или ароматической карбоновой или сульфоновой кислотой, напри-мер муравьиной, уксусной, янтарной, молочной, яблочной, винной, лимонной, аскорбиновой, никотино-вой, метансульфоновой, этансульфоновой, p-толуолсульфоновой, салициловой или нафталинсульфо-новой кислотой. Фармацевтические соли также можно получить в результате реакции соединения с осно-ванием с образованием соли, такой как соль аммония, соль щелочного металла, например, натриевая соль или калиевая соль, соль щелочно-земельного металла, например, кальциевая или магниевая соль,

соль органических оснований, например, дициклогексиламин, N-метил-D-глюкамин, трис(гидрокси-метил)метиламин, C₁-C₇ алкиламин, циклогексиламин, триэаноламин, этилендиамин, и солей аминокислот, таких как аргинин и лизин.

Использованные в настоящей заявке термины, фразы и их вариации, особенно в прилагаемой формуле изобретения, при отсутствии явных указаний следует считать не имеющими ограничительного характера, а не ограничивающими. В качестве примеров вышеупомянутого термин "включающий" следует читать как "включающий, без ограничений", "включающий, но не ограничивающийся" или т.п.; термин "содержащий" в данном документе является синонимом терминов "в том числе", "включающий" или "характеризуется" и является включающим или не имеющим ограничительного характера, и не исключает дополнительные неуказанные элементы или этапы способа; термин "имеющий" следует интерпретировать как "имеющий, по меньшей мере"; термин "включает" следует интерпретировать как "включает, но не ограничивается"; термин "пример" используется для предоставления примеров реализации элемента описания, но не исчерпывающего или ограничивающего их перечня; и применение таких терминов, как "предпочтительно", "предпочтительный", "желаемый" или "желательный", или слов, аналогичных по смыслу, не следует понимать как предположение о том, что определенные особенности являются критическими, существенными или даже важными для структуры или функции, но предполагается, что они подчеркивают альтернативные или дополнительные особенности, которые могут использоваться или не использоваться в конкретном варианте осуществления. Кроме того, термин "содержащий" следует интерпретировать как синоним фраз "имеющий, по меньшей мере" или "включающий, по меньшей мере". В контексте процесса термин "содержащий" означает, что процесс включает, по меньшей мере, указанные этапы, но может включать дополнительные этапы. В контексте соединения композиции или устройства термин "содержащий" означает, что соединение, композиция или устройство включает, по меньшей мере, указанные особенности или компоненты, но может включать дополнительные особенности или компоненты. Аналогично группу элементов, связанных союзом и, не следует интерпретировать как требующую обязательного присутствия в группе всех и каждого из элементов, но при отсутствии специальных указаний следует интерпретировать как и/или. Аналогично группу элементов, связанных союзом или, не следует интерпретировать как требующую взаимной исключительности элементов в группе, но при отсутствии специальных указаний следует интерпретировать как и/или.

В отношении применения, по существу, любых случаев множественного и/или единственного числа для терминов в настоящем документе специалисты в данной области могут изменять множественное число на единственное и/или единственное на множественное в соответствии с требованиями контекста и/или сферой применения. В настоящем документе различные комбинации единственного/множественного числа для ясности могут быть указаны явным образом. Употребление единственного числа не исключает множественности. Один процессор или другой блок может выполнять функции нескольких элементов, указанных в формуле изобретения. Простой факт, что определенные измерения указаны во взаимно отличающихся зависимых пунктах формулы изобретения, не указывает на то, что при необходимости нельзя применить комбинацию этих измерений. Любые ссылочные позиции в формуле изобретения не должны считаться ограничивающими область изобретения.

Следует понимать, что в любом описанном в настоящем документе соединении, имеющем один или более хиральных центров, каждый центр может независимо иметь R-конфигурацию или S-конфигурацию или их смесь, если абсолютная стехиометрия не указана явным образом. Следовательно, предложенные в настоящем документе соединения могут быть энантиометрически чистыми, энантиометрически обогащенными, представлять собой рацемическую смесь, могут быть диастереоизомерически чистыми, диастереоизомерически обогащенными или представлять собой стереоизомерическую смесь. Кроме того, следует понимать, что в любом описанном в настоящем документе соединении, имеющем одну или более двойных связей, создающих геометрические изомеры, которые могут быть обозначены как E или Z, каждая двойная связь может независимо представлять собой E или Z или их смесь.

Следует понимать, что в случае, если описанные в настоящем документе соединения имеют незаполненные валентности, то эти валентности следует заполнять атомами водорода или его изотопами, такими как водород-1 (протий) и водород-2 (дейтерий).

Следует понимать, что соединения, описанные в настоящем документе, могут быть изотопно-мечеными. Замещение изотопами, такими как дейтерий, может обеспечить некоторые преимущества при лечении вследствие большей метаболической стабильности соединений, например большего периода полужизни *in vivo* или сниженной необходимой дозы. Каждый химический элемент, представленный в структуре соединения, может включать любой изотоп указанного элемента. Например, в структуре соединения может быть явно описан атом водорода, или его присутствие в структуре соединения может подразумеваться. В любом месте соединения, где может присутствовать атом водорода, атом водорода может представлять собой любой изотоп водорода, включая, без ограничений, водород-1 (протий) и водород-2 (дейтерий). Следовательно, в настоящем документе отсылка к соединению включает все потенциальные изотопные формы, если из контекста явным образом не следует иное.

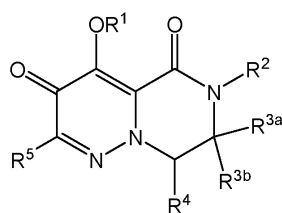
Следует понимать, что способы и комбинации, описанные в настоящем документе, включают кристаллические формы (также известные как полиморфы, куда относятся различные способы упаковки од-

ного и того же элементного состава соединения), аморфные фазы, соли, сольваты и гидраты. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, существуют в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол или т.п. В других вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, существуют в несольватированной форме. Сольваты содержат стехиометрические или нестехиометрические количества растворителя и могут быть образованы в ходе процесса кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол или т.п. Гидраты образуются, когда растворителем является вода, а алкоголяты образуются, когда растворителем является спирт. Кроме того, предложенные в настоящем документе соединения могут существовать в несольватированных и сольватированных формах. По существу, сольватированные формы для целей предложенных соединений и способов эквивалентны несольватированным формам.

Если указывается диапазон значений, следует понимать, что в варианты осуществления включены верхний и нижний пределы, а также любое промежуточное значение между верхним и нижним пределами.

Соединения.

Некоторые варианты осуществления, раскрытые в данном документе, относятся к соединению по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли



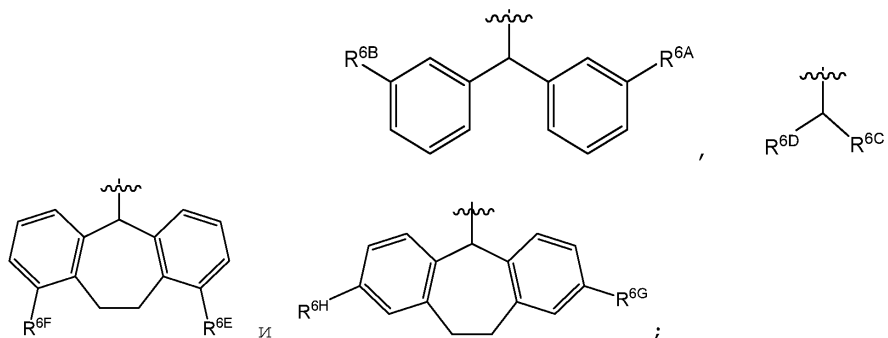
(I)

R^1 может быть выбран из водорода, незамещенного C_{1-4} алкила, необязательно замещенного гетероцикла, $-C(=O)Y^1$, $-C(=O)-O-Y^1$, $-(CH_2)-O-(C=O)-Y^1$, $-(CH_2)-O-(C=O)-O-Y^1$, $-(CHCH_3)-O-(C=O)-Y^1$ и $-(CHCH_3)-O-(C=O)-O-Y^1$;

R^2 может быть выбран из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного гетероцикла, необязательно замещенного циклоалкил(C_{1-6} алкила), необязательно замещенного арил(C_{1-6} алкила), необязательно замещенного гетероарил(C_{1-6} алкила) и необязательно замещенного гетероцикл(C_{1-6} алкила);

R^{3a} и R^{3b} могут независимо представлять собой водород или необязательно замещенный C_{1-4} алкил;

R^4 может быть выбран из



R^{6A} и R^{6B} могут каждый быть водородом или фтором, или хлором; или R^{6A} и R^{6B} могут быть водородом, незамещенным C_{1-4} алкилом или незамещенным C_{2-4} алкинилом при условии, что по меньшей мере один из R^{6A} и R^{6B} представляет собой незамещенный C_{1-4} алкил или незамещенный C_{2-4} алкинил; R^{6C} может быть необязательно замещенным арилом или необязательно замещенным гетероарилом; R^{6D} может быть необязательно замещенным гетероарилом; R^{6E} и R^{6F} могут каждый быть водородом или фтором; R^{6G} и R^{6H} могут каждый быть фтором или хлором;

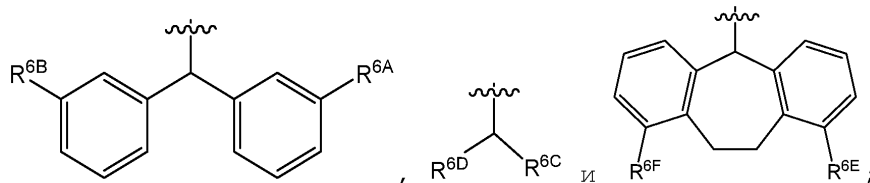
R^5 может быть выбран из водорода, галогена, $-CN$, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, $-CH_2OH$, $-CH(Y^2)(OH)$ и $-C(O)Y^2$;

Y^1 и Y^2 могут быть независимо выбраны из необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероцикла, монозамещенной аминогруппы, дизамещенной аминогруппы и $-C(R^7)_2NHR^8$;

а каждый R^7 и R^8 может независимо представлять собой водород или необязательно замещенный C_{1-4} алкил.

Некоторые варианты осуществления, раскрытые в данном документе, относятся к соединению по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли, в котором R^1 может быть выбран из водорода,

незамещенного C_{1-4} алкила, необязательно замещенного гетероциклила, $-C(=O)Y^1$, $-C(=O)-O-Y^1$, $-(CH_2)-O-(C=O)-Y^1$, $-(CH_2)-O-(C=O)-O-Y^1$, $-(CHCH_3)-O-(C=O)-Y^1$ и $-(CHCH_3)-O-(C=O)-O-Y^1$; R^2 может быть выбран из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного циклоалкил(C_{1-6} алкила), необязательно замещенного арил(C_{1-6} алкила), необязательно замещенного гетероарил(C_{1-6} алкила) и необязательно замещенного гетероциклил(C_{1-6} алкила); R^{3a} и R^{3b} могут независимо представлять собой водород или необязательно замещенный C_{1-4} алкил; R^4 может быть выбран из

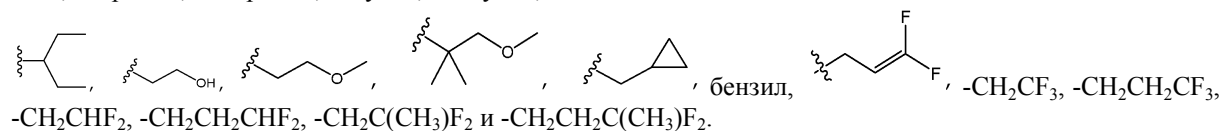


R^{6A} и R^{6B} каждый представляют собой водород, или фтор, или хлор; или R^{6A} и R^{6B} могут быть водородом, незамещенным C_{1-4} алкилом или незамещенным C_{2-4} алкинилом, при условии, что по меньшей мере один из R^{6A} и R^{6B} представляет собой незамещенный C_{1-4} алкил или незамещенный C_{2-4} алкинил; R^{6C} может быть необязательно замещенным арилом или необязательно замещенным гетероарилом; R^{6D} может быть необязательно замещенным гетероарилом; R^{6E} и R^{6F} могут каждый быть водородом или фтором; R^5 может быть выбран из водорода, галогена, $-CN$, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, $-CH_2OH$, $-CH(Y^2)(OH)$ и $-C(O)Y^{2D}$; Y^1 и Y^2 могут быть независимо выбраны из необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероциклила, монозамещенной аминогруппы, дизамещенной аминогруппы и $-C(R^7)_2NHR^8$; а каждый R^7 и R^8 могут независимо представлять собой водород или необязательно замещенный C_{1-4} алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 может представлять собой водород. В других вариантах осуществления R^2 может представлять собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^2 может представлять собой незамещенный C_{1-6} алкил. C_{1-6} алкил может представлять собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил (линейный или разветвленный) или гексил (линейный или разветвленный). В некоторых вариантах осуществления R^2 может представлять собой незамещенный C_{2-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^2 может представлять собой замещенный C_{1-6} алкил. Различные заместители могут замещать C_{1-6} алкил R^2 . В некоторых вариантах осуществления замещенный C_{1-6} алкил R^2 может быть замещен один или несколько раз заместителями, выбранными из галогена, дейтерия, галоалкила (такого как CF_3), гидроксид и алкокси. В некоторых вариантах осуществления R^2 может быть замещен один или несколько раз фтором. В случае замещения в некоторых вариантах осуществления один или более заместителей в R^2 могут отсутствовать в углеводе, находящемся ближе всего к азоту сочлененной кольцевой системы. Если R^2 замещен в углеводе, присоединенном к углероду, находящемуся ближе всего к азоту сочлененной кольцевой системы по формуле (I), углерод может являться хиральным центром. В некоторых вариантах осуществления хиральный центр может представлять собой (S)-хиральный центр. В других вариантах осуществления хиральный центр может представлять собой (R)-хиральный центр.

В некоторых вариантах осуществления R^2 может представлять собой необязательно замещенный C_{2-6} алкенил. В некоторых вариантах осуществления R^2 может представлять собой незамещенный C_{2-6} алкенил. В других вариантах осуществления R^2 может представлять собой замещенный C_{2-6} алкенил. Например, R^2 может быть замещен один или несколько раз галогеном, таким как фтор.

В некоторых вариантах осуществления R^2 может представлять собой необязательно замещенный циклоалкил(C_{1-6} алкил). В других вариантах осуществления R^2 может представлять собой необязательно замещенный гетероциклил. В других вариантах осуществления R^2 может представлять собой необязательно замещенный арил(C_{1-6} алкил), такой как необязательно замещенный бензил. Фенильное кольцо бензильного кольца может быть замещено 1, 2 или 3 или более раз. Если фенильное кольцо бензильной группы является монозамещенным, фенильное кольцо может быть замещено в орто-, мета- или пара-позиции. В других вариантах осуществления R^2 может представлять собой необязательно замещенный гетероарил(C_{1-6} алкил). В других вариантах осуществления R^2 может представлять собой необязательно замещенный гетероциклил(C_{1-6} алкил). Примеры групп R^2 включают, без ограничений, водород, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил,



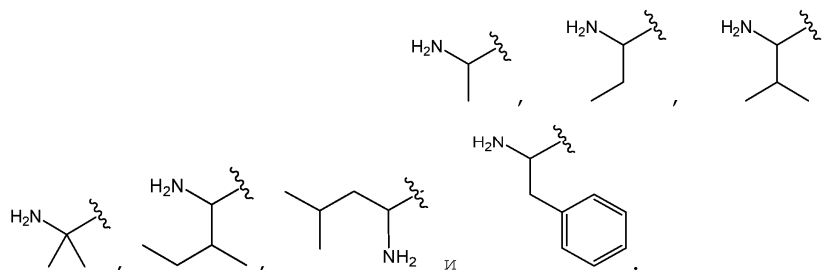
Различные группы могут присутствовать в позиции R^1 . В некоторых вариантах осуществления R^1 может представлять собой водород. В других вариантах осуществления R^1 может представлять собой

незамещенный C_{1-4} алкил. Например, R^1 может представлять собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил или трет-бутил. В других вариантах осуществления R^1 может представлять собой необязательно замещенный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления R^1 может представлять собой необязательно замещенный моноциклический гетероцикл. Например, R^1 может представлять собой углеводородное производное, такое как необязательно замещенная пираноза. В некоторых вариантах осуществления R^1 может представлять собой глюконовую кислоту. В других вариантах осуществления R^1 может представлять собой группу, которая *in vivo* способна обеспечить соединение по формуле (I), где R^1 является водородом или отсутствует. Специалистам в данной области техники понятно, что если R^1 отсутствует, кислород, смежный с R^1 , может нести связанный с ним отрицательный заряд. Примеры компонентов R^1 , которые способны обеспечить соединение по формуле (I), где R^1 является водородом или отсутствует, включают $-C(=O)Y^1$, $-(CH_2)-O-(C=O)-Y^1$ и $-(CHCH_3)-O-(C=O)-Y^1$. Дополнительные примеры компонентов R^1 , которые способны обеспечить соединение по формуле (I), где R^1 является водородом или отсутствует, включают $-C(=O)-O-Y^1$, $-(CH_2)-O-(C=O)-O-Y^1$ и $-(CHCH_3)-O-(C=O)-O-Y^1$. В некоторых вариантах осуществления R^1 может представлять собой группу, которая ферментативно отщепляется с образованием соединения по формуле (I), где R^1 является водородом или отсутствует.

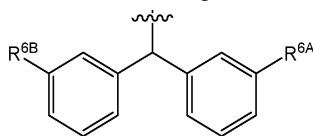
Как описано в данном документе, Y^1 могут быть различными заместителями. В некоторых вариантах осуществления Y^1 может представлять собой замещенный C_{1-6} алкил. В других вариантах осуществления Y^1 может представлять собой незамещенный C_{1-6} алкил. В других вариантах осуществления Y^1 может представлять собой замещенный C_{3-6} циклоалкил. В других вариантах осуществления Y^1 может представлять собой незамещенный C_{3-6} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления Y^1 может представлять собой замещенный арил (например, замещенный фенил). В других вариантах осуществления Y^1 может представлять собой незамещенный арил (например, незамещенный фенил). В других вариантах осуществления Y^1 может представлять собой замещенный гетероарил (такой как замещенный моноциклический гетероарил). В других вариантах осуществления Y^1 может представлять собой незамещенный гетероарил (такой как незамещенный гетероарил). В некоторых вариантах осуществления Y^1 может представлять собой замещенный гетероцикл (такой как замещенный моноциклический гетероцикл). В других вариантах осуществления Y^1 может представлять собой незамещенный гетероцикл (такой как незамещенный моноциклический гетероцикл). В других вариантах осуществления Y^1 может представлять собой монозамещенную аминогруппу. Например, монозамещенная аминогруппа может представлять собой



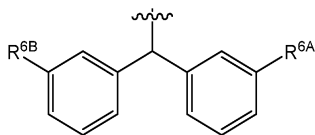
где Het может представлять собой необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероцикл. В других вариантах осуществления Y^1 может представлять собой дизамещенную аминогруппу. В некоторых вариантах осуществления Y^1 может представлять собой $-C(R^7)_2NHR^8$, где каждый R^7 и R^8 могут независимо представлять собой водород или необязательно замещенный C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^7 может представлять собой водород. В других вариантах осуществления один R^7 может представлять собой водород, а другой R^7 может представлять собой незамещенный C_{1-4} алкил или замещенный C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^7 может независимо представлять собой незамещенный C_{1-4} алкил или замещенный C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^8 может представлять собой водород. В других вариантах осуществления R^8 может представлять собой незамещенный C_{1-4} алкил или замещенный C_{1-4} алкил. Например, Y^1 может представлять собой



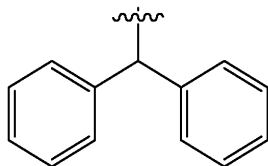
В некоторых вариантах осуществления R^4 может представлять собой



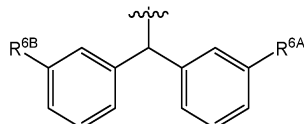
В некоторых вариантах осуществления, если R^4 представляет собой



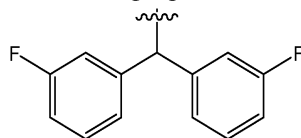
R^{6A} и R^{6B} могут каждый представлять собой водород так, что R^4 может иметь структуру



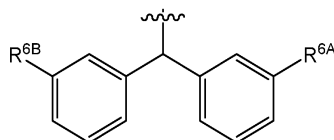
В других вариантах осуществления, если R^4 представляет собой



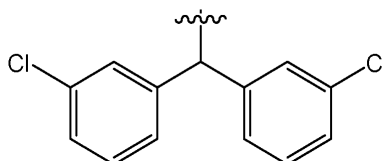
R^{6A} и R^{6B} могут каждый представлять собой фтор так, что R^4 может представлять собой



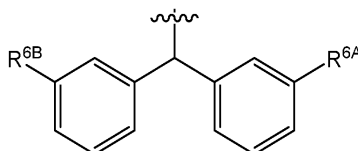
В других вариантах осуществления, если R^4 представляет собой



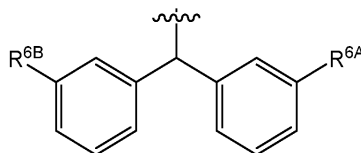
R^{6A} и R^{6B} могут каждый представлять собой хлор так, что R^4 может иметь структуру



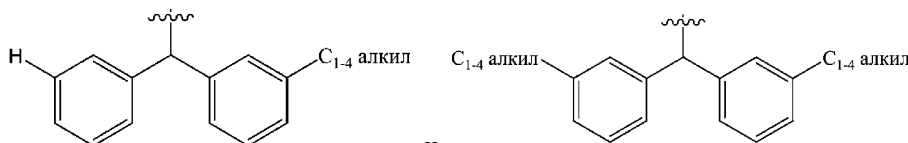
В других вариантах осуществления, если R^4 представляет собой



R^{6A} и R^{6B} могут представлять собой водород или незамещенный C_{1-4} алкил при условии, что по меньшей мере один из R^{6A} и R^{6B} представляет собой незамещенный C_{1-4} алкил. Если по меньшей мере один из R^{6A} и R^{6B} представляет собой незамещенный C_{1-4} алкил,

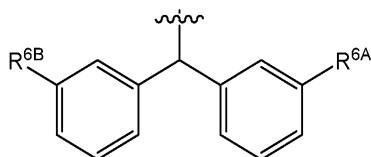


может быть выбрана из



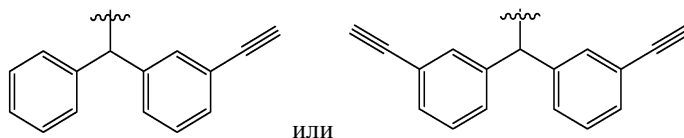
и

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{6A} и R^{6B} может представлять собой метил. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{6A} и R^{6B} может представлять собой метил. В некоторых вариантах осуществления, если R^4 представляет собой



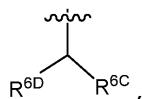
R^{6A} и R^{6B} могут представлять собой водород или незамещенный C_{2-4} алкил при условии, что по меньшей мере один из R^{6A} и R^{6B} представляет собой незамещенный C_{2-4} алкил.

Например, R^4 может представлять собой



Заместители для Y^2 также могут варьироваться. В некоторых вариантах осуществления Y^2 может представлять собой незамещенный C_{1-4} алкил или замещенный C_{1-4} алкил. В других вариантах осуществления Y^2 может представлять собой необязательно замещенный C_{3-6} алкил. В других вариантах осуществления Y^2 может представлять собой необязательно замещенный арил. В других вариантах осуществления Y^2 может представлять собой необязательно замещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления Y^2 может представлять собой необязательно замещенный гетероцикл. В других вариантах осуществления Y^2 может представлять собой необязательно замещенный монозамещенную аминогруппу. В других вариантах осуществления Y^2 может представлять собой дизамещенную аминогруппу. В других вариантах осуществления Y^2 может представлять собой $-C(R^7)_2NHR^8$; а каждый R^7 и R^8 могут независимо представлять собой водород или необязательно замещенный C_{1-4} алкил. Неограничивающий список примеров Y^2 , таких как $-C(R^7)_2NHR^8$, описан в данном документе в отношении Y^1 . В других вариантах осуществления Y^2 может независимо представлять собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил или необязательно замещенный арил (такой как необязательно замещенный фенил).

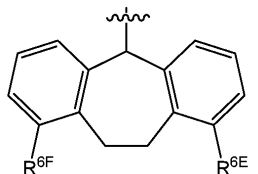
В некоторых вариантах осуществления R^4 может представлять собой



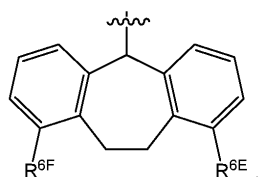
где один из R^{6C} и R^{6D} может представлять собой необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил, а другой R^{6C} и R^{6D} может представлять собой необязательно замещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенный гетероарил может быть необязательно замещенным моноциклическим гетероарилом. В других вариантах осуществления необязательно замещенный гетероарил может быть необязательно замещенным бициклическим гетероарилом.

Примеры подходящих необязательно замещенных гетероариллов включают, без ограничений, необязательно замещенный пиразол, необязательно замещенный индол, необязательно замещенный индазол, необязательно замещенный пирроло[2,3-с]пиридин и необязательно замещенный тиофен. В некоторых вариантах осуществления, если R^{6C} и/или R^{6D} представляет собой необязательно замещенный гетероарил, гетероарил может быть замещен 1 заместителем. В некоторых вариантах осуществления, если R^{6C} и/или R^{6D} представляет собой необязательно замещенный гетероарил, гетероарил может быть замещен 2 заместителями. В некоторых вариантах осуществления R^{6C} и/или R^{6D} могут представлять собой незамещенный гетероарил.

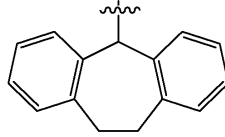
В некоторых вариантах осуществления R^4 может представлять собой



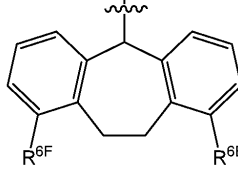
В некоторых вариантах осуществления, если R^4 представляет собой



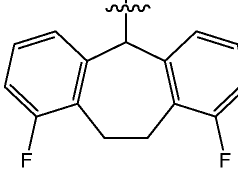
R^{6E} и R^{6F} могут каждый представлять собой водород так, что R^4 может иметь структуру



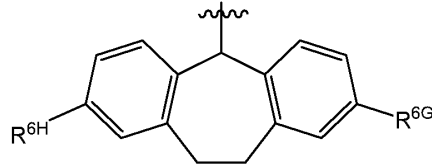
В других вариантах осуществления, если R^4 представляет собой



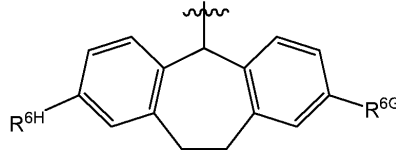
R^{6E} и R^{6F} могут каждый представлять собой фтор так, что R^4 может представлять собой



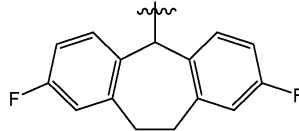
В некоторых вариантах осуществления R^4 может представлять собой



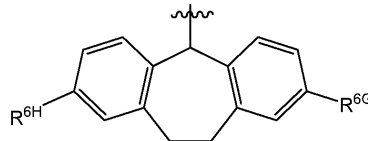
В некоторых вариантах осуществления, если R^4 представляет собой



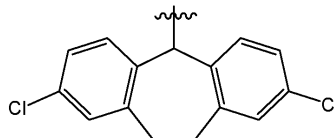
R^{6G} и R^{6H} могут каждый представлять собой фтор так, что R^4 может иметь структуру



В других вариантах осуществления, если R^4 представляет собой



R^{6G} и R^{6H} могут каждый представлять собой хлор так, что R^4 может представлять собой

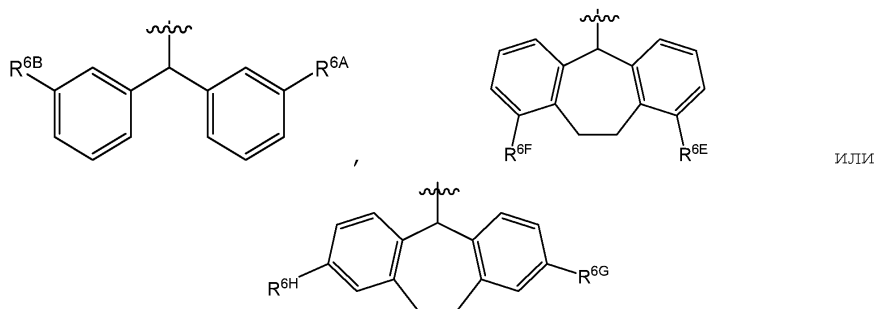


Различные заместители могут присутствовать на сочлененных кольцах формулы (I). Например, в некоторых вариантах осуществления R^5 может представлять собой водород. В других вариантах осуществления R^5 может представлять собой галоген. В других вариантах осуществления R^5 может представлять собой $-CN$. В других вариантах осуществления R^5 может представлять собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил. Например, R^5 может представлять собой метил, этил, пропил (линейный или разветвленный), бутил (линейный или разветвленный), пентил (линейный или разветвленный) или гексил (линейный или разветвленный). В некоторых вариантах осуществления R^5 может представлять собой необязательно замещенный арил (такой как моно-, ди- или 3- или более замещенный фенил). В других вариантах осуществления R^5 может представлять собой необязательно замещенный гетероарил. В других вариантах осуществления R^5 может представлять собой $-CH_2OH$, $-CH(Y^2)(OH)$ или $-C(O)Y^2$. В некоторых вариантах осуществления часть R^5 может быть ферментативно отщеплена для обеспечения соединения по

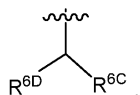
формуле (I), где OH или O⁻ присутствует в R⁵.

В некоторых вариантах осуществления R^{3a} и R^{3b} могут независимо представлять собой водород или необязательно замещенный C₁₋₄ алкил; В некоторых вариантах осуществления R^{3a} и R^{3b} могут оба представлять собой водород. В других вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{3a} и R^{3b} может представлять собой необязательно замещенный C₁₋₄ алкил. Например, один или оба из R^{3a} и R^{3b} могут представлять собой незамещенный или замещенный C₁₋₄ алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} и R^{3b} могут оба представлять собой незамещенный C₁₋₄ алкил, например оба R^{3a} и R^{3b} могут представлять собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} и R^{3b} могут быть одинаковыми. В других вариантах осуществления R^{3a} и R^{3b} могут быть разными.

В других вариантах осуществления R² может представлять собой незамещенный C₂₋₄ алкил, а R⁴ может представлять собой

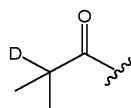


В других вариантах осуществления R¹ может представлять собой водород, R² может представлять собой незамещенный C₁₋₆ алкил, а R⁴ может представлять собой



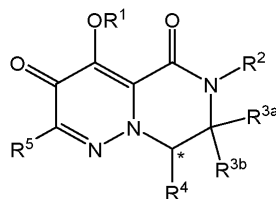
Как описано в данном документе, один из R^{6C} и R^{6D} может представлять собой необязательно замещенный арил (такой как необязательно замещенный фенил), а другой из R^{6C} и R^{6D} может представлять собой необязательно замещенный гетероарил (например, необязательно замещенный пиразол, необязательно замещенный индол и необязательно замещенный тиофен). В некоторых вариантах осуществления R¹ может представлять собой -C(=O)Y¹, где Y¹ может представлять собой незамещенный C₁₋₄ алкил. В других вариантах осуществления R¹ может представлять собой -(CH₂)-O-(C=O)-O-Y¹, где Y¹ может представлять собой -C(R⁷)₂NHR⁸, такие, как описаны в данном документе. В других вариантах осуществления R¹ может представлять собой -(CHCH₃)-O-(C=O)-O-Y¹, где Y¹ может представлять собой -C(R⁷)₂NHR⁸, включая описанные в данном документе.

Как описано в данном документе, в любом положении соединения по формуле (I), в котором имеется водород, этот водород может представлять собой изотоп водорода, такой как водород-2 (дейтерий). В некоторых вариантах осуществления R¹ и/или R² могут включать один или более атомов дейтерия. Например, R¹ может представлять собой дейтерий, или R¹ может представлять собой

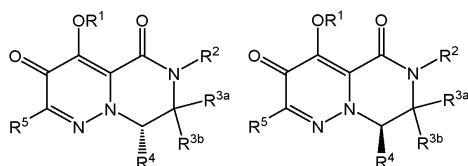


и/или R² может представлять собой -CH(CH₃)(CD₃) или R² может представлять собой -CH(CH₃)(CD₃). В некоторых вариантах осуществления R⁴ может включать один или более атомов дейтерия.

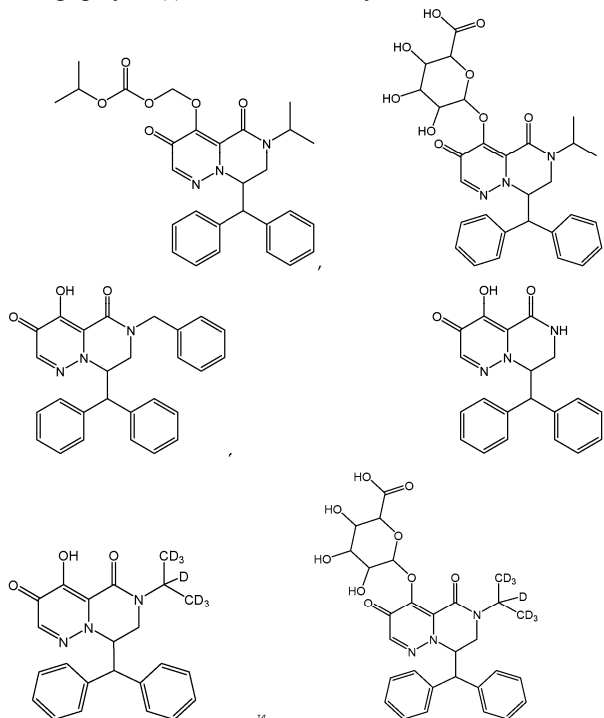
В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I) имеет структуру



где связь, обозначенная *, может представлять собой (S)-хиральный центр или (R)-хиральный центр, как показано ниже

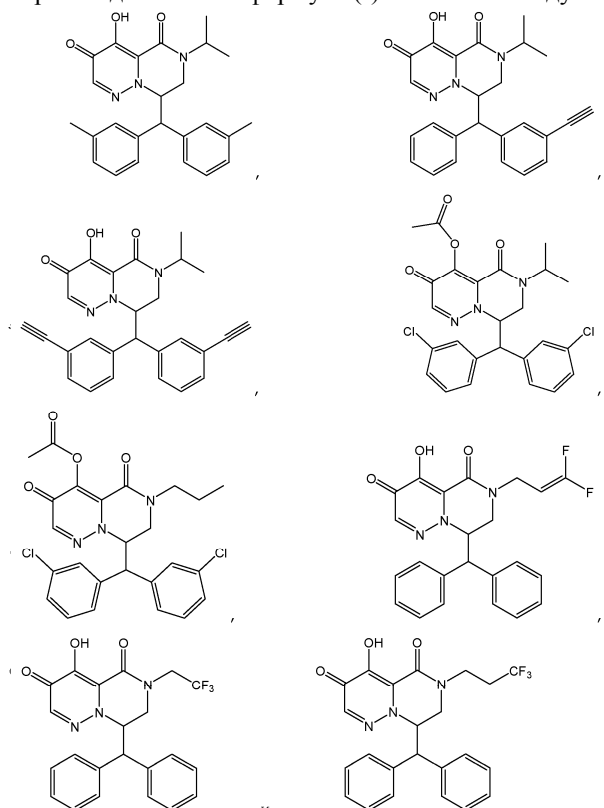


Примеры соединений по формуле (I) включают следующие:



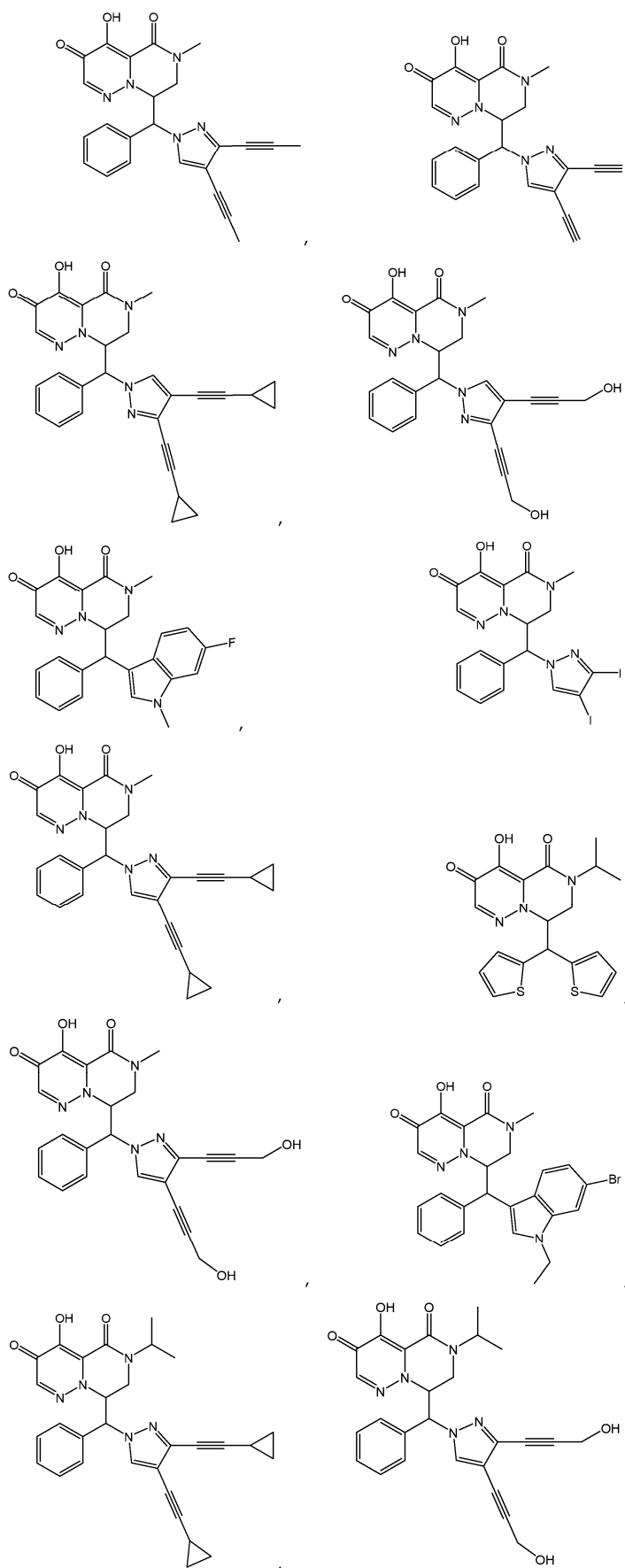
или фармацевтически приемлемую соль вышеуказанных соединений.

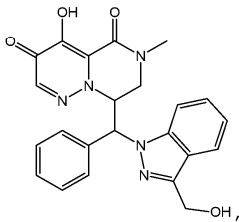
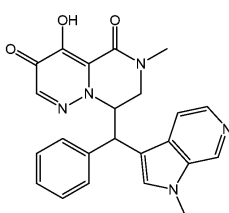
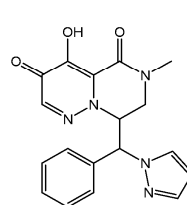
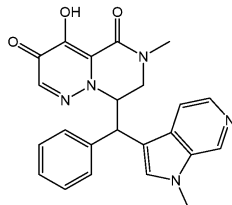
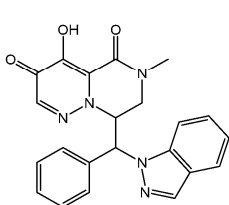
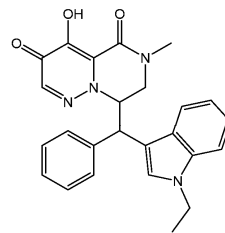
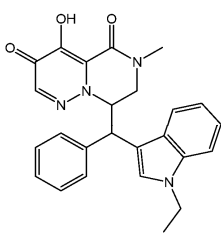
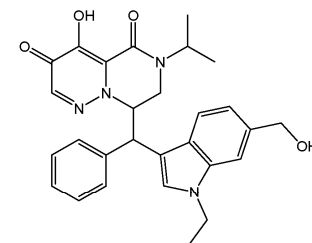
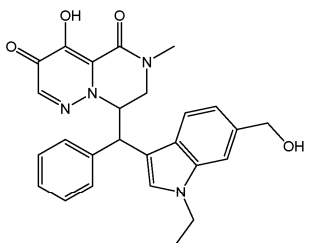
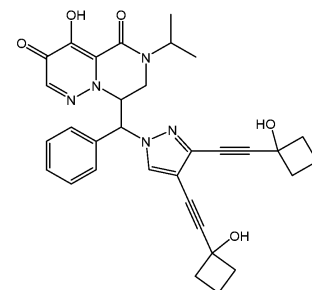
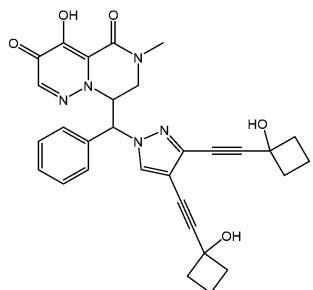
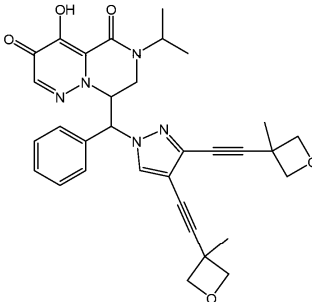
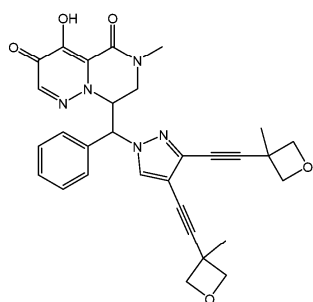
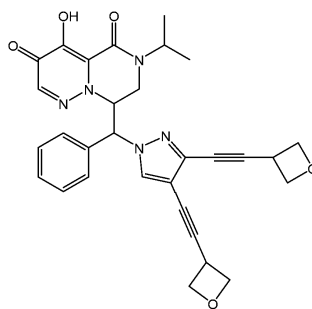
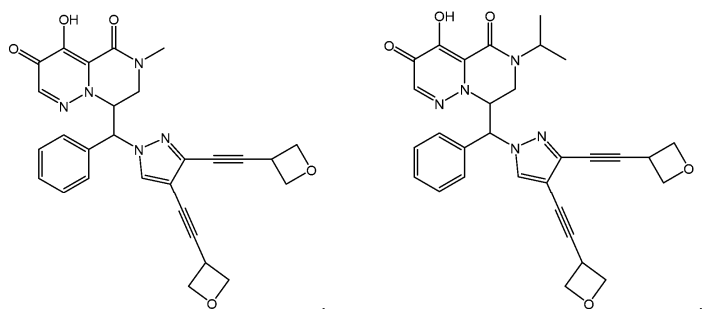
Дополнительные примеры соединений по формуле (I) включают следующие:

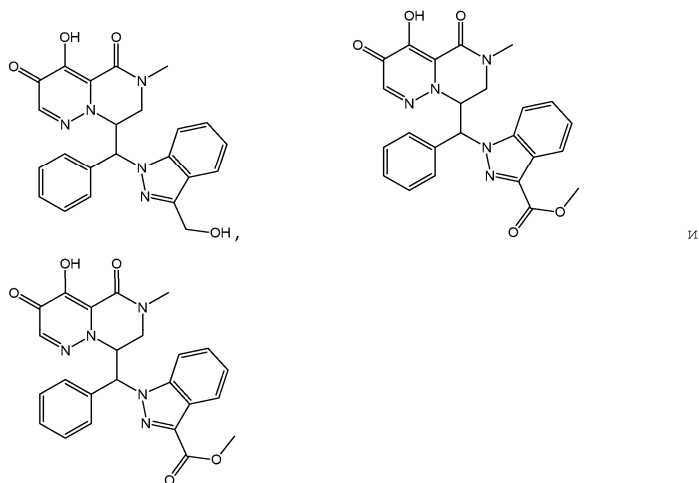


или фармацевтически приемлемую соль вышеуказанных соединений.

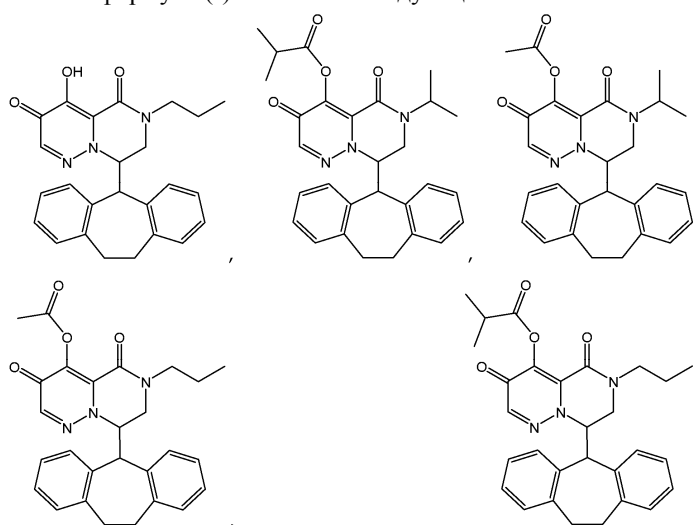
Дополнительные примеры соединений по формуле (I) включают следующие:

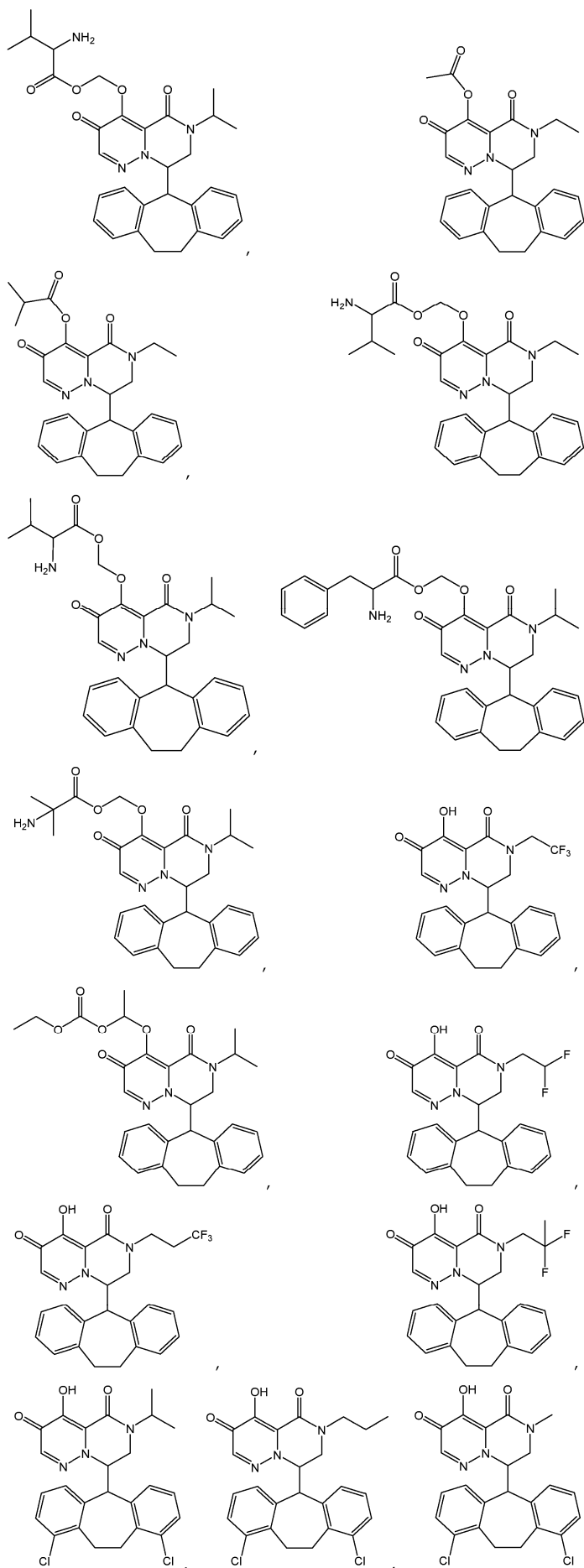


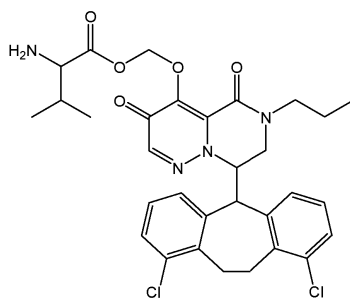




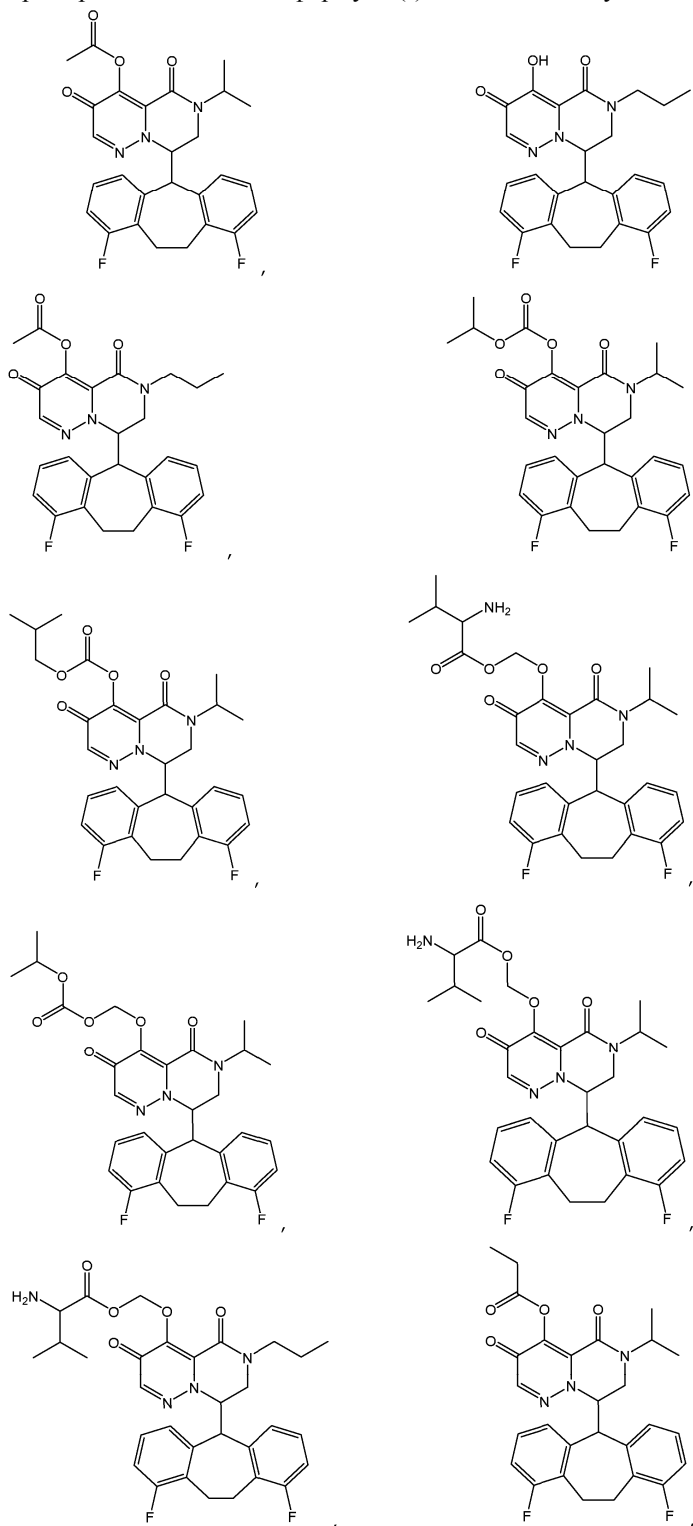
или фармацевтически приемлемую соль вышеуказанных соединений.
Примеры соединений по формуле (I) включают следующие:

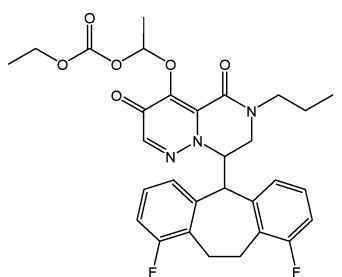
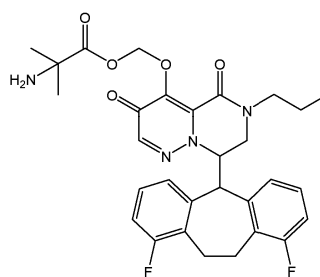
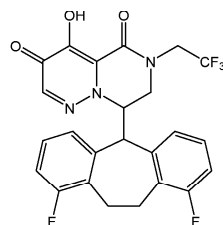
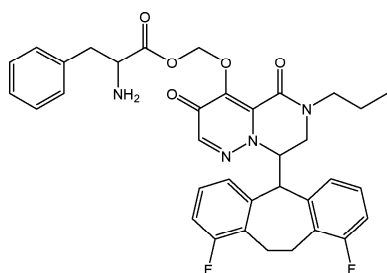
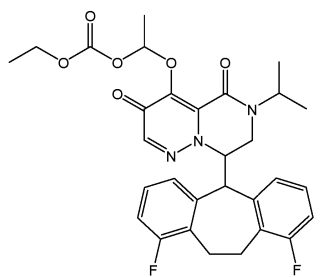
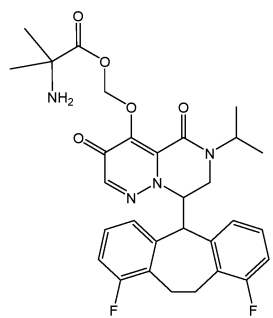
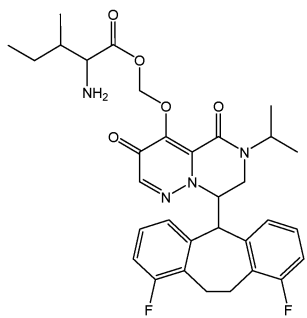
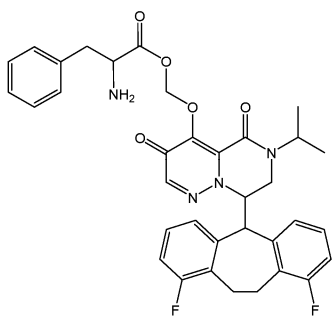
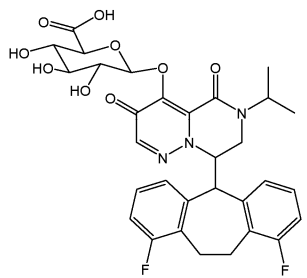
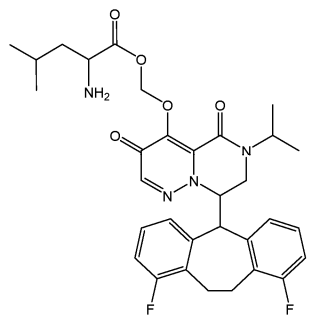
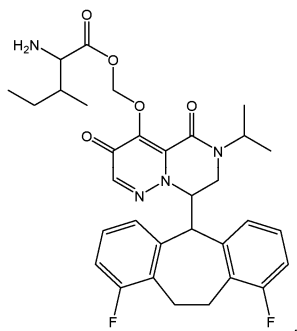


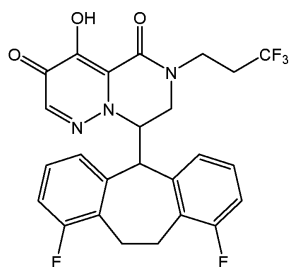




или фармацевтически приемлемую соль вышеуказанных соединений.
Дополнительные примеры соединений по формуле (I) включают следующие:

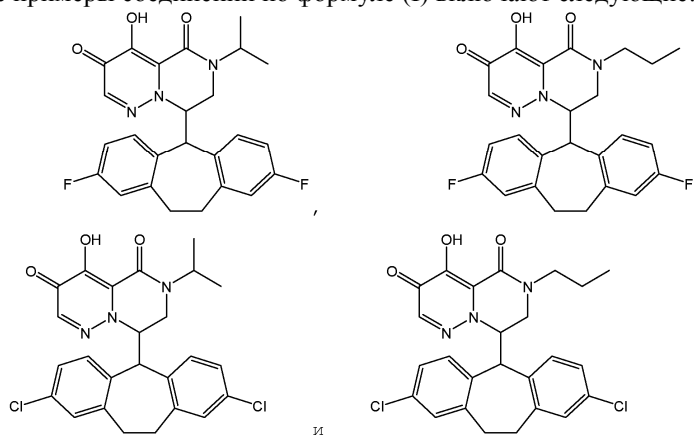






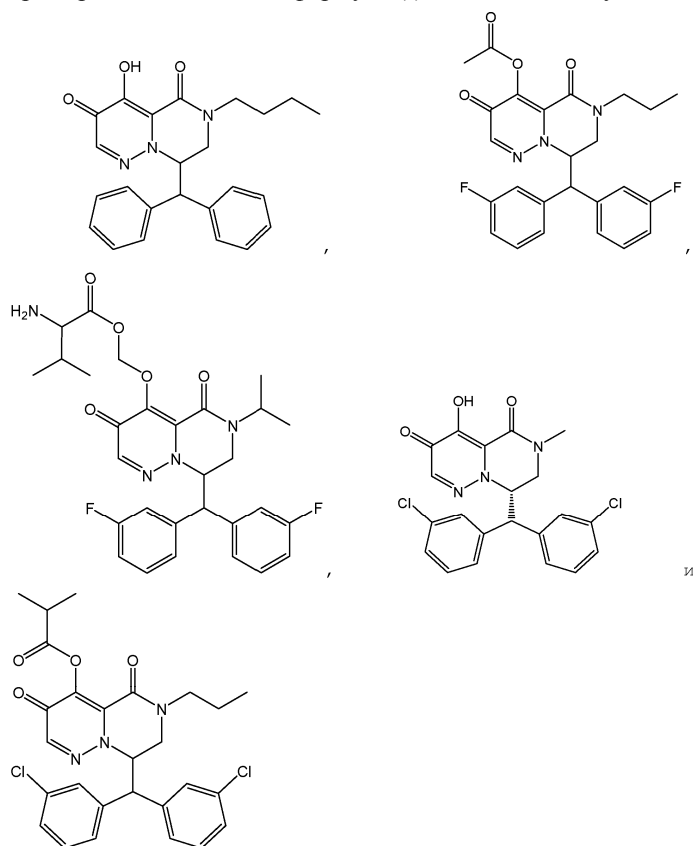
или фармацевтически приемлемую соль вышеуказанных соединений.

Дополнительные примеры соединений по формуле (I) включают следующие:



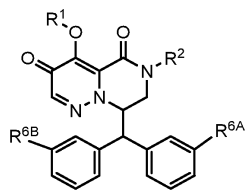
или фармацевтически приемлемую соль вышеуказанных соединений.

Дополнительные примеры соединений по формуле (I) включают следующие:






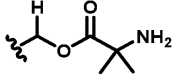
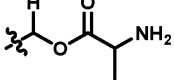
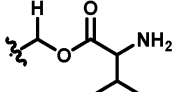
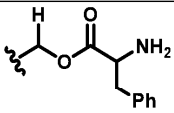
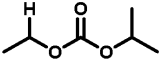
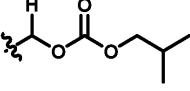
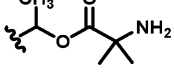
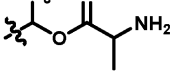


или фармацевтически приемлемую соль вышеуказанных соединений.

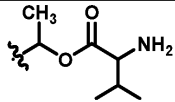
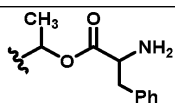
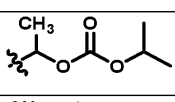
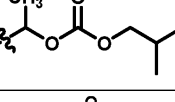


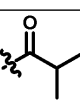
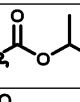
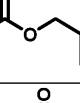
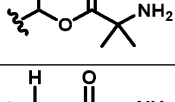
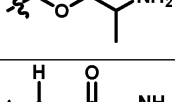
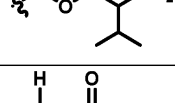
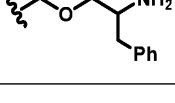
Дополнительные примеры соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемой соли представлены ниже в табл. А и В.

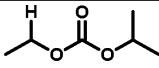
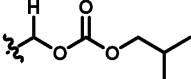
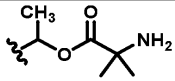
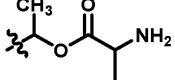
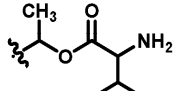
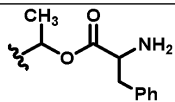
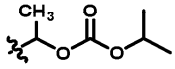
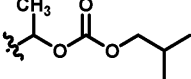



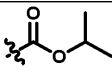
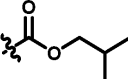


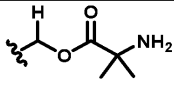
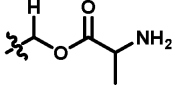
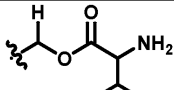
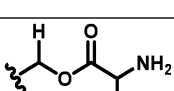
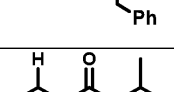
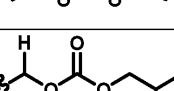
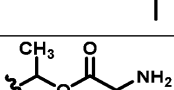
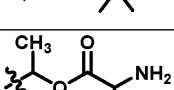
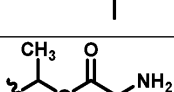
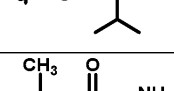
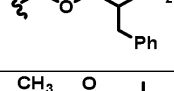
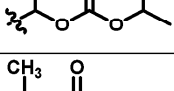
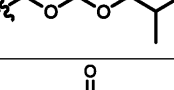
R ²	R ¹	R ^{6A}	R ^{6B}
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H














-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H

036776

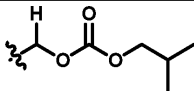
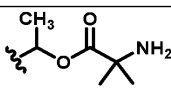
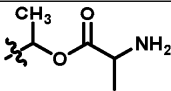
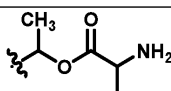
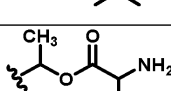
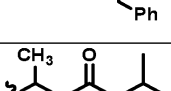
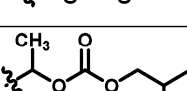







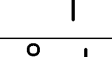

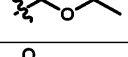

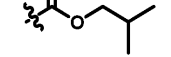
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H

-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		H	H
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		H	H
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		H	H
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		H	H
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		H	H


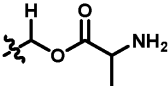

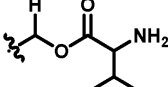

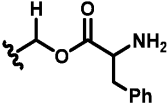

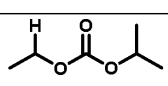

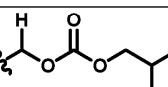

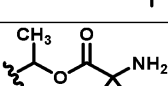

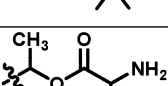

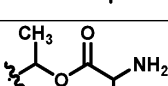

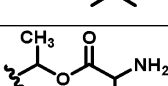

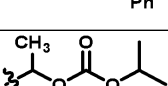

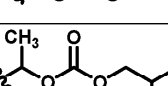

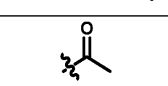

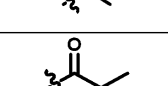
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		H	H




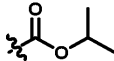

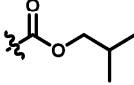

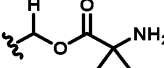

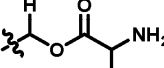

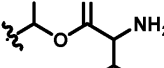

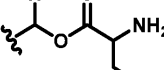

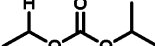

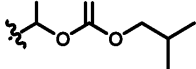

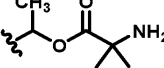

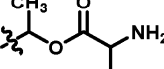

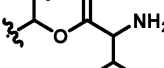
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H


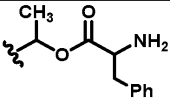

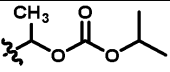

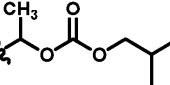







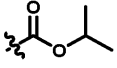

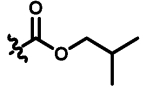
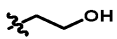
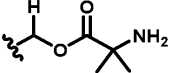

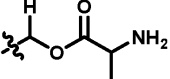

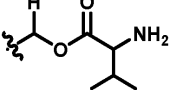

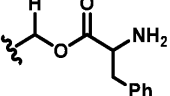
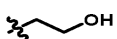
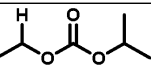
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H

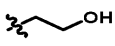
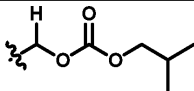
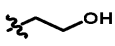
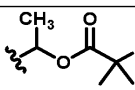

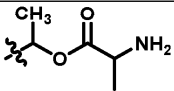
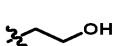
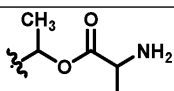
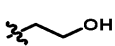
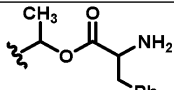
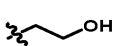
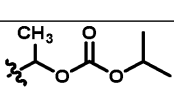
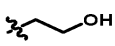
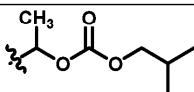



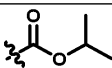
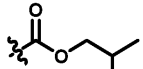
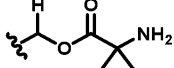
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H

036776

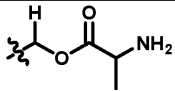
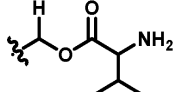
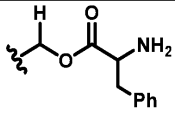
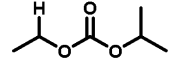
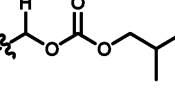
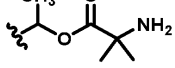
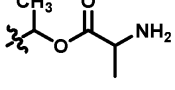
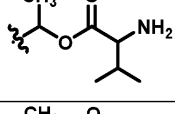
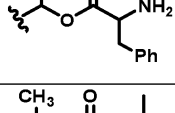
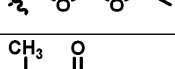
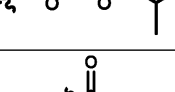
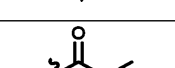

		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H


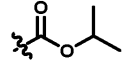
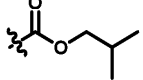
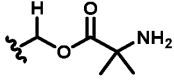
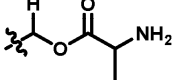
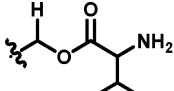
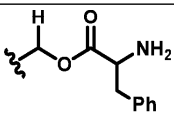
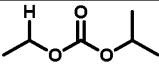
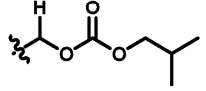
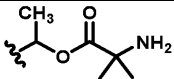
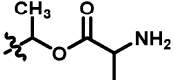
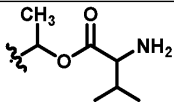
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H

		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H

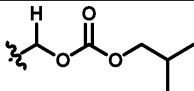
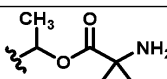
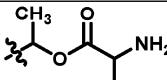
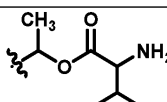
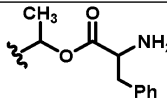
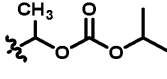
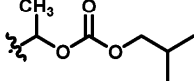



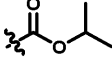
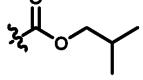
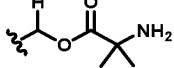
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H

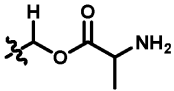
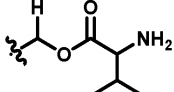
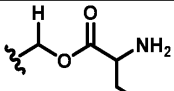
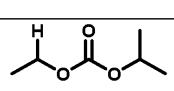
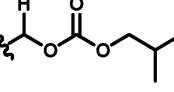
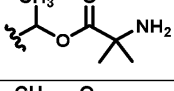
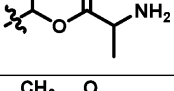
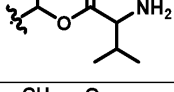
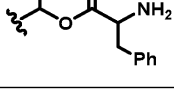
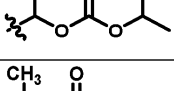
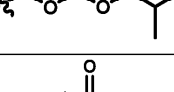
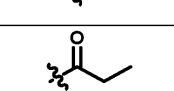


036776


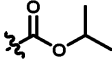
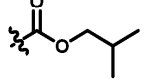
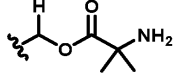
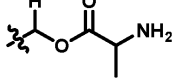
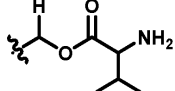
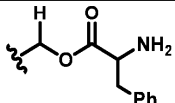
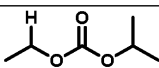
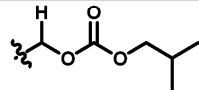
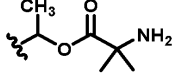
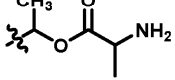
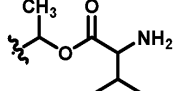
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		H	H

-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H


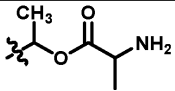

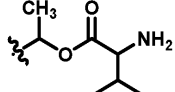

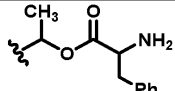

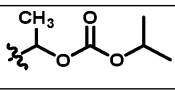

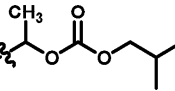



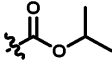
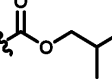
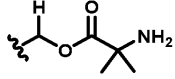
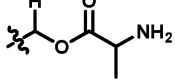
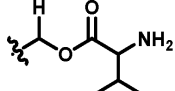
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H

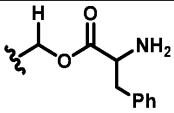
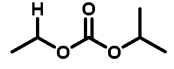
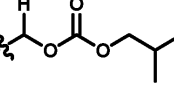
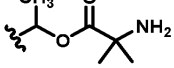
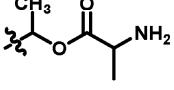
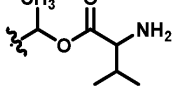
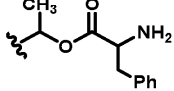
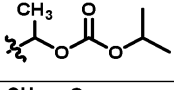
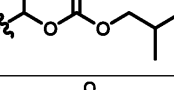
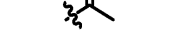
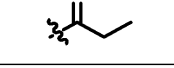
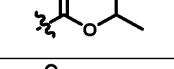
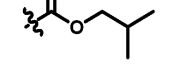
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H

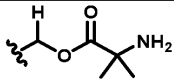
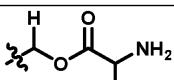
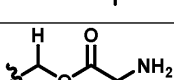
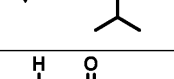
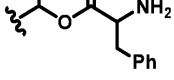
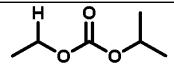
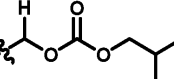
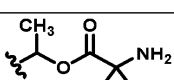
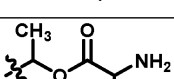
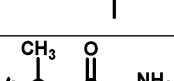
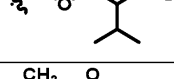
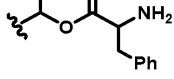
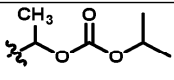
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ C(CH ₃)F ₂		H	H
-CH ₂ C(CH ₃)F ₂		H	H














$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H

$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F

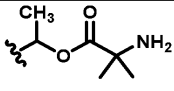
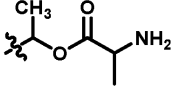
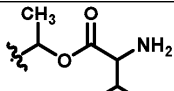
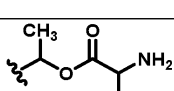
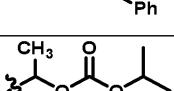
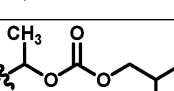
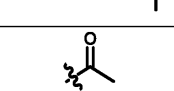
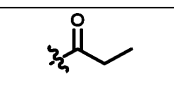
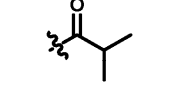
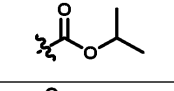
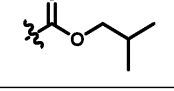
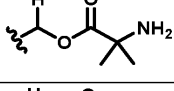
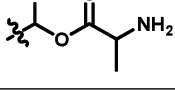
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F

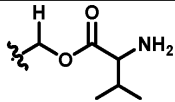
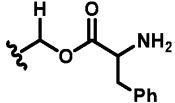
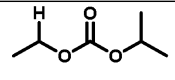
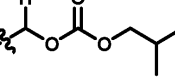
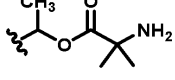
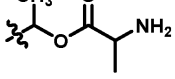
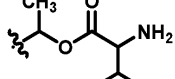
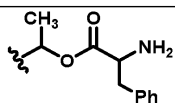
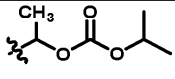
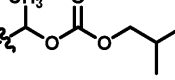






-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F


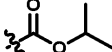

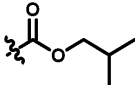

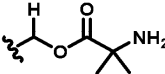

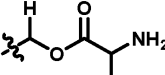

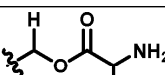

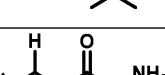

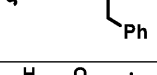

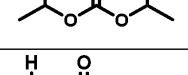

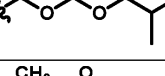

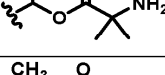

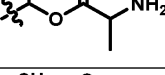

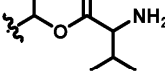

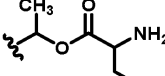
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		F	F

$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F


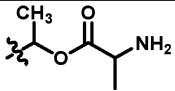

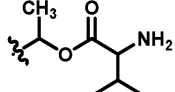

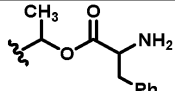

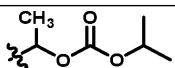

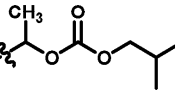
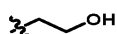

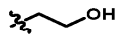

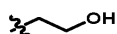



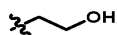
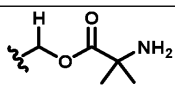
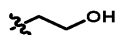
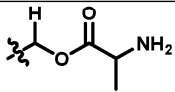

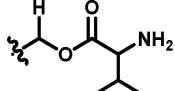
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F


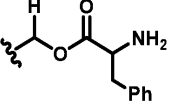

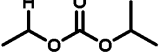
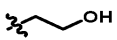
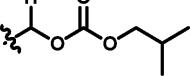

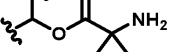
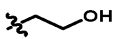
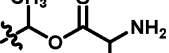
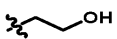
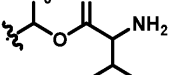
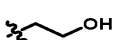
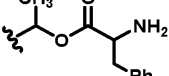

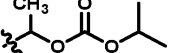

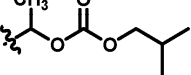



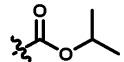
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
		F	F
		F	F
		F	F

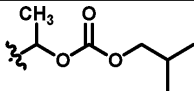



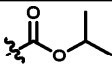
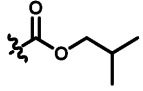
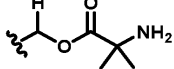
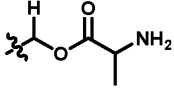
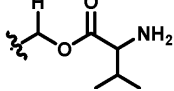
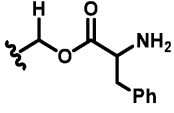
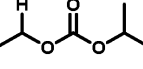
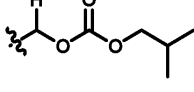
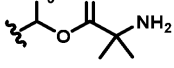
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F

		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F

		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F

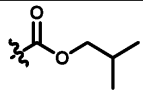
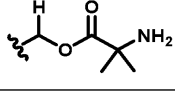
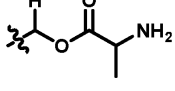
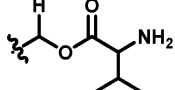
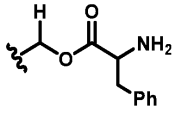
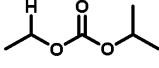
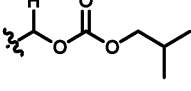
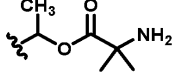
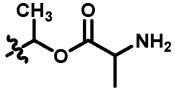
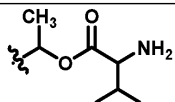
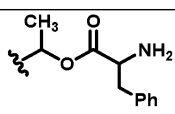
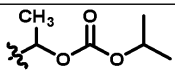
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F

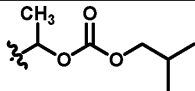



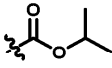
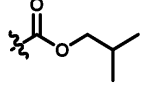
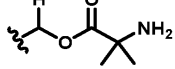
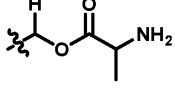
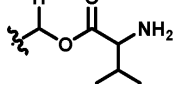
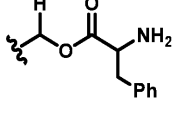
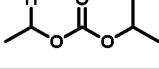
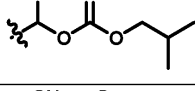
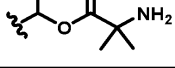
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F

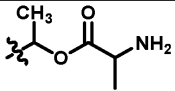
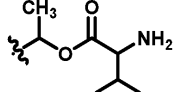
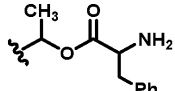
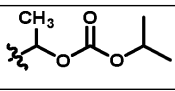
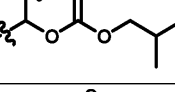









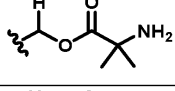

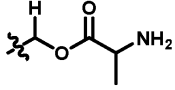

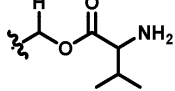

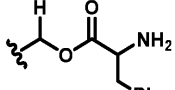
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F


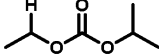

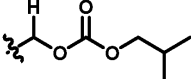

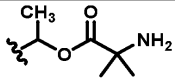

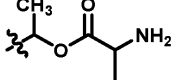

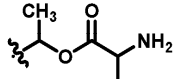

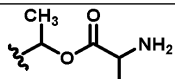

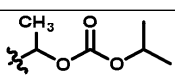

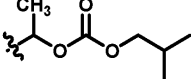



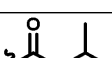
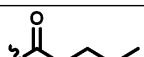
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F

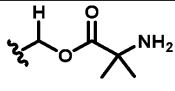
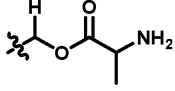
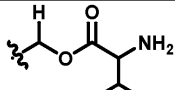
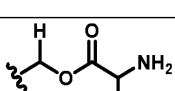
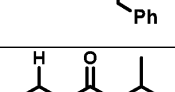
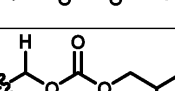
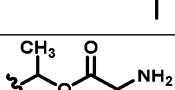
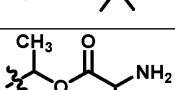
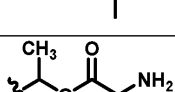
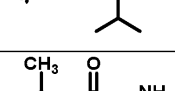
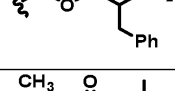
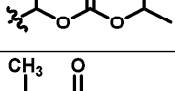
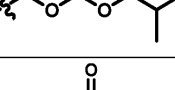
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F














-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F

$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F

$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1

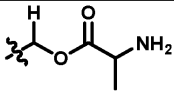
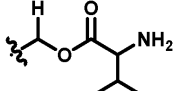
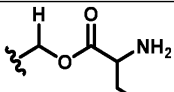
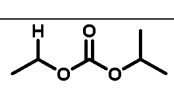
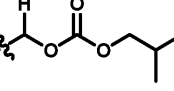
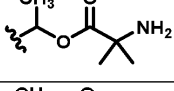
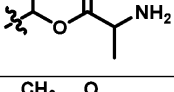
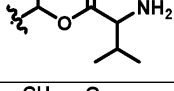
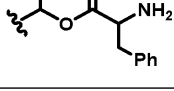
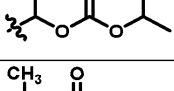
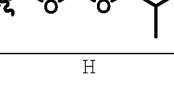
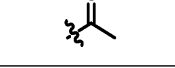
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
















-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1

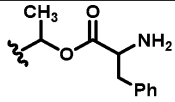
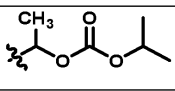
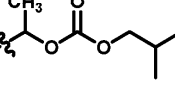









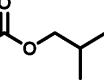

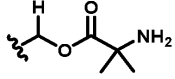

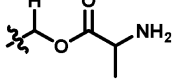

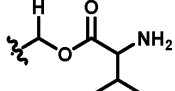

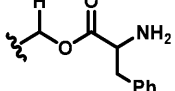

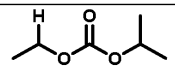
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1


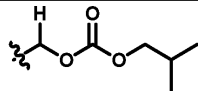

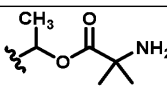

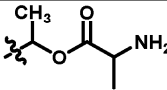

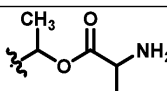

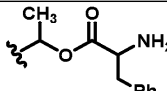

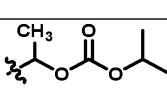

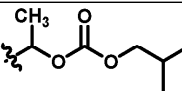
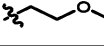


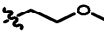

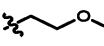

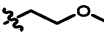
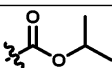
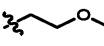
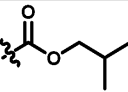
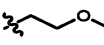
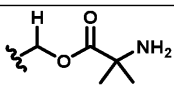
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C1	C1
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		C1	C1
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		C1	C1
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		C1	C1
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		C1	C1
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		C1	C1
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		C1	C1
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		C1	C1
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		C1	C1
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		C1	C1
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		C1	C1
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		C1	C1
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		C1	C1


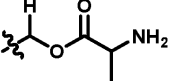

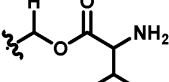

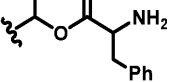

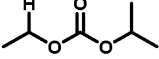

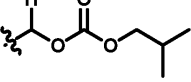

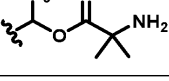

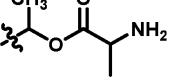

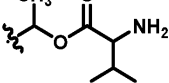

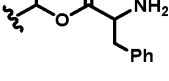

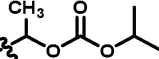

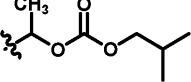



$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		C1	C1

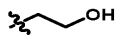

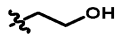


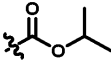

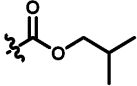
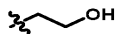
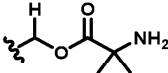
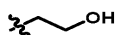
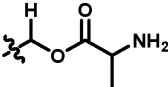

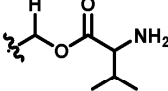
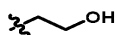
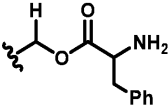

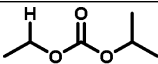
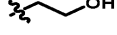
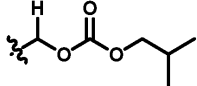

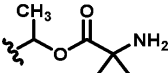
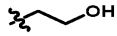
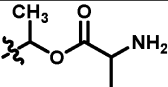
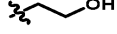
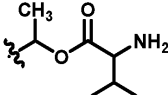
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1

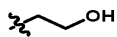
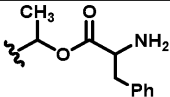
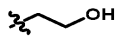
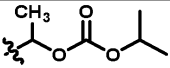
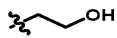
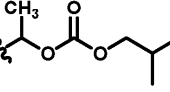



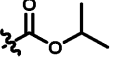
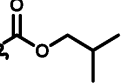
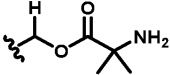
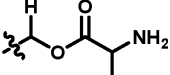
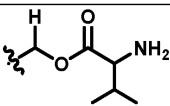
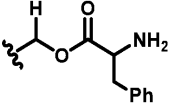
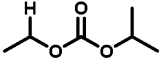
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1

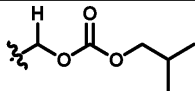
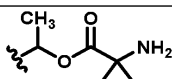
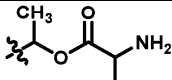
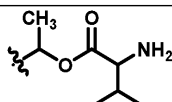
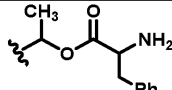
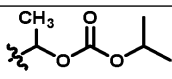
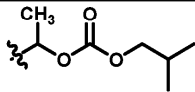



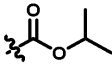
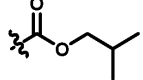
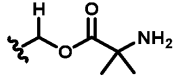
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1

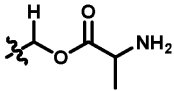
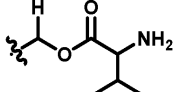
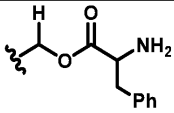
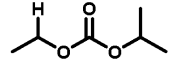
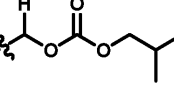
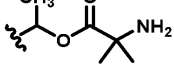
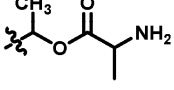
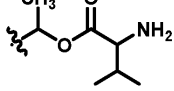
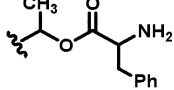
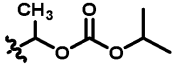
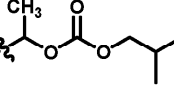
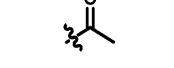
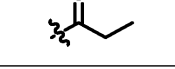
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
	H	C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1


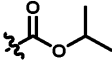
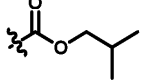
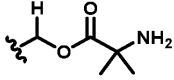
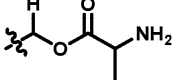
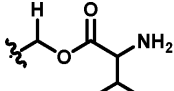
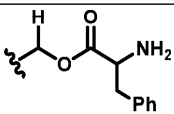
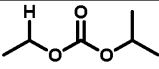
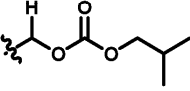
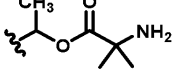
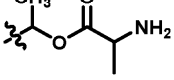
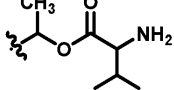
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
	H	C1	C1
		C1	C1

		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1

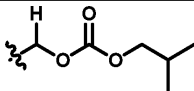
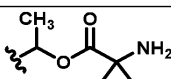
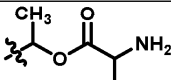
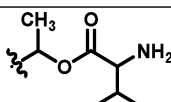
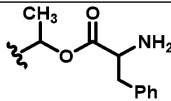
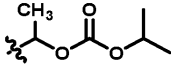
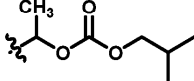



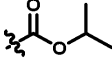
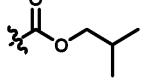
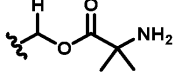
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		C1	C1

$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		C1	C1

-CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1

-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1

-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1

$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1

036776

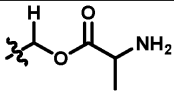
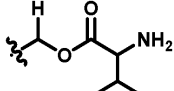
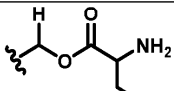
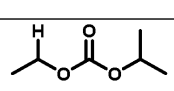
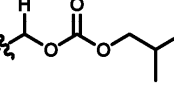
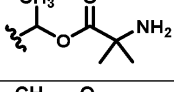
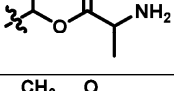
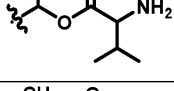
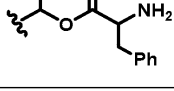
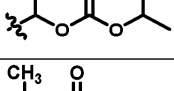
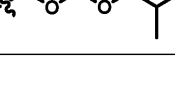
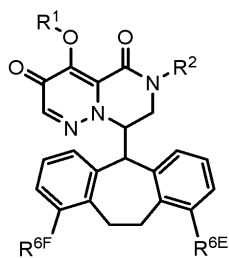







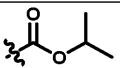

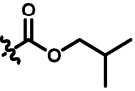

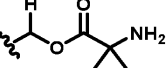

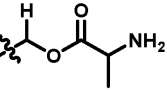

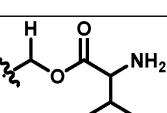

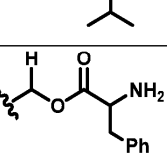

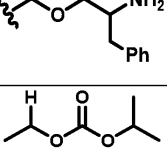

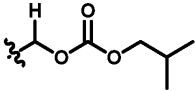

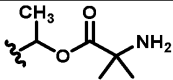

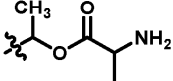

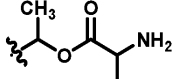

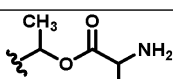

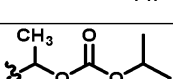

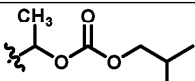


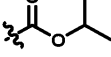
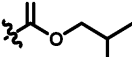
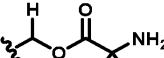
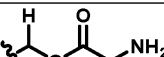
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1

Таблица В

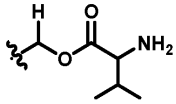
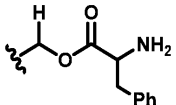
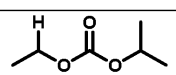
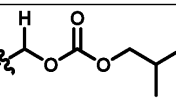
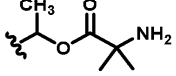
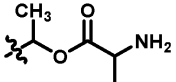
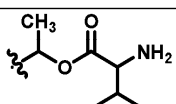
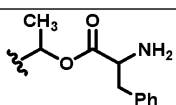
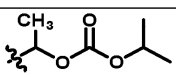
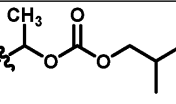





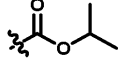
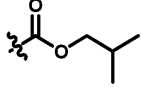
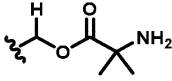
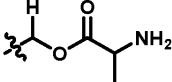
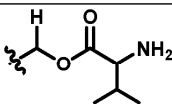
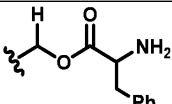
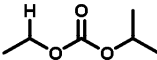
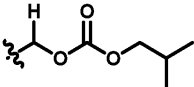
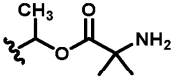
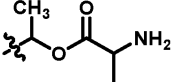
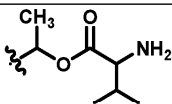
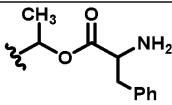
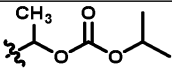
036776

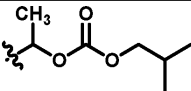



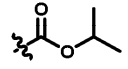
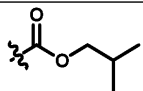
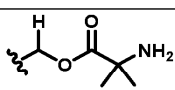
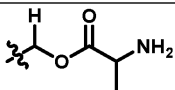
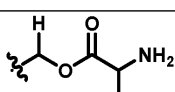
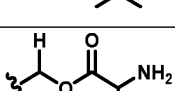
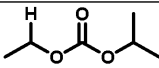
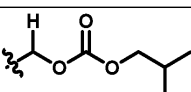
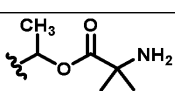
R ²	R ¹	R ^{6E}	R ^{6F}
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H

		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H

036776

-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H

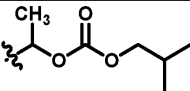








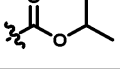

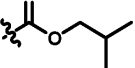

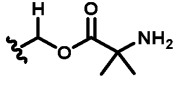

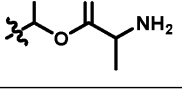

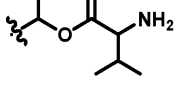

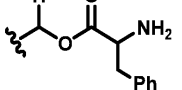

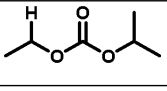

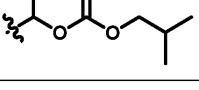
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H


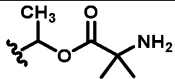

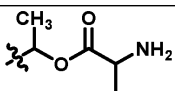

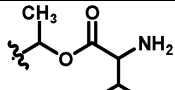

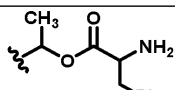

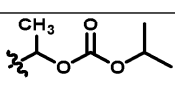

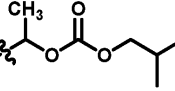








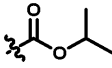

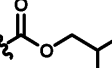

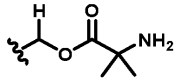
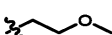
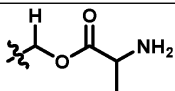
$-\text{CH}_2\text{CH}_3$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H


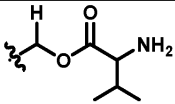
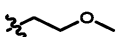
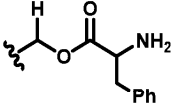

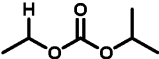

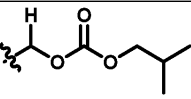

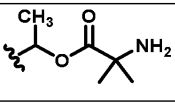

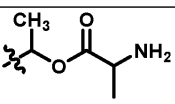

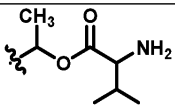
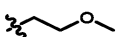
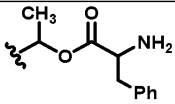

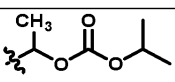
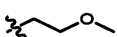
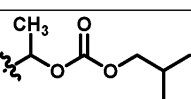





$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		H	H




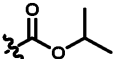

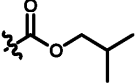

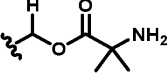

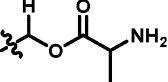

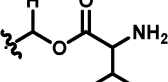
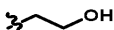
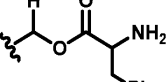

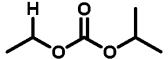

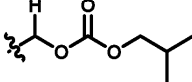

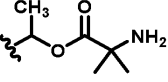
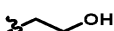
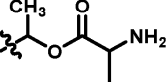

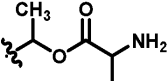
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H

-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H

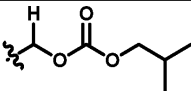
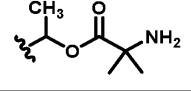
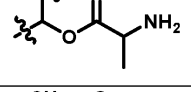
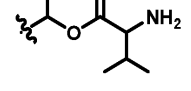
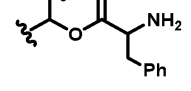
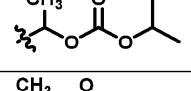
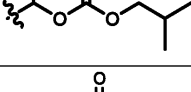
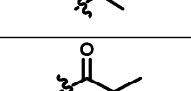
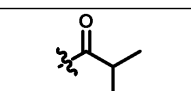
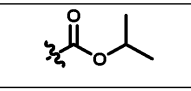
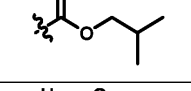
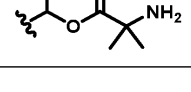

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		H	H
	H	H	H
		II	II
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H

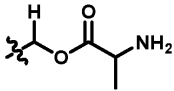
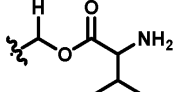
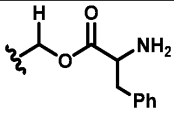
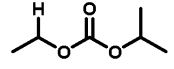
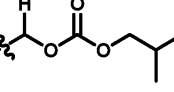
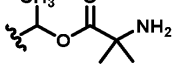
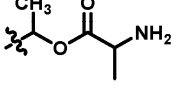
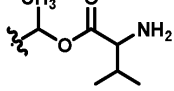
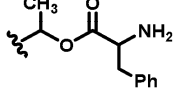
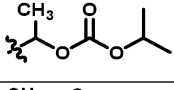
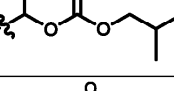
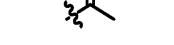
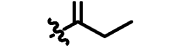
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
	H	H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H













		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
	H	H	H
		H	H
		H	H

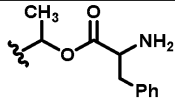
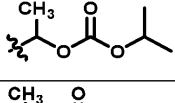
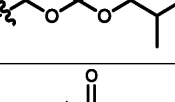
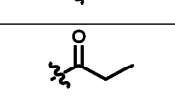
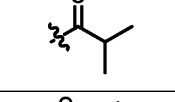
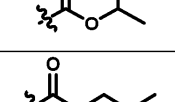
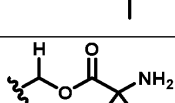
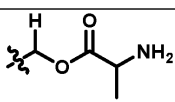
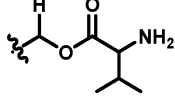
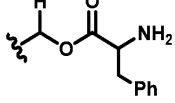
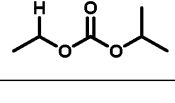


		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H

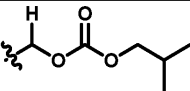
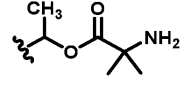
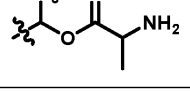
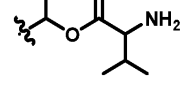
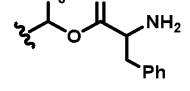
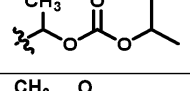
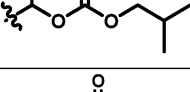
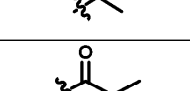
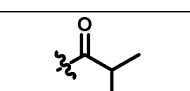
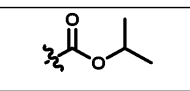
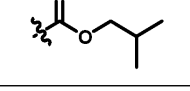
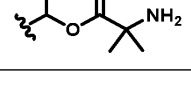
		H	H
		H	H
		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H

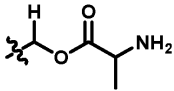
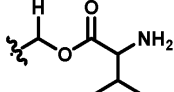
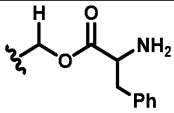
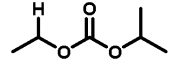
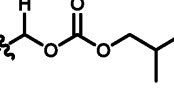
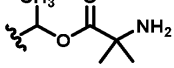
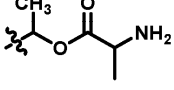
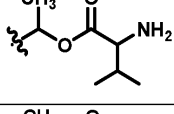
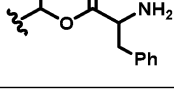
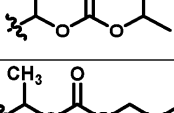




$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		H	H


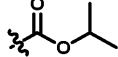

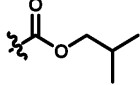

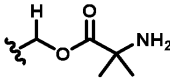

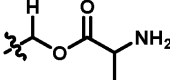

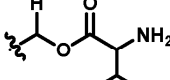

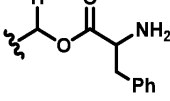

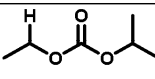

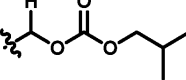

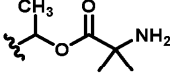

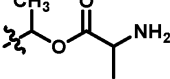

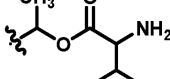

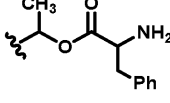

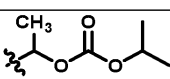
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H


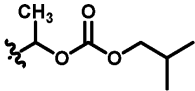



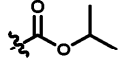
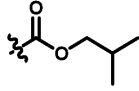
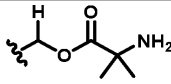
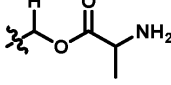
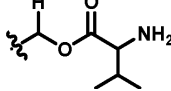
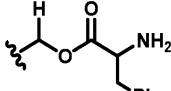
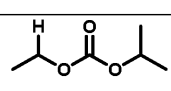
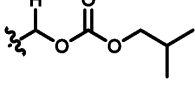
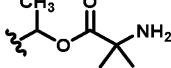
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H

-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H

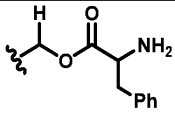
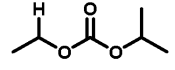
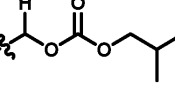
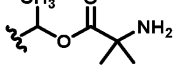
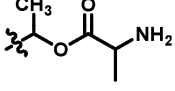
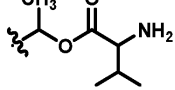
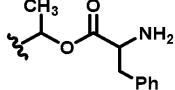
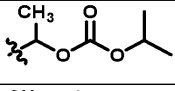
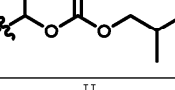
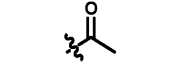
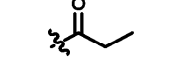
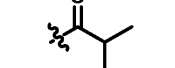
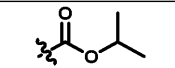
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ C(CH ₃)F ₂		H	H
-CH ₂ C(CH ₃)F ₂		H	H
-CH ₂ C(CH ₃)F ₂		H	H
-CH ₂ C(CH ₃)F ₂		H	H
-CH ₂ C(CH ₃)F ₂		H	H

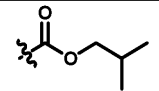
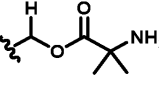
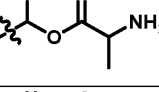
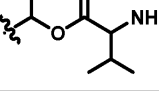
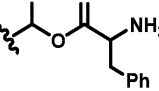
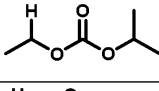
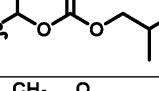
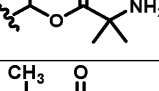
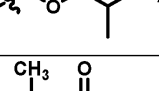
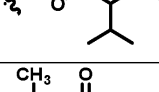
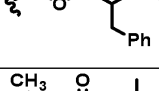
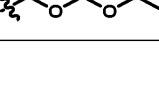
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
		F	F
		F	F

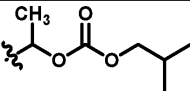



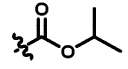
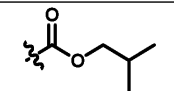
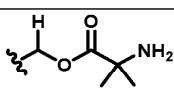
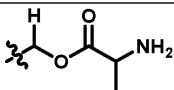
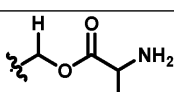
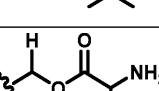
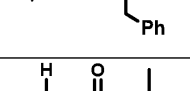
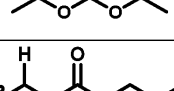
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F

		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F

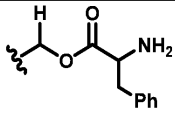
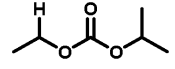
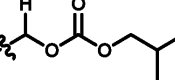
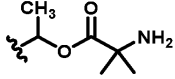
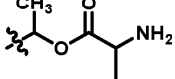
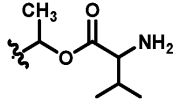
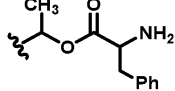
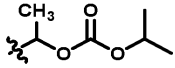
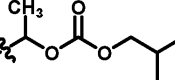







-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃	H	F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F


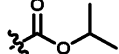

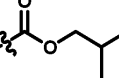

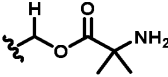

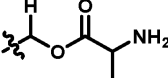

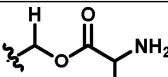

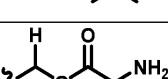

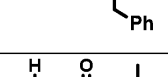

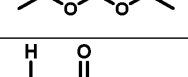

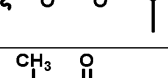

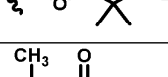

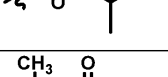

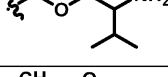

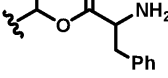
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	F	F
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		F	F
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		F	F
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		F	F
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		F	F

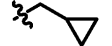
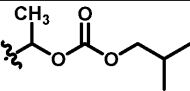
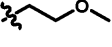
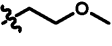

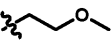

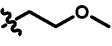

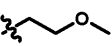
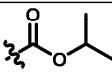
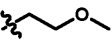
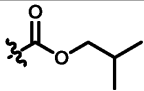
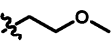
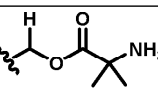
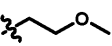
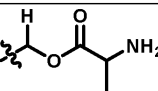
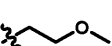
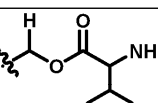
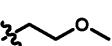
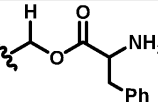
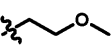
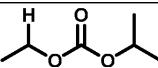
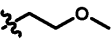
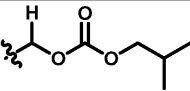
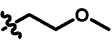
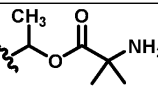
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F

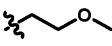
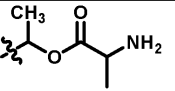
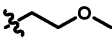
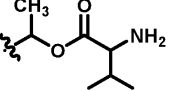
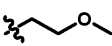
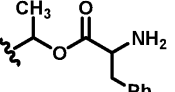
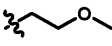
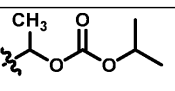

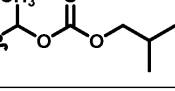
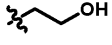




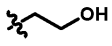

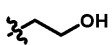
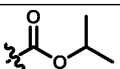

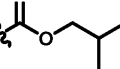
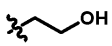
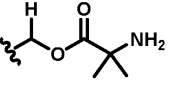
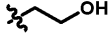
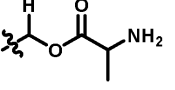
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F


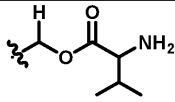

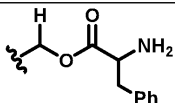

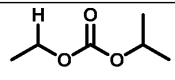

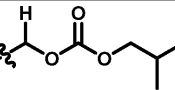

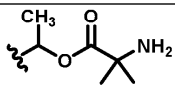

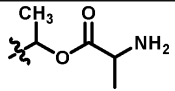
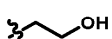
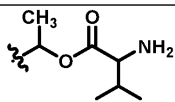

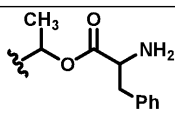
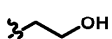
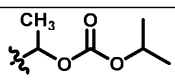

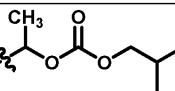



-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F

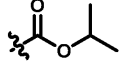
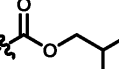
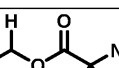
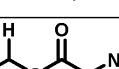
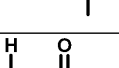
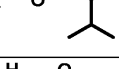
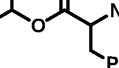
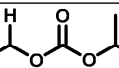
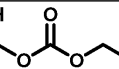
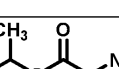
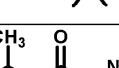
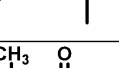
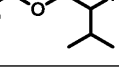
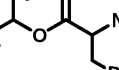
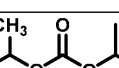
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
	H	F	F
		F	F
		F	F
		F	F

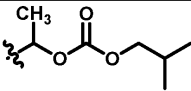



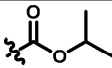
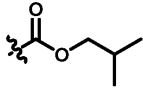
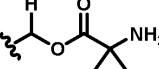
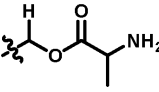
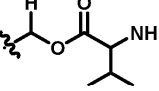
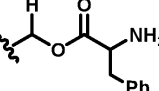
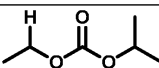
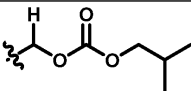
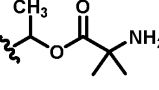
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F

		F	F
	H	F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F

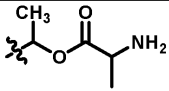
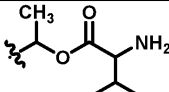
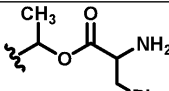
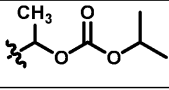
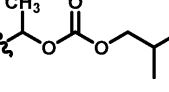
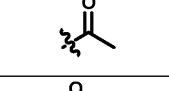
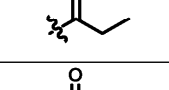
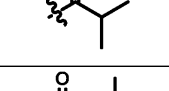
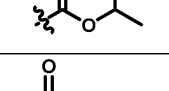
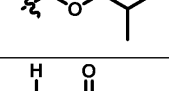
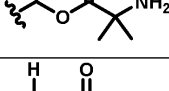
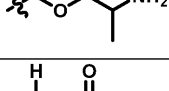
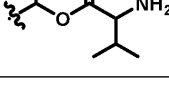
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
	H	F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F

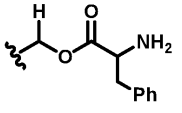
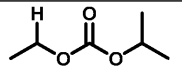
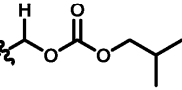
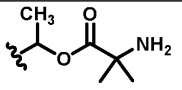
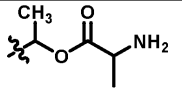
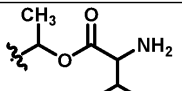
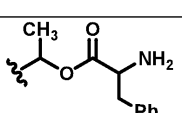
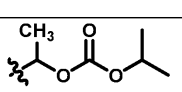
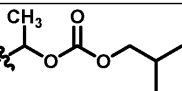
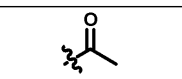
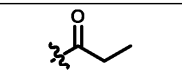
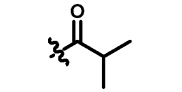
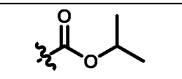
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F

$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F

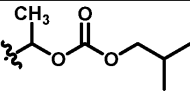



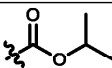
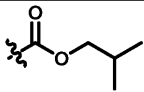
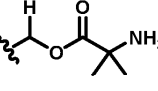
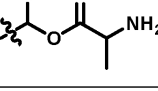
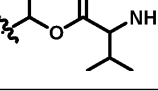
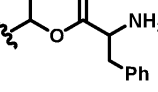
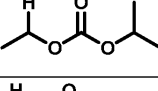
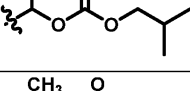
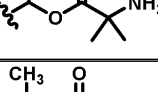
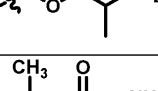
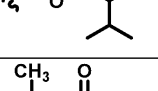
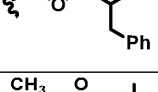
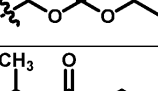
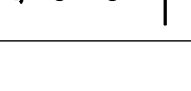
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F

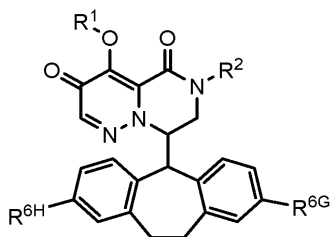
036776

-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		F	F


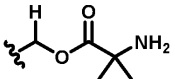

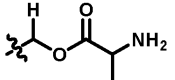

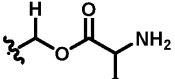

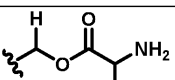

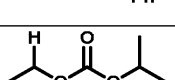

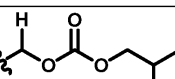

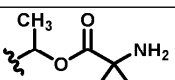

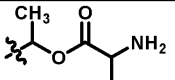

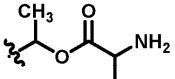

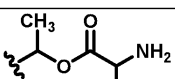

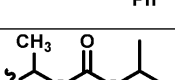

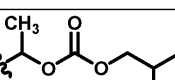

-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F


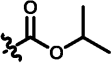
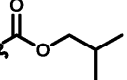
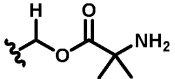
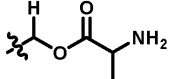
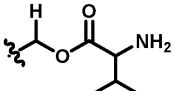
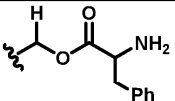
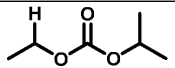
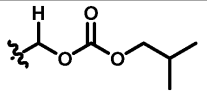
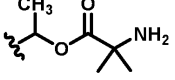
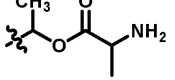
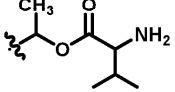
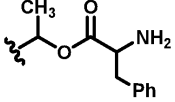
$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F

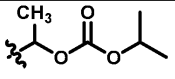
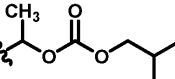
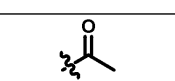
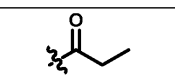
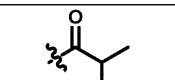
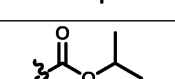
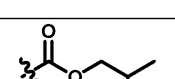
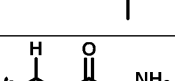
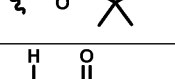
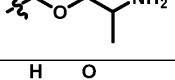
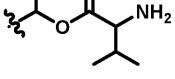
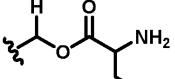
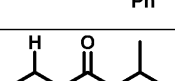
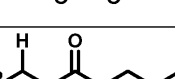


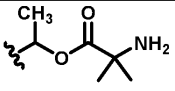
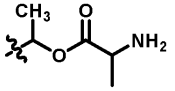
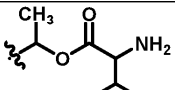
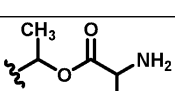
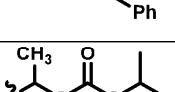
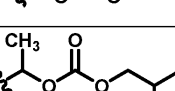
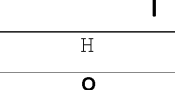
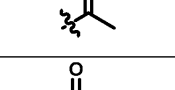
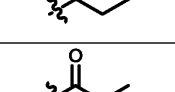
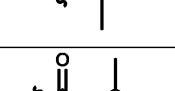
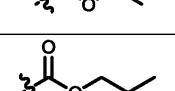
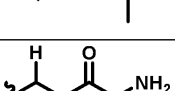
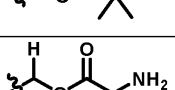
R ²	R ¹	R ^{6G}	R ^{6H}
		Cl	Cl
		Cl	Cl
		Cl	Cl
		Cl	Cl
		Cl	Cl

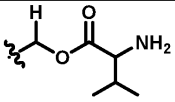
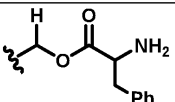
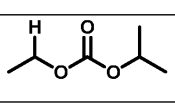
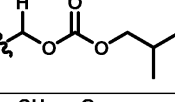
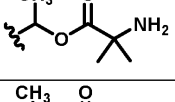
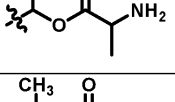
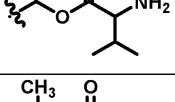
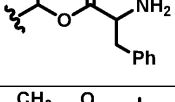
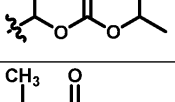
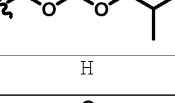


036776













		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
-CH ₃		C1	C1

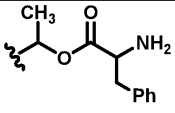
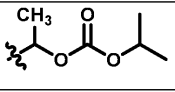
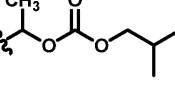



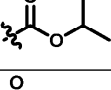
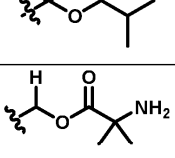
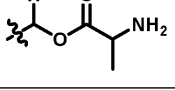
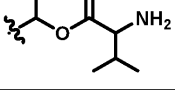
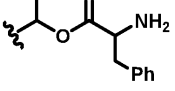
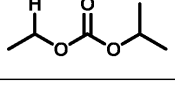
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1

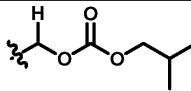
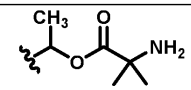
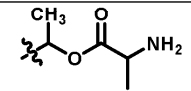
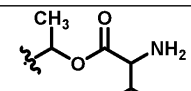
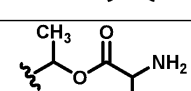
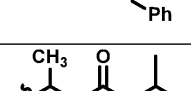
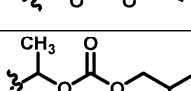











-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1

-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C1	C1
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		C1	C1
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		C1	C1
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		C1	C1
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		C1	C1
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		C1	C1
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		C1	C1
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		C1	C1


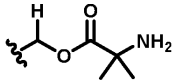

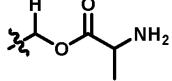

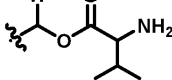

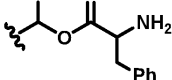

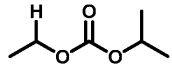

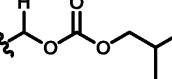

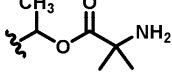

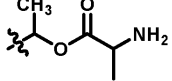

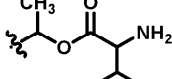

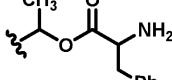

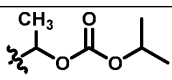

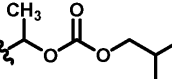

$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		C1	C1








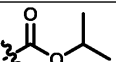

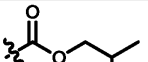

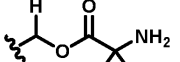
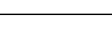
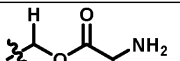

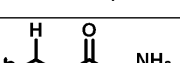

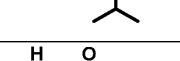

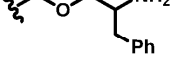

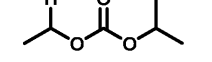

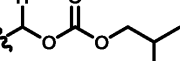

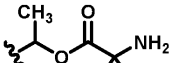
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1


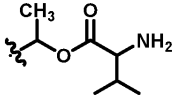

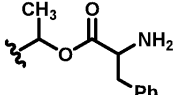

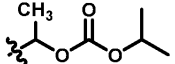

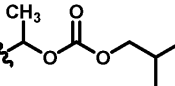








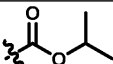

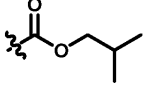

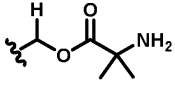

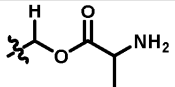
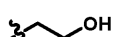
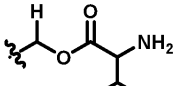
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		C1	C1
	H	C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1

036776

		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
	H	C1	C1

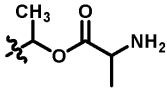
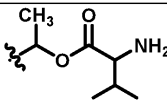
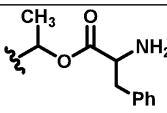
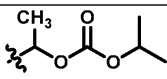
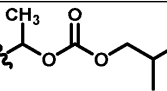
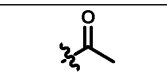
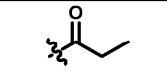
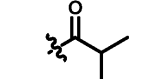
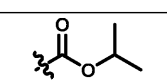
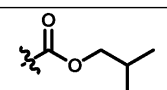
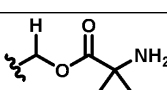
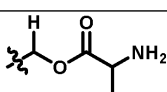
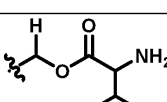
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1

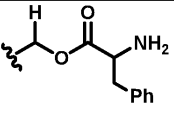
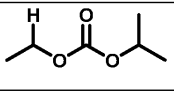
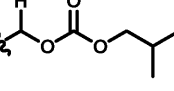
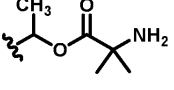
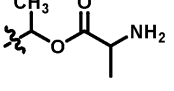
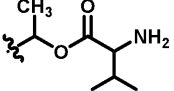
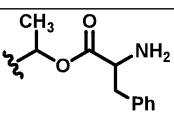
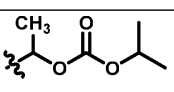
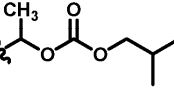
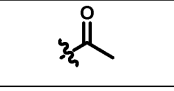
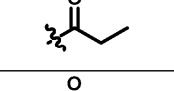
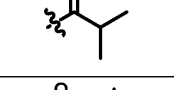
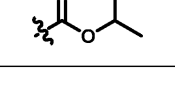

		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
	H	C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1

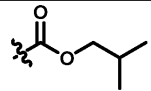
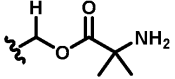
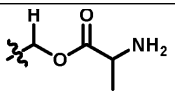
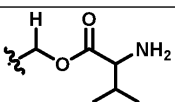
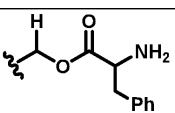
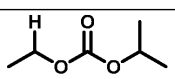
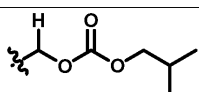
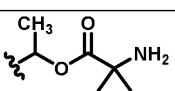
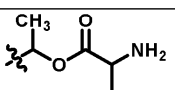
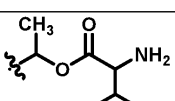
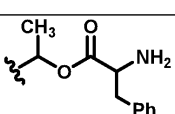
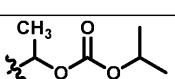
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		C1	C1

-CH ₂ CH=CF ₂		C1	C1
-CH ₂ CH=CF ₂		C1	C1
-CH ₂ CH=CF ₂		C1	C1
-CH ₂ CH=CF ₂		C1	C1
-CH ₂ CH=CF ₂		C1	C1
-CH ₂ CH=CF ₂		C1	C1
-CH ₂ CH=CF ₂		C1	C1
-CH ₂ CH=CF ₂		C1	C1
-CH ₂ CH=CF ₂		C1	C1
-CH ₂ CH=CF ₂		C1	C1
-CH ₂ CH=CF ₂		C1	C1
-CH ₂ CH=CF ₂		C1	C1
-CH ₂ CH=CF ₂		C1	C1

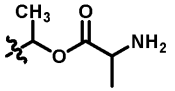
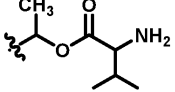
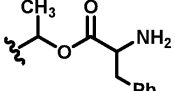
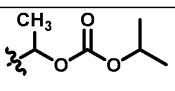
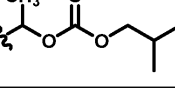





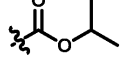

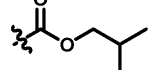

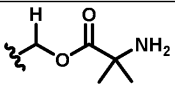

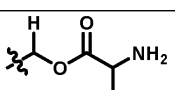

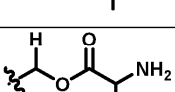

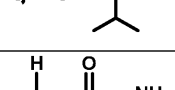
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		C1	C1


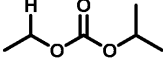

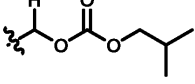

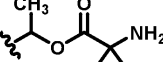

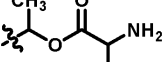

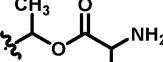

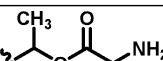

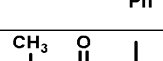

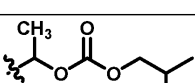



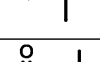
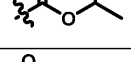
-CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		C1	C1

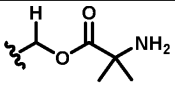
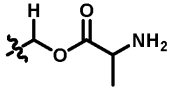
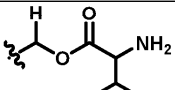
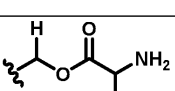
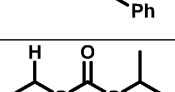
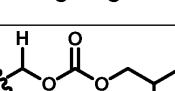
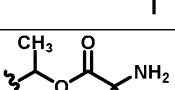
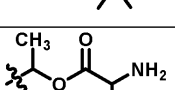
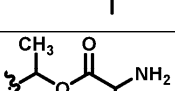
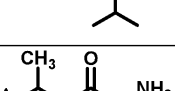
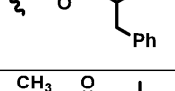
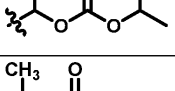
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1




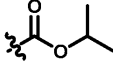
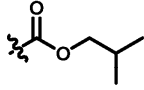
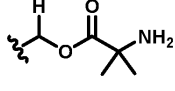
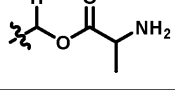
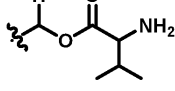
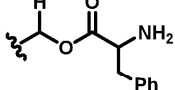
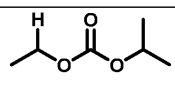
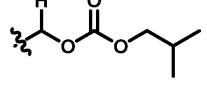
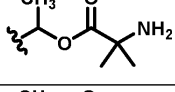
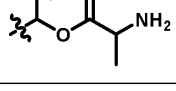
$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1

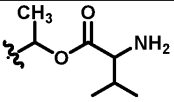
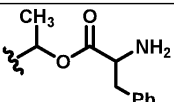
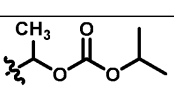
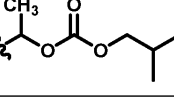



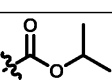
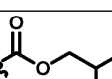
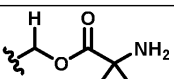
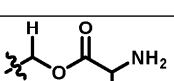
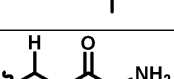
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F

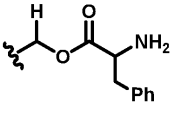
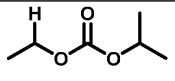
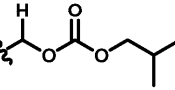
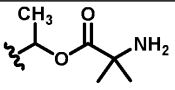
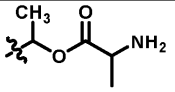
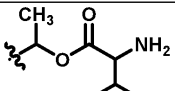
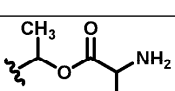
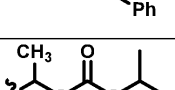
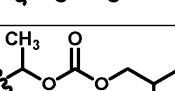




		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F

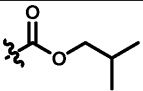
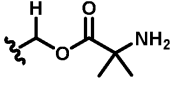
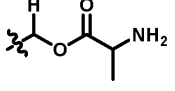
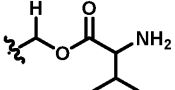
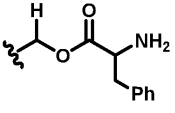
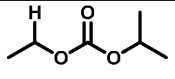
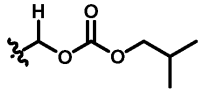
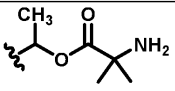
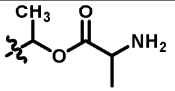
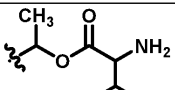
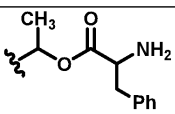
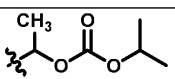
036776

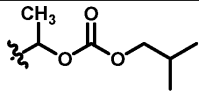



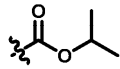
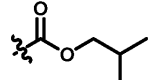
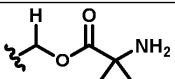
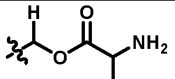
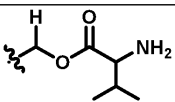
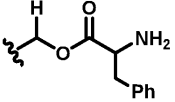
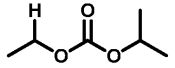
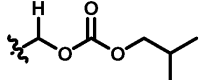
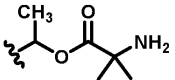
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃	H	F	F

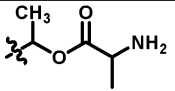
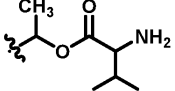
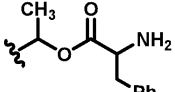
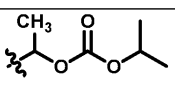
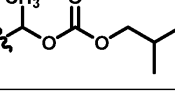








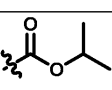

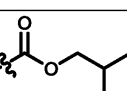

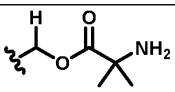

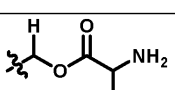
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F

$-\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F


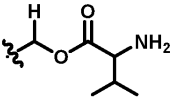

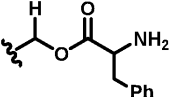

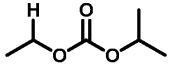

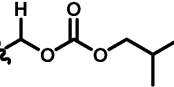

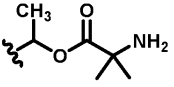

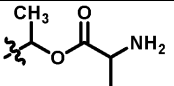

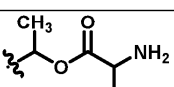

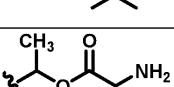

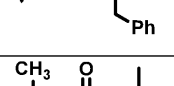

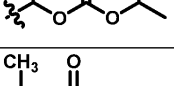
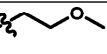
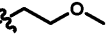

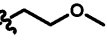

$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F




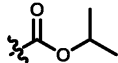

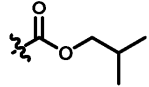

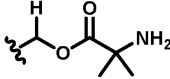

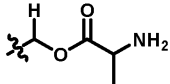

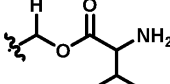

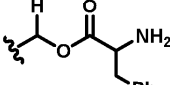

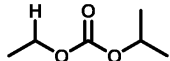

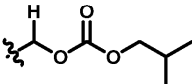

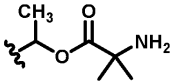

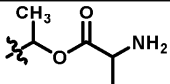
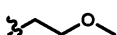
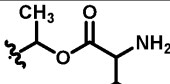
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F


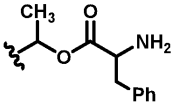

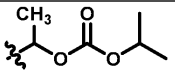

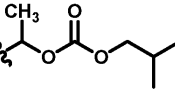








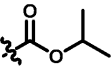

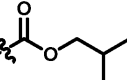

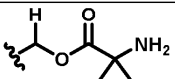

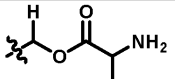

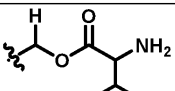

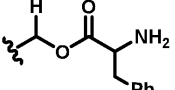
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
	H	F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F

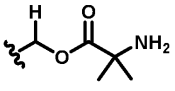
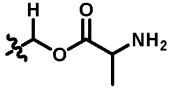
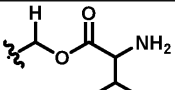
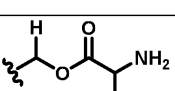
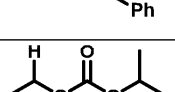
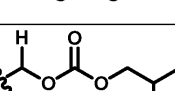
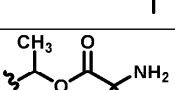
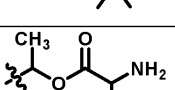
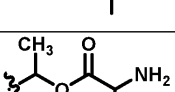
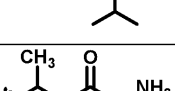
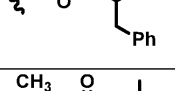
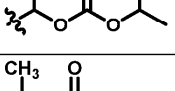
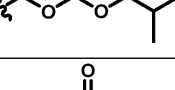
036776





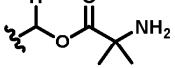
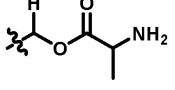
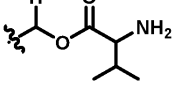
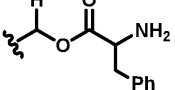
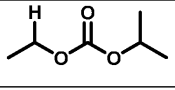
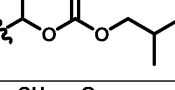
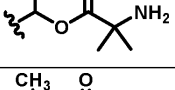
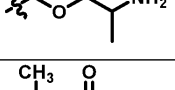
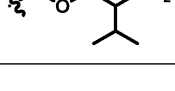

		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
	H	F	F
		F	F
		F	F

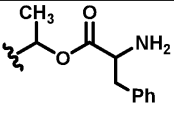
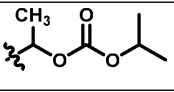
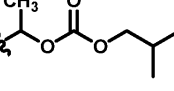
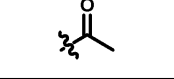
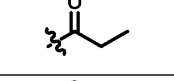
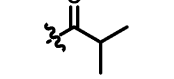
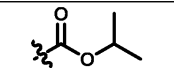
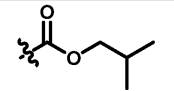
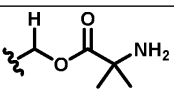
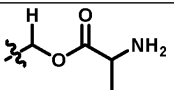
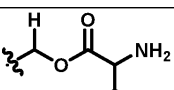
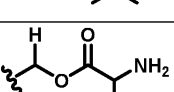
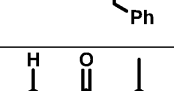
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F

		F	F
		F	F
		F	F
	H	F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F

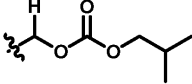
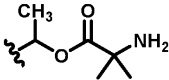
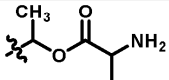
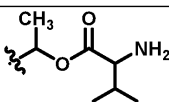
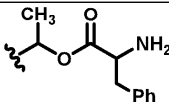
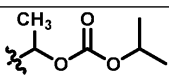
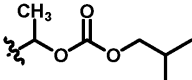



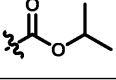
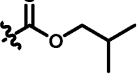
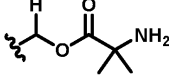
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F

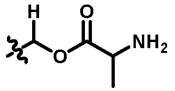
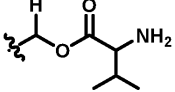
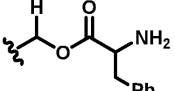
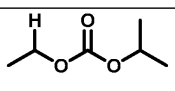
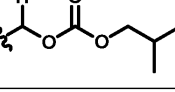
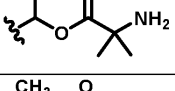
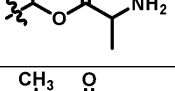
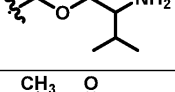
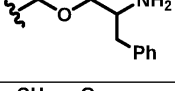
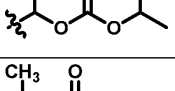
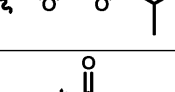
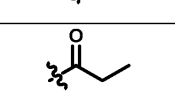

-CH ₂ CH=CF ₂		F	F
-CH ₂ CH=CF ₂		F	F
-CH ₂ CH=CF ₂		F	F
-CH ₂ CH=CF ₂		F	F
-CH ₂ CH=CF ₂		F	F
-CH ₂ CH=CF ₂		F	F
-CH ₂ CH=CF ₂		F	F
-CH ₂ CH=CF ₂		F	F
-CH ₂ CH=CF ₂		F	F
-CH ₂ CH=CF ₂		F	F
-CH ₂ CH=CF ₂		F	F
-CH ₂ CH=CF ₂		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
















-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F'	F'
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F

-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F

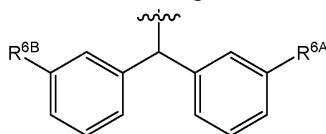
036776

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		F	F

-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ C(CH ₃)F ₂		F	F
-CH ₂ C(CH ₃)F ₂		F	F

$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F

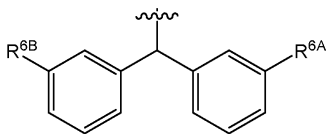
В некоторых вариантах осуществления, если R^4 представляет собой



где R^{6A} и R^{6B} каждый представляют собой водород, а R^2 представляет собой водород, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2-$ (C_3 -циклопропил), тетрагидро-2Н-пиран, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ или $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$; R^1 не может представлять собой водород, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_{5-6}-$

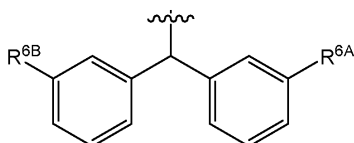
циклоалкил), $-C(=O)$ -(тетрагидро-2H-пиран), $-C(=O)-O-CH(CH_3)_2$, $-C(=O)-O-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2-O-C(=O)CH(CH_3)(NH_2)$, $-CH_2-O-C(=O)CH(CH(CH_3)_2)(NH_2)$ или $-CH_2-O-C(=O)C((CH_3)_2)(NH_2)$.

В некоторых вариантах осуществления, если R^4 представляет собой



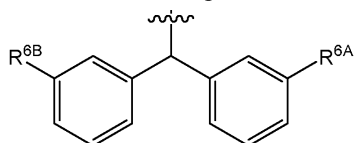
где R^{6A} и R^{6B} каждый представляют собой фтор, а R^2 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2-(C_3\text{-циклопропил})$, незамещенный бензил, $-CH_2CH_2OH$ или $-CH_2CH_2OCH_3$; R^1 не может представлять собой водород, $-CH_2CH_3$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)CH(CH_3)_2$, $-CH_2-O-C(=O)-O$ -(фенил, замещенный метилом и нитро), $-CH_2-O-C(=O)-NH-CH_2CH_2$ -(морфолин), $-CH_2-O-C(=O)CH(CH(CH_3)_2)(NH_2)$ или $-CH_2-O-C(=O)NH(CH_3)$.

В некоторых вариантах осуществления, если R^4 представляет собой



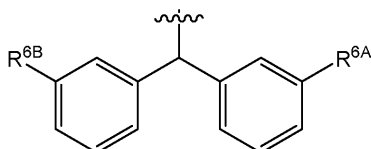
где R^{6A} и R^{6B} каждый представляют собой фтор, а R^2 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2-(C_3\text{-циклопропил})$, незамещенный бензил, $-CH_2CH_2OH$ или $-CH_2CH_2OCH_3$; R^1 не может представлять собой $-CH_2-O-C(=O)-O$ -(необязательно замещенный фенил) или $-CH_2-O-C(=O)-NH-CH_2CH_2$ -(необязательно замещенный гетероцикл).

В некоторых вариантах осуществления, если R^4 представляет собой



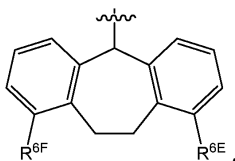
где R^{6A} и R^{6B} каждый представляют собой хлор, а R^2 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2-(C_3\text{-циклопропил})$, $-CH_2CH_2OH$ или $-CH_2CH_2OCH_3$; R^1 не может представлять собой водород или $-C(=O)CH(CH_3)_2$.

В некоторых вариантах осуществления, если R^4 представляет собой



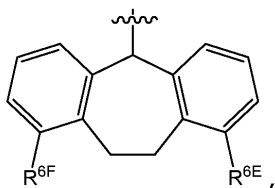
где R^{6A} и R^{6B} представляет собой незамещенный C_{1-4} алкил (например, один из R^{6A} и R^{6B} представляет собой метил); R^1 не может представлять собой водород.

В некоторых вариантах осуществления, если R^4 представляет собой



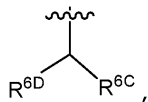
где R^{6E} и R^{6F} каждый представляют собой водород, а R^2 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2-(C_3\text{-циклопропил})$, незамещенный бензил, $-CH(CH_3)CF_3$, $-CH_2CH_2OH$ или $-CH_2CH_2OCH_3$; R^1 не может представлять собой водород или $-C(=O)CH(CH_3)_2$.

В некоторых вариантах осуществления, если R^4 представляет собой



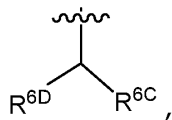
где R^{6E} и R^{6F} каждый представляют собой фтор, а R^2 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2-(C_3\text{-циклопропил})$, $-CH_2CH_2OH$ или $-CH_2CH_2OCH_3$; R^1 не может представлять собой водород или $C(=O)CH(CH_3)_2$.

В некоторых вариантах осуществления, если R^4 представляет собой



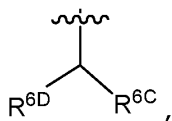
где R^{6C} представляет собой пиразолил, а R^{6D} представляет собой незамещенный фенил, R^{6C} представляет собой дизамещенный пиразолил.

В некоторых вариантах осуществления, если R^4 представляет собой



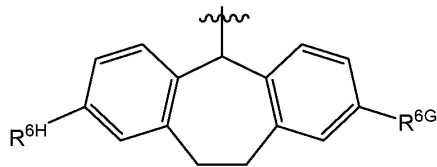
где R^{6C} представляет собой необязательно замещенный имидазолил или необязательно замещенный пиридилил, R^{6D} не представляет собой незамещенный фенил.

В некоторых вариантах осуществления, если R^4 представляет собой



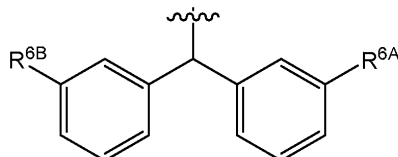
где R^{6C} представляет собой необязательно замещенный имидазолил или необязательно замещенный пиридилил, R^{6D} не представляет собой необязательно замещенный фенил.

В некоторых вариантах осуществления, если R^4 представляет собой

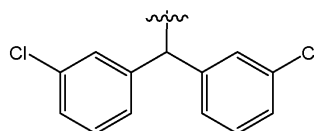
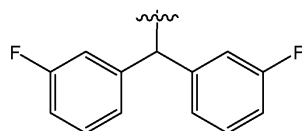
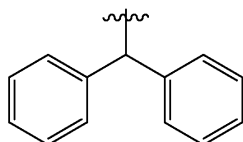


где R^{6G} и R^{6H} каждый представляют собой фтор или хлор, а R^2 представляет собой $-CH_3$, R^1 не представляет собой водород.

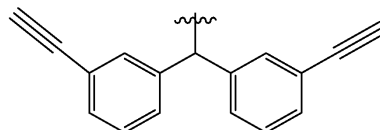
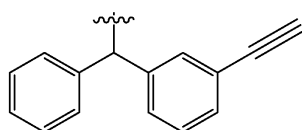
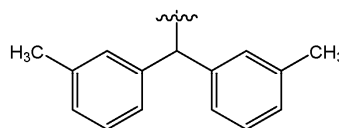
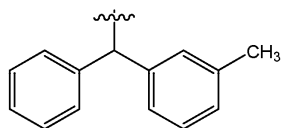
В некоторых вариантах осуществления R^4 не может быть



Например, R^4 не может представлять собой один или более из следующих элементов:

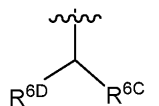


или



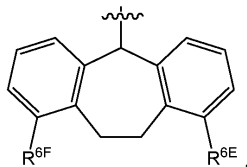
или

В некоторых вариантах осуществления R^4 не может быть

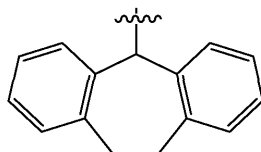


В некоторых вариантах осуществления R^{6C} и/или R^{6D} не могут представлять собой незамещенный пиразолил или монозамещенный пиразолил.

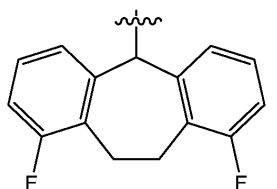
В некоторых вариантах осуществления R^4 не может быть



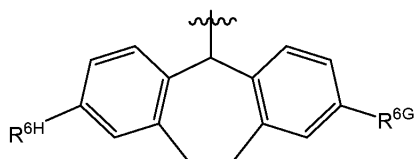
Например, R^4 не может представлять собой один или более из следующих элементов:



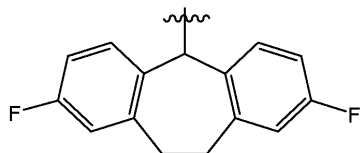
или



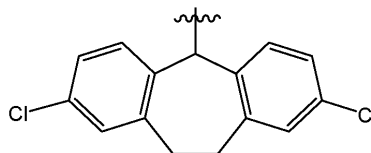
В некоторых вариантах осуществления R^4 не может быть



Например, R^4 не может представлять собой один или более из следующих элементов:



или

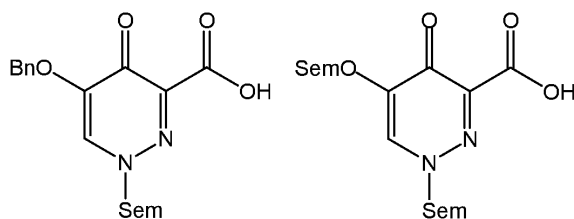


В некоторых вариантах осуществления R^1 не может представлять собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль не может представлять собой соединение из публикации США № 2015/0072982, поданной 10 сентября 2014 г., и/или соединение из заявки РСТ № РСТ/US 2014/055012, поданной 10 сентября 2014 г.

Синтез.

Соединения по формуле (I) и соединения, описанные здесь, могут быть получены различными способами. Общие способы синтеза соединений по формуле (I) и некоторых примеров исходных материалов, используемых для синтеза соединений по формуле (I), показаны и описаны в данном документе. Способы, показанные и описанные здесь, являются только иллюстративными, не предназначены для ограничения объема формулы изобретения каким-либо образом и не должны интерпретироваться в ограничивающем качестве. Специалисты в данной области техники смогут распознать модификации раскрытых синтезов и разработать альтернативные способы на основе данных, раскрытых в данном документе; все подобные модификации и альтернативные способы считаются входящими в объем формулы изобретения.

Соединения по формуле (I) можно получить, начиная с различных защищенных промежуточных соединений, включая два, приведенных ниже.



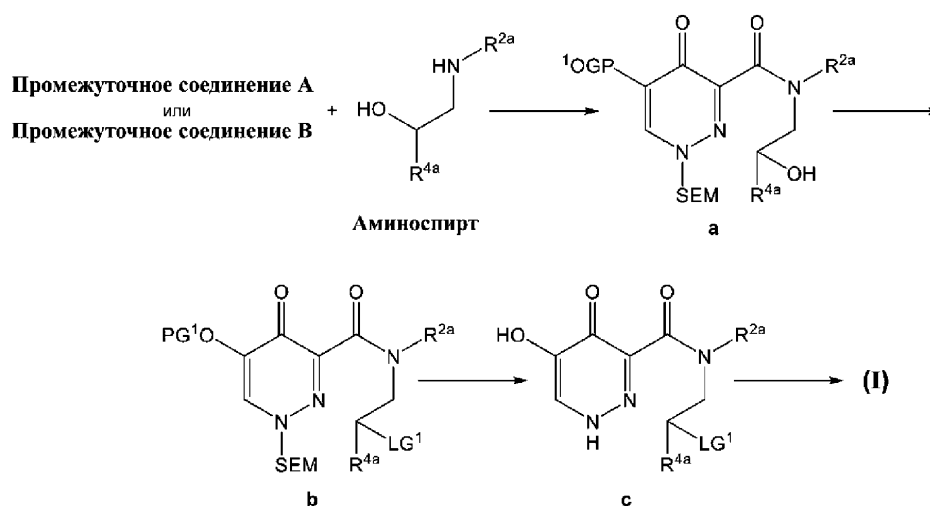
Промежуточное соединение А Промежуточное соединение В

Bn=бензил.

SEM=[2-(триметилсилил)этокси]метил.

Способы образования соединения по формуле (I), начиная с промежуточного соединения и аминокспирта, приведенные в данном документе как промежуточное соединение А и промежуточное соединение В, показаны на схемах 1, 2, 3, 4, 5 и 6. На схемах 1, 2 и 3 R^{2a} и R^{4a} могут быть такими же, как R^2 и R^4 , как описано в данном документе для формулы (I), PG^1 может быть бензилом или SEM-группой, а LG^1 может быть замещаемой группой. На схемах 1, 2, 3, 4, 5 и 6 R^{3a} , R^{3b} и R^5 не показаны, но могут присутствовать.

Схема 1



Как показано на схеме 1, промежуточное соединение А или промежуточное соединение В может быть сопряжено с 1,2-аминоспиртом. Примеры подходящих реакционных условий для сопряжения вышеуказанного промежуточного соединения с 1,2-аминоспиртом включают, без ограничений, карбодиимид (например, N,N' -дициклогексилкарбодиимид (DCC), N,N' -диизопропилкарбодиимид (DIC) или 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDCI)); O -(7-азабензотриазол-1-ил)- N,N,N',N' -тетраметилурионий гексафторфосфат (НАТУ), O -бензотриазол- N,N,N',N' -тетраметилурионий гексафторфосфат (НВТУ) или O -(бензотриазол-1-ил)- N,N,N',N' -тетраметилурионий тетрафторборат (ТВТУ) в присутствии аминного основания (такого как N,N -диизопропилэтиламин (ДИПЭА) или триэтиламин (ТЭА)) в ДМФ; и пропилфосфоновый ангидрид (ТЗР) в присутствии аминного основания (такого как описанные в данном документе).

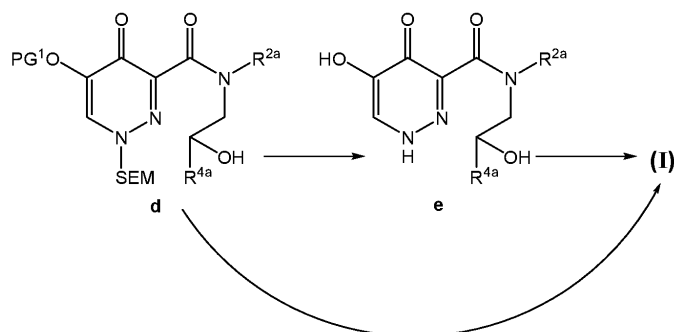
Водород незащищенного вторичного спирта соединения может быть замещен, чтобы получить подходящий компонент для замещаемой группы, LG^1 . Подходящие замещаемые группы известны специалистам в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления замещаемая группа может включать I, Br, Cl, мезильный компонент, тозилый компонент и/или трифторацетильный компонент.

Группы PG^1 и SEM, присоединенные к азоту соединения b, можно удалить, используя способы, известные специалистам в данной области техники. Например, бензильную группу можно удалять посредством гидронолиза. Гидронолиз можно осуществлять, используя различные способы, такие как применение Pd или Pt катализатора (например, Pd/C или PtO₂) в комбинации с источником водорода (например, H₂ или форминовой кислоты), сильной кислоты, окисление до бензоата и последующий гидролиз в основных условиях и применение 2,3-дихлор-5,6-дициано-*p*-бензохинона (DDQ). SEM-группу(ы) можно удалять, используя концентрированный HF, тетра-*n*-бутиламмонийфторид (TBAF), цезия фторид, тетрафторборат лития, трифторуксусную кислоту (ТФУ) или пиридиний *p*-толуолсульфонат в этаноле при температуре флегмы.

Компонент замещаемой группы, LG^1 , может быть замещен, а соединение может подвергаться циклизации с применением кислоты или основания для образования соединения по формуле (I). Подходящие кислоты и основания известны специалистам в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления основание может представлять собой карбонат калия. Дополнительные основания включают карбонат натрия, карбонат кальция, карбонат цезия, бикарбонат натрия, бикарбонат калия, карбо-

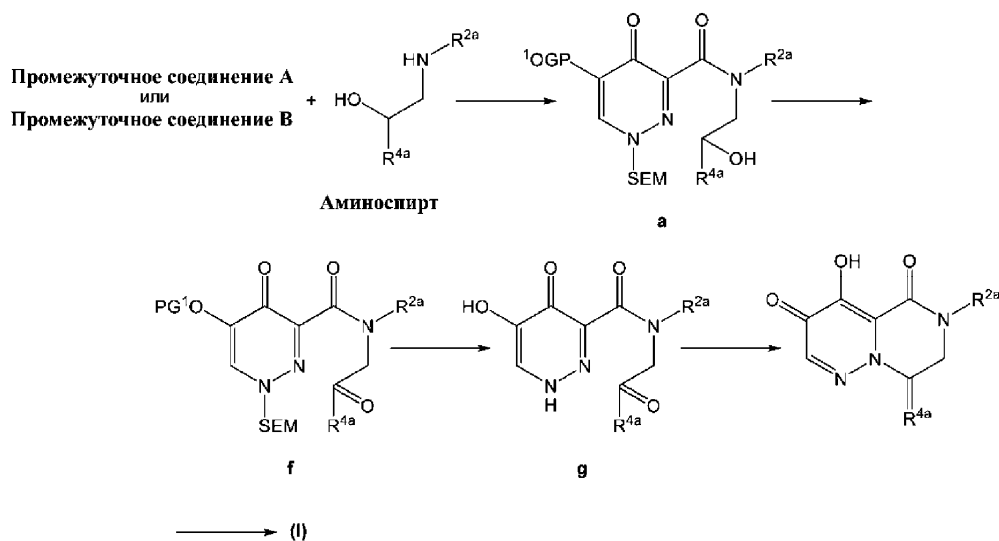
нат кальция, карбонат цезия, триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридина, пиридин, KOH и NaOH. Подходящие кислоты включают сульфоновые кислоты (например, метансульфоновую кислоту и п-толуолсульфоновую кислоту), трифторуксусную кислоту (ТФУ) и HCl. В некоторых случаях реагент(ы), используемые для удаления групп PG¹ и SEM, например фторид цезия и тетра-н-бутиламмонийфторид (TBAF), могут впоследствии стимулировать циклизацию соединения по формуле (I).

Схема 2



Как показано на схеме 2, группы PG¹ и SEM, присоединенные к азоту, могут быть удалены из соединения d с помощью одного или более описанных в данном документе способов. Соединение по формуле (I) можно затем получить посредством циклизации с замыканием кольца Митцунобу. Циклизацию с замыканием кольца Митцунобу можно осуществлять, используя фосфиновый реагент (например, трифенилфосфин, триалкилфосфин, триарилфосфин или трифенилфосфин на подложке из полимера) в комбинации с азодикарбоксилатом, таким как диэтилазодикарбоксилат (ДЭАД) или диизопропилазодикарбоксилат (DIAD). В альтернативном варианте группы PG¹ и SEM можно удалять и проводить замыкание кольца для образования соединения по формуле (I) на одном этапе, используя подходящую кислоту, например трифторуксусную кислоту, при повышенной температуре.

Схема 3

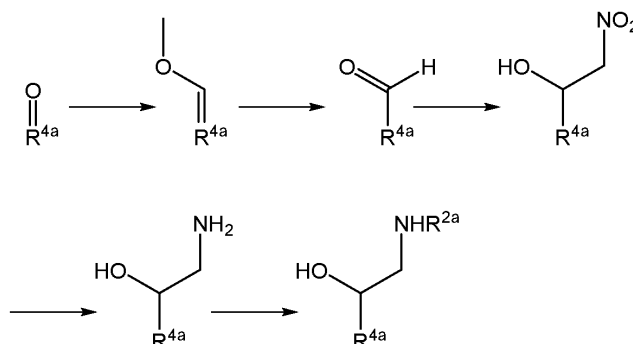


Согласно схеме 3 соединение может быть образовано, как описано в данном документе. Вторичный спирт можно окислить до кетона с использованием реагента(ов) и условий, известных специалистам в данной области техники. Примеры подходящих окислительных реагентов и условий включают, без ограничений, перйодинан Десса-Мартина, IBX (2-йодобензойную кислоту), ТРАР/НМО (тетрапропиламмоний перрутат/N-метилморфолин N-оксид), реагент для окисления по Сверну, РСС (пиридинийхлорхромат), PDC (пиридинийдихромат), перйодат натрия, реагент Коллина, реагент Кори-Кима, реагент Моффатта, реагент Джонса, реагент Оппенауера, цериевый нитрат аммония (CAN), Na₂Cr₂O₇ в воде, Ag₂CO₃ на целите, горячую HNO₃ в водном глиме, O₂-пиридин CuCl, Pb(OAc)₄-пиридин, дихромат калия и бензоилпероксид-NiBr₂.

Группы PG¹ и SEM, присоединенные к азоту, могут быть удалены с помощью одного или более описанных в данном документе способов для получения соединения g. Шестичленное кольцо может быть образовано в кислых условиях. Примеры подходящих кислот включают, без ограничений, сульфоновые кислоты (например, метансульфоновую кислоту и п-толуолсульфоновую кислоту), серную кислоту, трифторуксусную кислоту (ТФУ) и HCl. Двойную связь можно гидрогенизировать до одинарной связи, используя газообразный водород в присутствии палладиевого или платинового катализатора (такого как Pd/C или PtO₂).

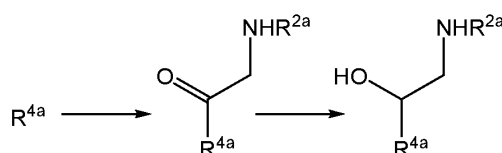
Аминоспирты, которые можно применять для получения соединения по формуле (I), можно приобрести на коммерческой основе или получить в соответствии с приведенной в данном документе процедурой, например процедурой, показанной на схемах 4-6.

Схема 4



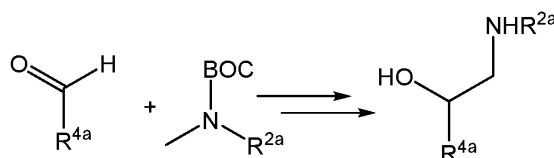
Как показано на схеме 4, кетон претерпевает олефинирование с применением галида фосфония на алкоксиоснове в условиях реакции Виттига с образованием винилалкокси промежуточного соединения. Винилалкокси промежуточное соединение можно гидролизовать до альдегида с помощью способов, известных специалистам в данной области техники, таких как применение перхлорной кислоты. К альдегиду можно добавлять нитрометан посредством нитроальдольной реакции. Используя способы и условия, известные специалистам в данной области техники, нитрогруппу можно восстановить до группы NH_2 . Группа NH_2 может претерпевать восстановительное алкилирование с образованием аминспирта.

Схема 5



Другой способ образования аминспирта показан на схеме 5. Аминокислотный эфир можно добавлять к аниону исходного материала, полученного способом, известным специалистам в данной области техники, используя $n\text{-BuLi}$. Кетон может быть восстановлен до гидроксигруппы с помощью одного или более подходящих реагентов и условий, таких как описанные в данном документе. Для минимизации побочных реакций и/или облегчения протекания реакции(ий) аминокислотный эфир может быть защищен подходящей защитной группой. Защитную группу можно удалить перед или после восстановления кетона, используя способы, известные специалистам в данной области техники.

Схема 6



На схеме 6 показан дополнительный способ образования аминспирта. Аминспирт может быть образован путем направленного литирования с последующей реакцией конденсационного типа с использованием способа, известного специалистам в данной области техники, Snieckus et al., Tet. Lett. (1994) 35(24):4067-4070. Дополнительные подробности в отношении описанного в данном документе соединения, включая способы, материалы и реагенты, приведены в заявке на патент США № 14/482886, поданной 10 сентября 2014 г., и заявке PCT № PCT/US 2014/055012, поданной 10 сентября 2014 г.

Фармацевтические композиции.

Некоторые варианты осуществления, описанные здесь, относятся к фармацевтической композиции, которая может включать эффективное количество одного или нескольких соединений, описанных в данном документе (например, соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли), и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, эксципиент или их комбинации.

Термин "фармацевтическая композиция" относится к смеси одного или более описанных в настоящем документе соединений с другими химическими компонентами, такими как разбавители или носители. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения в организм. Фармацевтические композиции также можно получать посредством введения в реакцию соединений с неорганическими или органическими кислотами, например хлористоводородной кислотой, бромистоводородной кислотой, серной кислотой, азотной кислотой, фосфорной кислотой, метансульфоново́й кислотой, этансульфоново́й кислотой, *p*-толуолсульфоново́й кислотой и салициловой кислотой. Фармацевтические композиции можно, по существу, приспособлять к конкретному предназначенному пути введения.

Термин "физиологически приемлемый" определяет такой носитель, разбавитель или эксципиент, который не нарушает биологической активности и свойств соединения.

В настоящем документе термин "носитель" относится к соединению, которое облегчает включение соединения в клетки или ткани. Например, без ограничений, диметилсульфоксид (ДМСО) представляет собой широко используемый носитель, который облегчает поглощение многих органических соединений клетками или тканями субъекта.

В настоящем документе термин "разбавитель" относится к ингредиенту в фармацевтической композиции, который не имеет фармакологической активности, но может быть фармакологически необходимым или желаемым. Например, разбавитель можно использовать для увеличения объема активного лекарственного средства, масса которого слишком мала для изготовления и/или введения. Кроме того, это может быть жидкость для растворения лекарственного средства для введения посредством инъекции, проглатывания или ингаляции. Общеупотребительной формой разбавителя в данной области является буферный водный раствор, такой как, без ограничений, фосфатно-солевой буферный раствор, который имитирует состав человеческой крови.

В настоящем документе термин "эксципиент" относится к инертному веществу, которое добавляют к фармацевтической композиции для обеспечения, без ограничений, объема, консистенции, стабильности, связывающей способности, смазывания, дезинтеграционной способности и т.п. композиции. Разбавитель представляет собой тип эксципиента.

Описанные в настоящем документе фармацевтические композиции можно вводить пациенту-человеку *per se* или в фармацевтических композициях, где они смешаны с другими ингредиентами, как при комбинированной терапии, или носителями, разбавителями, эксципиентами или их комбинациями. Надлежащий состав зависит от выбранного пути введения. Специалисту в данной области известны методики составления и введения описанных в настоящем документе соединений.

Описанные в настоящем документе фармацевтические композиции можно изготавливать таким образом, который сам по себе известен, например, посредством общеупотребительных процессов смешивания, растворения, гранулирования, создания драже, растирания, эмульгирования, инкапсуляции, включения или таблетирования. Кроме того, активные ингредиенты содержатся в количестве, эффективном для достижения предусмотренного для них назначения. Многие соединения, используемые в описанных в настоящем документе фармацевтических комбинациях, можно обеспечивать в виде солей с фармацевтически совместимыми противоионами.

В данной области существует множество методик введения соединения, включая, без ограничений, пероральное, ректальное, местное, аэрозольное, введение инъекцией и парентеральное введение, включая внутримышечные, подкожные, внутривенные, интрамедуллярные инъекции, интратекальные, прямые интравентрикулярные, интраперитонеальные, интраназальные и интраокулярные инъекции. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество одного или нескольких соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемой соли и/или фармацевтической композиции, которая содержит одно или несколько соединений, описанных в данном документе (например, соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль), можно вводить внутримышечным путем. В других вариантах осуществления эффективное количество одного или нескольких соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемой соли и/или фармацевтической композиции, которая включает одно или несколько соединений, описанных в данном документе (например, соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль), можно вводить интраназальным путем. В других вариантах осуществления эффективное количество одного или нескольких соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемой соли и/или фармацевтической композиции, которая включает одно или несколько соединений, описанных в данном документе (например, соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль), можно вводить интрадермальным путем. В других вариантах осуществления эффективное количество одного или нескольких соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемой соли и/или фармацевтической композиции, которая включает одно или несколько соединений, описанных в данном документе (например, соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль), можно вводить пероральным путем.

При пероральном введении одно или более описанных в данном документе соединений (например, соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль) может быть изготовлено в виде таблеток, пилюль, драже, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, паст, суспензий и т.д. для перорального приема субъектом, подлежащим лечению. Инъекционные лекарственные формы могут быть приготовлены в традиционных формах, как в виде жидких растворов или суспензий, твердых форм, подходящих для растворения или суспендирования в жидкости перед инъекцией, так и в виде эмульсий. Фармацевтические композиции для интраназальной доставки также могут включать капли и спреи, которые часто готовят для стимуляции выделений из носа.

Соединение можно также вводить местным, а не системным способом, например посредством инъекции соединения непосредственно в инфицированную область, часто в виде депо или составов с замедленным высвобождением. Кроме того, соединение можно вводить в системе нацеленной доставки лекарственного средства, например в липосоме, покрытой тканеспецифичным антителом. Липосомы будут

нацелены на данный орган и будут селективно поглощаться им.

Композиции могут при необходимости присутствовать в упаковочном или дозирующем устройстве, которое может содержать одну или более дозированных форм, содержащих активный ингредиент. Упаковка может, например, содержать металлическую фольгу или полимерную пленку, как, например, блистерная упаковка. Упаковочное или дозирующее устройство может сопровождаться инструкцией по введению. Упаковочное устройство или диспенсер также может сопровождаться добавленным к контейнеру уведомлением в форме, предписанной правительственным органом, который регулирует производство, применение или продажу фармацевтических препаратов, причем это уведомление содержит разрешение органа на применение данной формы лекарственного средства для введения человеку или для ветеринарного применения. Например, такое уведомление может представлять собой маркировку, утвержденную Управлением США по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств для лекарственных средств, отпускаемых по рецепту, или утвержденный листок-вкладыш. Композиции, которые могут содержать соединение, описанное в настоящем документе, включенное в совместимый фармацевтический носитель, также могут быть приготовлены, помещены в подходящий контейнер и маркированы как применимые для лечения указанного состояния.

Способы применения.

Некоторые варианты осуществления, описанные в данном документе, относятся к способу облегчения, лечения и/или предотвращения ортомиксовирусной инфекции, который может включать введение эффективного количества одного или нескольких соединений, описанных в данном документе, или фармацевтической композиции, которая содержит одно или несколько соединений, описанных в данном документе (например, соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли).

Другие варианты осуществления, описанные в данном документе, относятся к способу ингибирования вирусной репликации ортомиксовируса, который может включать приведение клетки, инфицированной ортомиксовирусом, в контакт с эффективным количеством соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли, и/или фармацевтической композиции, которая содержит одно или несколько соединений, описанных в данном документе (например, соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль).

В некоторых вариантах осуществления эффективное количество одного или нескольких соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемой соли и/или фармацевтической композиции, которая содержит одно или несколько соединений, описанных в данном документе (например, соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль), может быть использовано для лечения и/или облегчения симптомов инфекции, вызванной вирусом гриппа. В других вариантах осуществления эффективное количество одного или нескольких соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемой соли, и/или фармацевтической композиции, которая содержит одно или несколько соединений, описанных в данном документе (например, соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль), может быть использовано для предотвращения инфекции, вызванной вирусом гриппа.

В некоторых вариантах осуществления эффективное количество одного или нескольких соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемой соли и/или фармацевтической композиции, которая содержит одно или несколько соединений, описанных в данном документе (например, соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль), может быть использовано для ингибирования репликации вируса гриппа. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество одного или нескольких соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемой соли и/или фармацевтической композиции, которая содержит одно или несколько соединений, описанных в данном документе (например, соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль), может быть использовано для ингибирования полимеразного комплекса вируса гриппа. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество одного или нескольких соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемой соли и/или фармацевтической композиции, которая содержит одно или несколько соединений, описанных в данном документе (например, соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль), может быть использовано для ингибирования и/или снижения эндонуклеазной активности, которое может включать приведение активного участка эндонуклеазы в контакт с соединением по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько соединений, описанных в данном документе, ингибирует и/или снижает способность эндонуклеазы расщеплять мРНК.

В некоторых вариантах осуществления, включая варианты осуществления из предыдущих параграфов, инфекция, вызванная вирусом гриппа, может представлять собой инфекцию, вызванную вирусом гриппа А. В других вариантах осуществления, включая варианты осуществления из предыдущих параграфов, инфекция, вызванная вирусом гриппа, может представлять собой инфекцию, вызванную вирусом гриппа В. В других вариантах осуществления, включая варианты осуществления из предыдущих параграфов, инфекция, вызванная вирусом гриппа, может представлять собой инфекцию, вызванную вирусом гриппа С. В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль можно использовать для лечения и/или облегчения одного или нескольких подтипов гриппа. Например, одно или несколько соединений по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую

соль можно использовать для лечения H1N1 и/или H3N2. В дополнительном или альтернативном варианте соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль можно использовать для лечения H2N2, H5N1 и/или H7N9. В некоторых вариантах осуществления описанное в данном документе соединение (соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль) может быть эффективным против более чем 1 подтипа гриппа. Например, описанное в данном документе соединение (соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль) может быть эффективным против 2, 3, 4 и/или 5 или более подтипов гриппа.

В некоторых вариантах осуществления эффективное количество одного или нескольких соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемой соли и/или фармацевтической композиции, которая содержит одно или несколько соединений, описанных в данном документе (например, соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль), может быть использовано для лечения и/или облегчения вирусной инфекции верхних дыхательных путей, вызванной (прямо и/или непрямо) инфицированием вирусом гриппа. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество одного или нескольких соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемой соли и/или фармацевтической композиции, которая содержит одно или несколько соединений, описанных в данном документе (например, соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль), может быть использовано для лечения и/или облегчения вирусной инфекции нижних дыхательных путей, вызванной (прямо и/или непрямо) инфицированием вирусом гриппа. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество одного или нескольких соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемой соли и/или фармацевтической композиции, которая содержит одно или несколько соединений, описанных в данном документе (например, соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль), может быть использовано для лечения и/или облегчения одного или более симптомов инфекции, вызванной вирусом гриппа (например, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления эффективное количество одного или нескольких соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемой соли и/или фармацевтической композиции, которая содержит одно или несколько соединений, описанных в данном документе (например, соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль), может быть использовано для лечения и/или облегчения симптомов бронхита и/или трахеобронхита, вызванных инфицированием вирусом гриппа. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество одного или нескольких соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемой соли и/или фармацевтической композиции, которая содержит одно или несколько соединений, описанных в данном документе (например, соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль), может быть использовано для лечения и/или облегчения пневмонии, вызванной инфицированием вирусом гриппа. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество одного или нескольких соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемой соли и/или фармацевтической композиции, которая содержит одно или несколько соединений, описанных в данном документе (например, соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль), может быть использовано для лечения и/или облегчения воздействия, вызванного инфицированием вирусом гриппа.

В некоторых вариантах осуществления эффективное количество одного или нескольких соединений по формуле (I) или их фармацевтически приемлемой соли и/или фармацевтической композиции, которая содержит одно или несколько соединений, описанных в данном документе (например, соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль), может быть использовано для снижения тяжести одного или более симптомов инфицирования гриппом. Примеры симптомов включают, без ограничений, следующие: жар, озноб, кашель, воспаление горла, насморк, заложенность носа, боль в мышцах, боль в теле, головную боль, усталость, рвоту и/или диарею.

В контексте данного документа термины "предотвращать" и "предотвращение" означают, что у субъекта не развивается инфекция, так как субъект имеет иммунитет против инфекции, или, если субъект инфицирован, тяжесть заболевания является меньшей по сравнению с тяжестью заболевания в случае, если субъект не принимал/получал соединение. Примеры форм предотвращения включают профилактическое введение субъекту, который подвергся или может подвергнуться воздействию инфекционного агента, такого как ортомиксовирус (например, вирус гриппа).

В настоящем документе термины "лечить", "лечащий", "лечение", "терапевтический" и "терапия" необязательно означают полное излечение или устранение заболевания или состояния. Любое облегчение любых нежелательных признаков и симптомов заболевания или состояния в любой степени можно рассматривать в качестве лечения и/или терапии. Более того, лечение может включать действия, которые могут ухудшать общее самочувствие или внешний вид субъекта.

Термины "терапевтически эффективное количество" и "эффективное количество" используются для обозначения количества активного соединения или фармацевтического агента, вызывающего обозначенный биологический или медицинский ответ. Например, терапевтически эффективное количество соединения может представлять собой количество, необходимое для предотвращения, смягчения или устранения симптомов заболевания или продления жизни получающего лечение субъекта. Этот ответ может происходить в ткани, системе органов, организме животного или человека и включать смягчение признаков или симптомов излечиваемого заболевания. Определение эффективного количества хорошо из-

вестно специалистам в данной области в свете представленного в настоящем документе описания. Терапевтически эффективное количество соединений, описанных в настоящем документе, которое требуется в качестве дозы, будет зависеть от способа введения, вида подвергающегося лечению животного, включая человека, и физических особенностей конкретного животного. Дозу можно корректировать для достижения желаемого эффекта, но эта процедура будет зависеть от таких факторов, как масса тела, режим питания, одновременно принимаемые лекарственные средства и другие факторы, которые будут очевидны специалистам в данной области.

В настоящем документе термин "субъект" относится к животному, которое является объектом лечения, наблюдения или эксперимента. К "животным" относятся холоднокровные и теплокровные позвоночные и беспозвоночные, такие как рыбы, моллюски, рептилии и, в частности, млекопитающие. К "млекопитающим" относятся, без ограничений, мыши, крысы, кролики, морские свинки, собаки, кошки, овцы, козы, коровы, лошади, приматы, такие как обезьяны, шимпанзе и человекообразные обезьяны, и, в частности, люди. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека.

Специалистам в данной области известны различные индикаторы для определения эффективности способа лечения ортомиксовирусной инфекции. Примеры приемлемых индикаторов включают, без ограничений, снижение вирусной нагрузки, уменьшение репликации вирусов, уменьшение времени до серологической конверсии (отсутствия определяемого вируса в сыворотке крови пациента), уменьшение клинических проявлений или смертности в клиническом исходе и/или другие индикаторы реагирования заболевания.

В некоторых вариантах осуществления эффективное количество соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой количество, эффективное для снижения вирусных титров до более низкого уровня, например от около 10^4 TCID₅₀/мл (TCID=инфекционная доза в тканевой культуре) до около 10^3 TCID₅₀/мл или до около 100 TCID₅₀/мл, или до около 10 TCID₅₀/мл. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой количество, эффективное для снижения вирусной нагрузки по сравнению с вирусной нагрузкой до введения соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Например, в случае, когда вирусную нагрузку определяют до введения соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли и снова после начала лечения соединением по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой солью (например, через 10 дней после инициации лечения). В некоторых вариантах осуществления эффективное количество соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли может представлять собой количество, эффективное для снижения вирусной нагрузки до менее чем 10^4 TCID₅₀/мл. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой количество, эффективное для достижения снижения в вирусном титре из мазка из носа/зева или образца смыва из носа субъекта в диапазоне от около 1,5-log до около 2,5-log снижения или от около 3-log до около 4-log снижения по сравнению с вирусной нагрузкой до введения соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Например, в случае, когда вирусную нагрузку определяют до введения соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли и снова после начала лечения соединением по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой солью (например, через 10 дней после инициации лечения).

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль может привести к улучшению одного или более показателя общего качества жизни и здоровья, такого как снижение продолжительности болезни, снижение тяжести болезни, снижение времени, необходимого, чтобы вернуться к нормальному состоянию здоровья и нормальной активности, и снижение времени, необходимого для уменьшения интенсивности одного или более симптомов инфицирования ортомиксовирусом, по сравнению с субъектом, не проходившим лечение. В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль может привести к снижению длительности и/или тяжести одного или более симптомов, связанных с инфицированием ортомиксовирусом, по сравнению с субъектом, не проходившим лечение. Симптомы инфекции, вызываемой ортомиксовирусом, описаны в данном документе и включают, без ограничений, кашель, миалгию (мышечную боль), закупорку носовых ходов, воспаление горла, утомляемость, головную боль и жар. В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль может привести к снижению в одном или более осложнениях, связанных с инфицированием ортомиксовирусом, включая, без ограничений, отит среднего уха (воспаление уха), синусит, бронхит и пневмонию, по сравнению с субъектом, не проходившим лечение.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль может привести по меньшей мере к 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 10-, 15-, 20-, 25-, 50-, 75-, 100-кратному или более снижению репликации ортомиксовируса по сравнению с уровнями до лечения у субъекта при определении после начала лечения (например, через 10 дней после инициации лечения). В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль может привести к снижению репликации ортомиксовируса по сравнению с уровнями до лечения в диапазоне от около 2 до около 5 раз, от около 10 до около 20 раз, от около 15 до около 40 раз или от около 50 до около

100 раз. В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль может привести к снижению репликации ортомиксовируса в диапазоне от 1 до 1,5 log, от 1,5 до 2 log, от 2 до 2,5 log, от 2,5 до 3 log или от 3 до 3,5 log по сравнению со снижением репликации ортомиксовируса, обеспечиваемой осельтамивиром (Тамифлу®), или позволяет обеспечить такое же снижение, что и лечение осельтамивиром (Тамифлу®), за более короткое время, например за одни сутки, двое суток, трое суток или четверо суток, по сравнению со снижением, достигаемым через 5 суток лечения осельтамивиром (Тамифлу®).

Через некоторое время у инфекционных агентов может развиваться резистентность к одному или более терапевтических агентов. В настоящем документе термин "резистентность" относится к вирусному штамму, демонстрирующему отсроченный, сниженный и/или нулевой ответ на терапевтический(ие) агент(ы). Например, после лечения противовирусным агентом вирусная нагрузка субъекта, инфицированного резистентным вирусом, может быть снижена в меньшей степени по сравнению со значением снижения вирусной нагрузки, демонстрируемой у субъекта, инфицированного нерезистентным штаммом. В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить субъекту, инфицированному вирусом гриппа, который устойчив к одному или нескольким другим агентам против вируса гриппа (например, амантадину, римантадину и/или осельтамивиру). В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить субъекту, инфицированному вирусом гриппа, который устойчив к ингибитору белка М2. В некоторых вариантах осуществления, когда субъекты подвергаются лечению соединением по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой солью, развитие резистентных штаммов вируса гриппа замедляется по сравнению с развитием штаммов вируса гриппа, резистентных к другим препаратам против гриппа.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут снижать процентное соотношение субъектов, у которых проявляются осложнения вирусной инфекции, вызванной вирусом гриппа, по сравнению с процентным соотношением субъектов, у которых проявляются осложнения при лечении осельтамивиром. Например, процентное соотношение субъектов, получающих лечение соединением по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой солью, у которых проявляются осложнения, может быть на 10, 25, 40, 50, 60, 70, 80 и 90% меньше по сравнению с субъектами, которых лечат осельтамивиром.

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция, которая содержит соединение, описанное в данном документе, могут использоваться в комбинации с одним или несколькими дополнительными агентами. В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут использоваться в комбинации с одним или несколькими агентами, которые в настоящее время используются в традиционном стандарте лечения гриппа. Например, дополнительный агент может представлять собой амантадин (адамantan-1-амин, симметрел), римантадин (флумадин), занамивир (реленца) и осельтамивир (тамифлу). Дополнительные агенты для лечения гриппа включают, без ограничений, ингибитор нейраминидазы, ингибитор белка М2, ингибитор полимеразы, ингибитор РВ2, перамивир ((1S,2S,3S,4R)-3-[(1S)-1-ацетамидо-2-этилбутил]-4-(диаминотетрагидропентан-2-гидроксициклопентан-1-карбоновую кислоту), BioCryst Pharmaceuticals), ланинамивир ((4S,5R,6R)-5-ацетамидо-4-карбамидамидамо-6-[(1R,2R)-3-гидрокси-2-метоксипропил]-5,6-дигидро-4Н-пиран-2-карбоновую кислоту), фавипиравир (Т-705, 6-фтор-3-гидрокси-2-пирозинкарбоксамид), октанат ланинамивира ((3R,4S)-3-ацетамидо-4-гуанидино-2-((1S,2S)-2-гидрокси-1-метокси-3-(октаноилокси)пропил)-3,4-дигидро-2Н-пиран-6-карбоновую кислоту), флудазу (DAS181, NexBio), ADS-8902 (амантадин HCl/осельтамивир/рибавирин, Adamas Pharmaceuticals), иммуномодулятор (например, интерферон 1 типа), берапрост (4-[2-гидрокси-1-[(Е)-3-гидрокси-4-метилокт-1-ен-6-инил]-2,3,3а,8b-тетрагидро-1Н-циклопента[б][1]бензофуран-5-ил]бутановую кислоту), Neugene®, рибавирин, (R)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1Н-пирроло[2,3-б]пиримидин-3-ил)амино)-4,4-диметилпентановую кислоту (CAS Reg. № 1422050-75-6), (2S,3S)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1Н-пирроло[2,3-б]пиримидин-3-ил)амино)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоновую кислоту (CAS Reg. № 1259366-34-1, VX-787), (S)-8-бензгидрил-4-гидрокси-6-изопропил-7,8-дигидро-3Н-пиразино[1,2-б]пиридазин-3,5(6Н)-дион, (S)-8-бензгидрил-6-изопропил-3,5-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-пиразино[1,2-б]пиридазин-4-ил изобутират Флумист квадрилвалент® (MedImmune), Флуарикс® квадрилвалент (GlaxoSmithKline), Флузон® квадрилвалент (Sanofi Pasteur), Флуцелвакс® (Novartis) и Флублок® (Protein Sciences). В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция, которая содержит соединение, описанное в данном документе, могут использоваться в комбинации с осельтамивиром.

Интерфероны типа 1 хорошо известны специалистам в данной области техники. Неограничивающий перечень примеров включает: α -интерфероны, β -интерфероны, δ -интерфероны, ω -интерфероны, тау-интерфероны, χ -интерфероны, консенсусные интерфероны и асиалоинтерфероны. Интерфероны типа 1 могут быть пегилированными. Примеры конкретных интерферонов типа 1 включают интерферон $\alpha 1A$,

интерферон $\alpha 1B$, интерферон $\alpha 2A$, интерферон $\alpha 2B$, пегилированный интерферон $\alpha 2a$ (PEGASYS, Roche), рекомбинантный интерферон $\alpha 2a$ (ROFERON, Roche), ингаляционный интерферон $\alpha 2b$ (AERX, Aradigm), пегилированный интерферон $\alpha 2b$ (ALBUFERON, Human Genome Sciences/Novartis, PEGINTRON, Schering), рекомбинантный интерферон $\alpha 2b$ (INTRON A, Schering), пегилированный интерферон $\alpha 2b$ (PEG-INTRON, Schering, VIRAFERONPEG, Schering), интерферон β -1a (REBIF, Serono, Inc. и Pfizer), консенсусный интерферон α (INFERGEN, Valeant Pharmaceutical).

В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут быть введены вместе с одним или несколькими дополнительными агентами в виде одной фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут быть введены вместе с одним или несколькими дополнительными агентами в виде двух или более фармацевтических композиций. Например, соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут быть введены в составе одной фармацевтической композиции, и, по меньшей мере, один дополнительный агент может быть введен в составе второй фармацевтической композиции. При наличии по меньшей мере двух дополнительных агентов, один или несколько дополнительных агентов могут входить в состав первой фармацевтической композиции, которая содержит соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один из других дополнительных агентов может входить в состав второй фармацевтической композиции.

Порядок введения соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли с одним или несколькими дополнительными агентами может варьироваться. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут быть введены перед введением дополнительных агентов. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут быть введены перед введением по меньшей мере одного дополнительного агента. В некоторых других вариантах осуществления соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут быть введены параллельно с введением по меньшей мере одного дополнительного агента. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут быть введены после введения по меньшей мере одного дополнительного агента. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут быть введены после введения всех дополнительных агентов.

В некоторых вариантах осуществления комбинация соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли с одним или более дополнительными агентами может приводить к аддитивному эффекту. В некоторых вариантах осуществления комбинация соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли с одним или более дополнительными агентами может приводить к синергетическому действию. В некоторых вариантах осуществления комбинация соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли с одним или более дополнительными агентами может приводить к сильному синергетическому действию. В некоторых вариантах осуществления комбинация соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли с одним или более дополнительными агентами не является антагонистической.

В контексте данного документа термин "антагонистичный" означает, что активность комбинации соединений меньше по сравнению с суммой активностей соединений, входящих в комбинацию, если активность каждого соединения определять индивидуально (т.е. как единственного соединения). В настоящем документе термин "синергический эффект" означает, что активность комбинации соединений больше по сравнению с суммой индивидуальных активностей соединений, входящих в комбинацию, если активность каждого соединения определять индивидуально. В контексте данного документа термин "аддитивный эффект" означает, что активность комбинации соединений приблизительно равна сумме индивидуальных активностей соединений, входящих в комбинацию, если активность каждого соединения определять индивидуально.

Потенциальным преимуществом применения соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним или несколькими дополнительными агентами, описанными выше, включая их фармацевтически приемлемые соли и пролекарства, может быть уменьшение требуемого количества одного или нескольких дополнительных агентов, включая их фармацевтически приемлемые соли и пролекарства, которые эффективны при лечении описанного в данном документе болезненного состояния (например, гриппа), по сравнению с количеством, необходимым для достижения такого же терапевтического результата при введении одного или нескольких дополнительных агентов, включая их фармацевтически приемлемые соли и пролекарства, без соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Например, количество дополнительного агента, описанного выше, включая его фармацевтически приемлемые соли и пролекарства, может быть меньшим при введении в комбинации с соединением по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой солью по сравнению с количеством дополнительного агента, включая его фармацевтически приемлемые соли и пролекарства, необходимые для обеспечения такого же снижения вирусной нагрузки при введении в виде монотерапии. Другое потенциальное преимущество применения соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли

мой соли в комбинации с одним или несколькими дополнительными агентами, описанными выше, включая их фармацевтически приемлемые соли и пролекарства, заключается в том, что применение двух или более соединений, имеющих разный механизм действий, может увеличивать барьер для развития резистентных вирусных штаммов по сравнению с барьером при введении соединения в виде монотерапии.

Дополнительные преимущества применения соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним или несколькими дополнительными агентами, описанными выше, включая их фармацевтически приемлемые соли и пролекарства, могут включать незначительную или отсутствующую перекрестную резистентность между соединением по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой солью и одним или несколькими дополнительными агентами, описанными выше (включая их фармацевтически приемлемые соли и пролекарства); различные пути элиминации соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли и одного или нескольких дополнительных агентов, описанных выше (включая их фармацевтически приемлемые соли и пролекарства); незначительно перекрывающаяся или не перекрывающаяся токсичность между соединением по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой солью и одним или несколькими дополнительными агентами, описанными выше (включая их фармацевтически приемлемые соли и пролекарства); малые или отсутствующие влияния на цитохром P450; и/или незначительные или отсутствующие фармакокинетические взаимодействия между соединением по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой солью и одним или несколькими дополнительными агентами, описанными выше, включая их фармацевтически приемлемые соли и пролекарства.

Для специалиста в данной области очевидно, что используемая *in vivo* доза, которую следует вводить, и конкретный способ введения будут варьироваться в зависимости от возраста, веса, тяжести поражения и вида подвергаемого лечению млекопитающего, конкретных используемых соединений и специфического применения, в соответствии с которым эти соединения используются. Определение эффективных уровней дозы, т.е. уровней дозы, необходимых для достижения желаемого результата, может быть выполнено специалистом в данной области с использованием стандартных способов, например клинических испытаний на людях или *in vitro* исследований.

Доза может находиться в широком диапазоне в зависимости от желаемых эффектов и терапевтических показаний. Альтернативно, дозы могут основываться и рассчитываться на основе площади поверхности пациента, как известно специалистам в данной области. Хотя точная доза будет определяться в зависимости от конкретного лекарственного средства, в большинстве случаев можно сделать некоторые обобщения относительно доз. Режим ежедневной дозы для взрослого пациента-человека может составлять, например, от 0,01 до 3000 мг пероральной дозы каждого активного ингредиента, предпочтительно от 1 до 700 мг, например от 5 до 200 мг. Доза может быть однократной или представлять собой последовательность из двух или более доз, выдаваемых в виде курса в одни или более суток, в зависимости от условий лечения субъекта. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят в течение периода непрерывной терапии, например в течение недели или более или в течение месяцев или лет.

В случаях, когда установлены дозы соединений для человека, по меньшей мере, для некоторого состояния, можно использовать такие же дозы или дозы, которые составляют между от около 0,1 до 500%, более предпочтительно от около 25 до 250% установленной дозы для человека. Если дозы для человека не установлены, что имеет место для недавно открытых фармацевтических композиций, приемлемую дозу для человека можно получить на основании значений ED₅₀ или ID₅₀ или других подходящих значений, полученных в исследованиях *in vitro* или *in vivo*, на основе исследований токсичности и исследований эффективности у животных.

В случаях введения фармацевтически приемлемой соли дозы можно рассчитывать по свободному основанию. Специалистам в данной области понятно, что в некоторых ситуациях может быть необходимо вводить соединения, описанные в настоящем документе, в количествах, которые превышают или даже значительно превышают вышеупомянутый предпочтительный диапазон доз, с целью эффективного и агрессивного лечения определенных заболеваний или инфекций.

Количество и интервал дозы можно корректировать индивидуально для получения уровней активной функциональной группы в плазме, которые достаточны для поддержания модулирующих эффектов или минимально эффективной концентрации (МЭК). МЭК будет варьироваться для каждого соединения, но ее можно оценить по данным *in vitro*. Дозы, необходимые для достижения МЭК, будут зависеть от индивидуальных характеристик и пути введения. Однако для определения концентраций в плазме можно использовать анализы ВЭЖХ или биоанализы. Интервалы доз также можно определять с использованием значений МЭК. Композиции нужно вводить с использованием режима, при котором уровни в плазме поддерживаются выше МЭК в течение 10-90% времени, предпочтительно 30-90%, а наиболее предпочтительно 50-90%. В случаях местного введения или селективного поглощения эффективная местная концентрация лекарственного средства может не быть связанной с концентрацией в плазме.

Следует отметить, что лечащий врач будет понимать, каким образом и когда нужно закончить, прервать или скорректировать введение из-за токсичности или функциональной недостаточности органов. Лечащий врач также будет понимать, каким образом скорректировать лечение наоборот, до более высоких уровней, если клинический ответ является неадекватным (избегая токсичности). Амплитуда дозы

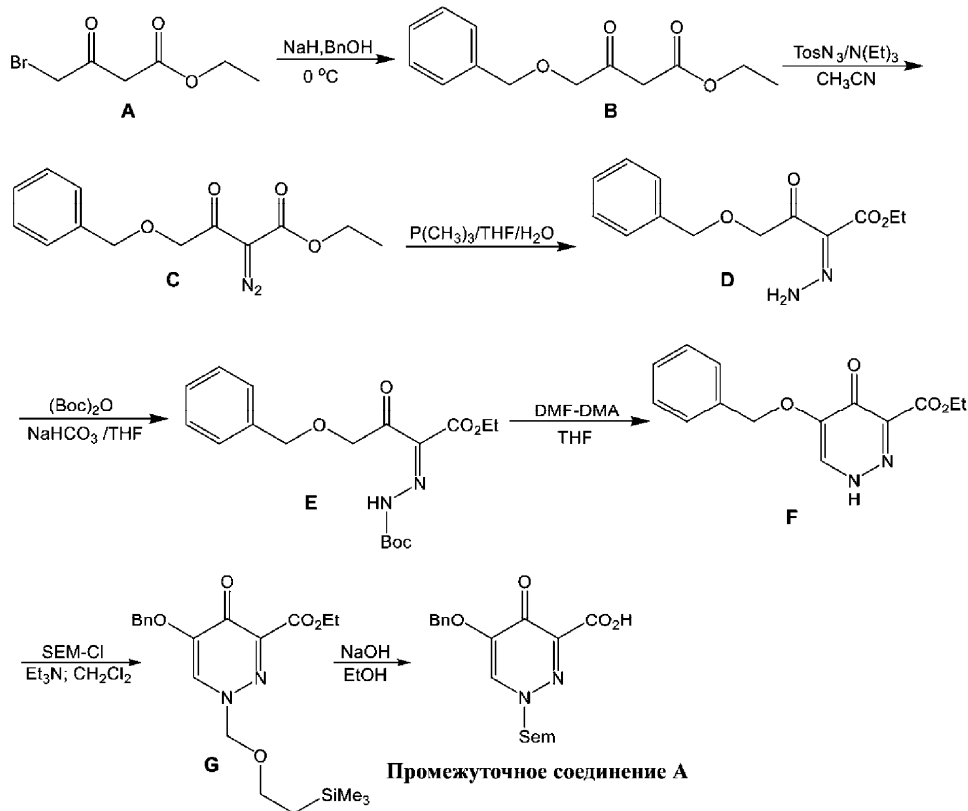
введения для управления интересующим расстройством будет варьироваться в соответствии с тяжестью подвергающегося лечению состояния и путем введения. Тяжесть состояния можно, например, оценить частично посредством стандартных прогностических оценочных способов. Кроме того, доза и, возможно, частота введения дозы будет также варьироваться в соответствии с возрастом, весом тела и ответом у индивидуального пациента. В ветеринарной медицине можно использовать программу, сравнимую с описанной выше.

Эффективность и токсичность описанных в настоящем документе соединений можно оценить с использованием известных способов. Например, токсикологию отдельного соединения или подмножества соединений, имеющих одинаковые химические функциональные группы, можно установить посредством определения токсичности *in vitro* по отношению к клеточной линии, например клеточной линии млекопитающего или предпочтительно человеческой клеточной линии. Результаты таких исследований часто прогнозируют токсичность у животных, например млекопитающих или, более специфично, у человека. Альтернативно, токсичность отдельных соединений на животной модели, например мышах, крысах, кроликах или обезьянах, можно определить с помощью известных способов. Эффективность отдельного соединения можно установить с использованием нескольких общепризнанных способов, например способов *in vitro*, животных моделей или клинических исследований на человеке. При выборе модели для определения эффективности специалист в данной области будет руководствоваться последними достижениями в данной области для выбора подходящей модели, дозы, пути введения и/или режима.

Примеры

В последующих примерах более подробно описаны дополнительные варианты осуществления, которые никоим образом не предназначены для ограничения области изобретения, изложенной в формуле изобретения.

Пример 1А. Синтез промежуточного соединения А.



К перемешиваемому раствору NaH (21,8 г, 912 ммоль, 3,0 экв.) в THF (300 мл) добавляли BnOH (32,8 г, 304,0 ммоль, 1,0 экв.) в атмосфере N₂ при 0°C. После добавления смесь перемешивали в течение 30 мин. Соединение А (63,5 г, 304,0 ммоль, 1,0 экв.) добавляли порциями. Смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение еще 12 ч. Реакцию отслеживали методом ТСХ (петролейный эфир (PE):EtOAc=5:1). Смесь выливали в раствор 2М HCl до ~pH 6. Раствор экстрагировали EtOAc (200 мл, ×3). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc=от 30:1 до 5:1), чтобы получить соединение В в виде бесцветного масла (46 г, 88,5%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,39-7,29 (м, 5H), 4,59 (с, 2H), 4,17-4,24 (кв, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,53 (с, 2H), 1,31-1,22 (т, 3H).

К перемешиваемому раствору соединения В (10,0 г, 42,3 ммоль, 1,0 экв.) в CH₃CN (20 мл) в атмо-

сфере с N_2 при $0^\circ C$ добавляли $TosN_3$ (8,35 г, 42,3 ммоль, 1,0 экв.) и ТЭА (12,84 г, 127,1 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 2 ч. Смесь нагревали до комнатной температуры (КТ) и перемешивали в течение 6 ч. Реакцию отслеживали методом ТСХ (PE:EtOAc=5:1). После наблюдения полного преобразования удаляли растворитель при пониженном давлении, а остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc=от 30:1 до 5:1) для получения соединения С в виде бесцветного масла (4,5 г, 40,5%).

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,39-7,26 (м, 5H), 4,64 (с, 2H), 4,60 (с, 2H), 4,29-4,24 (кв, 2H), 1,32-1,28 (т, 3H).

К раствору соединения С (4,04 ммоль, 15,4 ммоль, 1,0 экв.) в THF (5 мл) добавляли раствор $P(CH_3)_3/THF$ (16,9 мл, 16,9 мМ, 1,1 экв.) при КТ. Полученную смесь перемешивали в течение 15 мин (по показаниям ТСХ, PE:EtOAc =2:1), а затем гасили водой (2,8 мл). Смесь перемешивали в течение 15 мин и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc=от 5:1 до 2:1) для получения соединения D в виде желтого твердого вещества (4,0 г, 98,2%).

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,39-7,24 (м, 5H), 4,66-4,66 (с, 1H), 4,66-4,61 (с, 2H), 4,53-4,53 (с, 1H), 4,31-4,24 (м, 2H), 1,35-1,29 (м, 3H).

К перемешиваемому раствору соединения D (20,0 г, 75,7 ммоль, 1,0 экв.) в THF (100 мл) добавляли $NaHCO_3$ (19,1 г, 227,3 ммоль, 3,0 экв.) и $(Boc)_2O$ (22,84 г, 113,6 ммоль, 1,5 экв.). Смесь нагревали до флегмы в течение 6 ч и отслеживали методом ТСХ (PE:EtOAc =2:1). После наблюдения полного преобразования раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc (200 мл) и промывали водой (80 мл, $\times 2$). Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc=8:1) для получения соединения E в виде белого твердого вещества (15 г, 54,30%).

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 11,59 (с, 1H), 7,40-7,26 (м, 5H), 4,71-4,61 (м, 2H), 4,39 (с, 2H), 4,71-4,27 (кв, 2H), 1,70-1,48 (м, 9H), 1,38-1,24 (т, 3H).

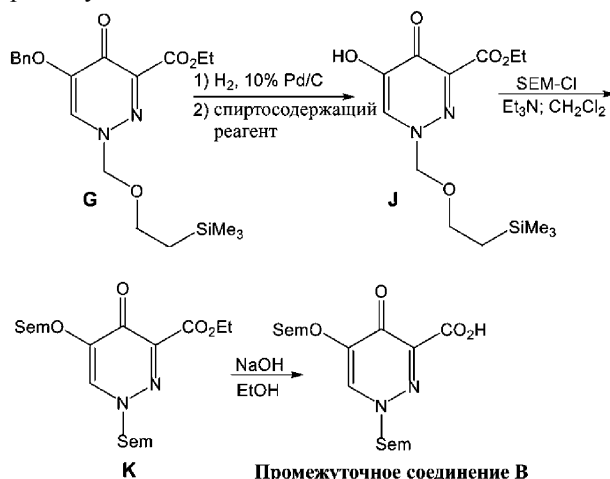
К раствору соединения E (4,2 г, 11,5 ммоль, 1 экв.) в THF (100 мл) при КТ добавляли ДМФ-DMA (6,15 г, 51,7 ммоль, 4,5 экв.). Смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. После наблюдения полного преобразования по данным ТСХ реакцию обрабатывали водой (5-6 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Растворитель выпаривали при пониженном давлении при $40-50^\circ C$. Остаток кристаллизировали из EtOAc для получения чистого продукта в виде белого твердого вещества (0,5 г). Маточный раствор концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH=от 50:1 до 10:1) для получения соединения F в виде твердого вещества (2,4 г, всего 75,95%). ЖХМС (ИЭР) $m/z=275.2 [M+H]^+$ (расч.=274,1). Время удержания=1,097 мин.

К раствору соединения F (2,74 г, 10 ммоль) и ТЭА (3,03 г, 30 ммоль) в ДХМ (40 мл) при $0^\circ C$ по капле добавляли 2-триметилсилилэтоксиметилхлорид (SEMCl, 2,86 г, 20 ммоль). После добавления смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 1 ч. Затем раствор медленно нагревали до КТ и перемешивали в течение 2 ч. Смесь гасили, промывали 1М водного раствора HCl (30 мл, $\times 3$), насыщ. водн. раствором $NaHCO_3$ (20 мл, $\times 2$) и водой. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали для получения неочищенного масла (3,8 г), которое затем очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле для получения соединения G в виде бесцветного масла (3,0 г, 74%).

К перемешиваемому раствору соединения G (2,02 г, 5,0 ммоль) в MeOH (20 мл) при $0^\circ C$ по капле добавляли водный раствор NaOH (1M, 5 мл). После добавления смесь перемешивали в течение 30 мин. MeOH удаляли при пониженном давлении. Полученный водный раствор нейтрализовали 1M HCl до pH ~2,0. Твердое вещество белого цвета осаждали, затем фильтровали, промывали водой и сушили в условиях вакуума для получения промежуточного соединения A (1,5 г, 83%) с высокой степенью очистки.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,88 (с, 1H), 7,49-7,41 (м, 5H), 5,57 (с, 2H), 5,22 (с, 2H), 3,63 (т, J=8 Гц, 2H), 0,87 (т, J=8 Гц, 2H), 0,02 (с, 9H).

Пример 1В. Синтез промежуточного соединения В.



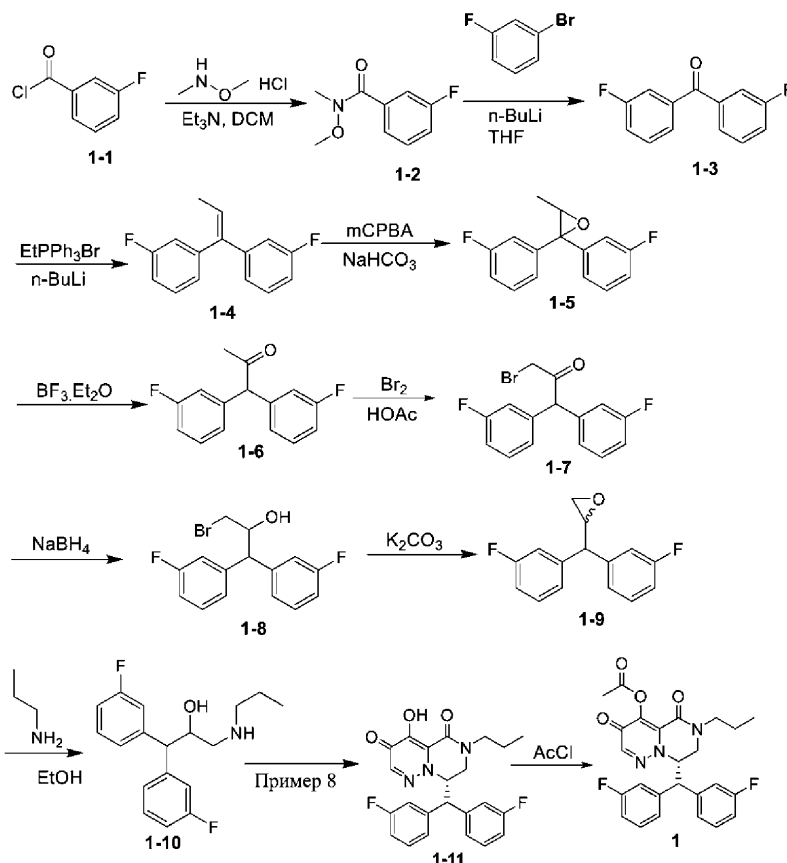
К раствору соединения G (9,0 г, 22,2 ммоль) в спиртосодержащем реагенте (110 мл) добавляли 10% Pd на углеводе (700 мг; 3% моль). Реакционную колбу продували водородом в условиях вакуума, а суспензию быстро перемешивали при КТ в атмосфере водорода (баллонное давление) в течение 2 ч (анализ ЖХМС показал полное преобразование). Смесь фильтровали через целит с последующей промывкой 10% MeOH/CH₂Cl₂ (50 мл). Фильтрат концентрировали для получения соединения J в виде желто-коричневого кристаллического вещества (6,9 г), которое использовали без дополнительной очистки.

К раствору соединения J (6,9 г, 22 ммоль) и триэтиламина (9,2 г, 22 ммоль) в ДХМ (80 мл) при 0°C по капле добавляли 2-триметилсилилэтоксиметилхлорид (SEMCl, 5,27 г, 29,8 ммоль). После добавления ледяную баню убрали, а смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Анализ ТСХ показал наличие соединения J. Добавляли дополнительный 2-триметилсилилэтоксиметилхлорид (SEMCl, 2 мл, 11,2 ммоль). Анализ ТСХ через 2 ч показал, что реакция завершилась. Смесь гасили насыщ. водным раствором NH₄Cl (100 мл) и 2М водного раствора HCl (20 мл, конечный pH ~7), а затем разделяли слои. Водный слой экстрагировали ДХМ (80 мл), а объединенные органические слои промывали водой с последующим промыванием солевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Раствор концентрировали для получения оранжевого масла, которое очищали методом колоночной хроматографии (силикагель; 45-75% EtOAc/гексаны) для получения соединения K в виде бесцветного масла (7,95 г, 81%), которое впоследствии затвердевало.

К перемешиваемому раствору соединения K (7,95 г, 17,9 ммоль) в спиртосодержащем реагенте (120 мл) при КТ добавляли водн. раствор NaOH (2М, 54 мл, 108 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 ч (ЖХМС показал полное преобразование), а затем концентрировали приблизительно до половины объема при пониженном давлении (45°C). Смесь охлаждали при 0°C и подкисляли с помощью 2М HCl до pH ~2-3 (pH-бумага). Во время подкисления осаждалось маслянистое твердое вещество белого цвета, которое экстрагировали ДХМ (150 мл). Слои разделили, а водный слой экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали для получения промежуточного соединения В (6,8 г) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХМС: m/z 415 [M-H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,38 (с, 1H), 5,57 (с, 2H), 5,40 (с, 2H), 3,8 (дд, J=8,8, 8,8 Гц, 2H), 3,68 (дд, J=8,4, 8,4 Гц, 2H), 0,965 (дд, J=16,8, 6,8 Гц, 4H), 0,01 (с, 18H).

Пример 1. Соединение 1.



К раствору N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорида (138 мг, 1,42 моль) в ДХМ (1,5 л) добавляли Et_3N (383 г, 3,78 моль) при комнатной температуре (КТ). К перемешиваемой смеси по капле добавляли 1-1 (150 г, 946 ммоль) при 0°C в атмосфере N_2 . Раствор перемешивали при той же температуре в течение 1 ч, а затем медленно нагревали до КТ в течение 10 ч. Смесь добавляли в воду (~1 л) и экстрагировали EtOAc (2×500 мл). Объединенные органические фазы сушили Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали методом флэш-колоночной хроматографии (элюент: PE) для получения 1-2 в виде белого твердого вещества (150 г, выход: 86,5%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,49-7,43 (1H, м), 7,41-7,32 (2H, м), 7,18-7,10 (1H, м), 3,54 (3H, с), 3,34 (3H, с).

К раствору 1-бром-3-фторбензола (133 г, 764 ммоль) в THF (1 л) при -78°C в атмосфере N_2 по капле добавляли $n\text{-BuLi}$ (305 мл, 764 ммоль) в течение 1 ч. Раствор обработали раствором 1-2 (100 г, 546 ммоль) в THF. После добавления смесь медленно нагревали до КТ и перемешивали в течение 16 ч. Раствор гасили водой (1 л) и экстрагировали EtOAc (3×400 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EtOAc =50:1) для получения 1-3 в виде белого твердого вещества (104 г, выход: 87,3%).

К раствору EtPPh_3Br (442 г, 1,19 моль) в THF (1,0 л) при 0°C по капле добавляли $n\text{-BuLi}$ (476 мл, 1,19 моль) в течение 1 ч. Смесь медленно нагревали и по капле добавляли раствор 1-3 (104 г, 476 ммоль) в THF в течение 1 ч. Реакцию гасили водой (1,0 л) с и экстрагировали EtOAc (3×400 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EtOAc =100:1) для получения 1-4 в виде бесцветного масла (90 г, выход: 82%).

К раствору 1-4 (30 г, 130 ммоль) в ДХМ (2,0 л) добавляли NaHCO_3 (23 г, 273 ммоль). Перемешиваемую смесь охлаждали до 0°C и порциями обрабатывали $m\text{-CPBA}$ (56,2 г, 325 ммоль). После добавления смесь перемешивали при той же температуре в течение 3 ч. Реакцию гасили насыщ. водн. раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ и экстрагировали ДХМ (3×500 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EtOAc =100:1) для получения 1-5 в виде желтого масла (13 г, 40,5%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,26-7,24 (м, 1H), 7,17-7,15 (м, 1H), 7,08-6,99 (м, 6H), 3,48-3,43 (м, 1H), 1,25-1,17 (м, 3H).

К раствору 1-5 (20 г, 81,2 ммоль) в THF (300 мл) добавляли $\text{BF}_3/\text{Et}_2\text{O}$ (100 мл) при КТ. Смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. После завершения преобразования реакцию гасили насыщ. водн. раствором NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои

сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 10:1) для получения 1-6 в виде желтого масла (15 г, выход: 75%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,35-7,29 (м, 2H), 7,02-7,96 (м, 6H), 5,10 (с, 1H), 2,27 (с, 3H).

К раствору 1-6 (15 г, 60,9 ммоль) в AcOH (120 мл) при 60°C по капле добавляли Br_2 (9,73 г, 60,9 ммоль) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч (по показаниям ТСХ, PE:EtOAc = 20:1). Смесь медленно вливали в ледяную воду (200 мл). Смесь экстрагировали EA (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали NaHCO_3 соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Растворитель удалили при пониженном давлении для получения неочищенного соединения 1-7 (25 г), которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

К раствору неочищенного соединения 1-7 (50 г) в THF (300 мл) при 0°C в атмосфере N_2 порционно добавляли NaBH_4 (20 г, 529 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакцию гасили H_2O (500 мл). Раствор экстрагировали EtOAc (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили с NaSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии для получения 1-8 в виде бесцветного масла (36 г, выход: 71,6%).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,36-7,29 (м, 2H), 7,19-7,11 (м, 3H), 7,07-6,95 (м, 3H), 4,53-4,48 (м, 1H), 4,19-4,17 (м, 1H), 3,57-3,54 (м, 1H), 3,37-3,33 (м, 1H).

К раствору 1-8 (36 г, 110,72 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляли K_2CO_3 (39,54 г, 286,1 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч (по показаниям ТСХ, PE:EtOAc = 10:1). Смесь фильтровали, а фильтровальный осадок промыли ДХМ. Объединенные фильтраты концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии (PE:EtOAc = 100:1) для получения 1-9 в виде бесцветного масла (19 г, выход: 70,1%).

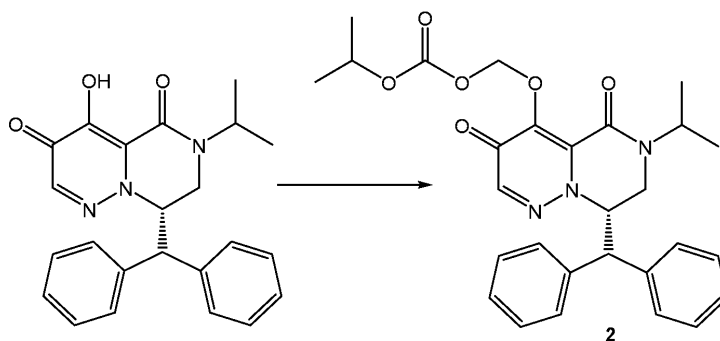
^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,29-7,27 (м, 2H), 7,06-6,92 (м, 6H), 3,84-3,82 (д, J=6,8, 1H), 3,78-3,88 (м, 1H), 2,88-2,85 (т, J=4,4, 1H), 2,51-2,49 (м, 1H).

Соединение 1-9 (8,3 г, 33,7 ммоль) добавляли в раствор *n*-пропиламина в EtOH (100 мл, об./об., 9:1). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи (по показаниям ТСХ, PE:EtOAc = 10:1). Смесь концентрировали при пониженном давлении для получения аминокспирта 1-10 в виде масла (7,7 г, выход: 75%).

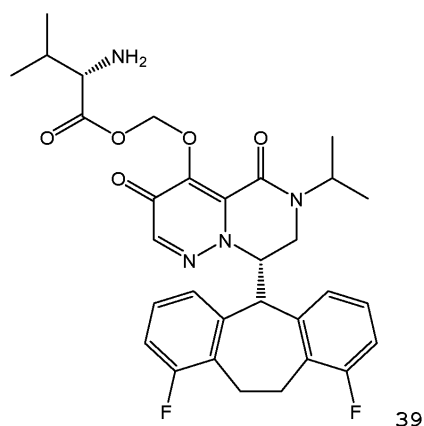
Следуя примеру 8, заменяя 10-2 на 1-10 и проводя конечный этап удаления защитных групп ТФУ, получают 1-11.

К раствору 1-11 (175 мг, 0,41 ммоль) в EtOAc (2,5 мл) добавляли триэтиламин (0,13 мл, 0,93 ммоль), а после него ацетилхлорид (0,04 мл, 0,51 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 2,5 ч, а затем обрабатывали 0,25 мл MeOH. Смесь разводили 20 мл EtOAc и последовательно промывали насыщенным раствором хлорида аммония, насыщенным раствором NaHCO_3 и, наконец, соевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении для получения масла, которое очищали методом хроматографии на SiO_2 (25%-75% EtOAc/гексан). Разделение отдельных энантимеров проводили методом СЖХ-хроматографии (колонок: Chiralpak AS-H 150×4,6 мм I.D., 5 мкм подвижной фазы: этанол (0,05% ДЭА) в CO_2 от 5 до 40%). Выделенный продукт растворяли в небольшом количестве *i*PrOAc и добавляли гексан до легкой замутненности, и оставляли при КТ на ночь. Осажденное твердое вещество фильтровали и промыли гексаном для получения 1 в виде белого твердого вещества (65%). ЖХМС(ИЭР) $m/z=468$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

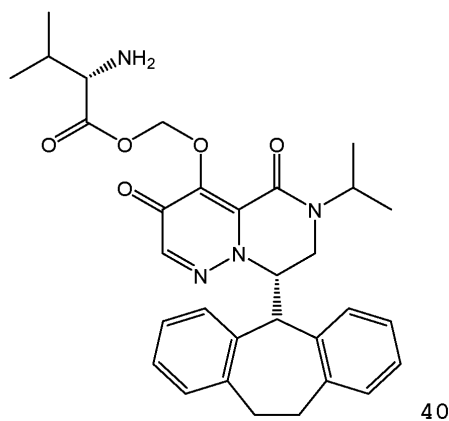
Пример 2. Соединение 2.



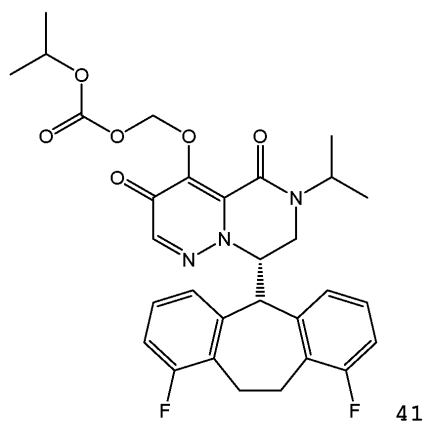
Раствор (S)-8-бензгидрил 4-гидрокси-6-изопропил-7,8-дигидро-3H-пиразино[1,2-б]пиридазин-3,5(6H)-диона (150 мг, 0,38 ммоль) в ДМФ (1,5 мл) обрабатывали K_2CO_3 (133 мг, 0,96 ммоль) и йодометил изопропил карбонатом (132 мг, 0,54 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре (КТ) в течение ночи. Реакцию разводили водой, гасили 1M HCl (0,6 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20. мл) Органический слой промывали насыщ. раствором NaHCO_3 и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разводили в EtOAc (2,5 мл) и обрабатывали гексанами, перемешивая. Твердое вещество фильтровали для получения 2 (100 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХМС(ИЭР) $m/z=506$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Соединение 39 получали способами, аналогичными описанным в примере 2, используя (S)-йодометил 3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-метилпентаноат с последующим гидрогенолизом Pd/C в EtOAc/MeOH, содержащем безводную HCl. Очистка методом ВЭЖХ ((0,1% муравьиной кислоты/АЦН) дает 39 в виде частичной соли муравьиной кислоты в виде белого порошка. ЖХМС(ИЭР) $m/z=581$ $[M+H]^+$.

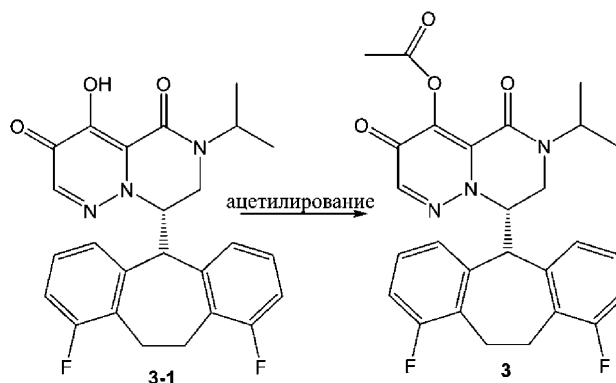


Соединение 40 получали способами, аналогичными описанным в примере 2, используя (S)-йодометил 3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-метилпентаноат с последующим гидрогенолизом Pd/C в EtOAc/MeOH, содержащем безводную HCl. Очистка методом ВЭЖХ ((0,1% муравьиной кислоты/АЦН) дает 40 в виде частичной соли муравьиной кислоты в виде белого порошка. ЖХМС (ИЭР) $m/z=545$ $[M+H]^+$.



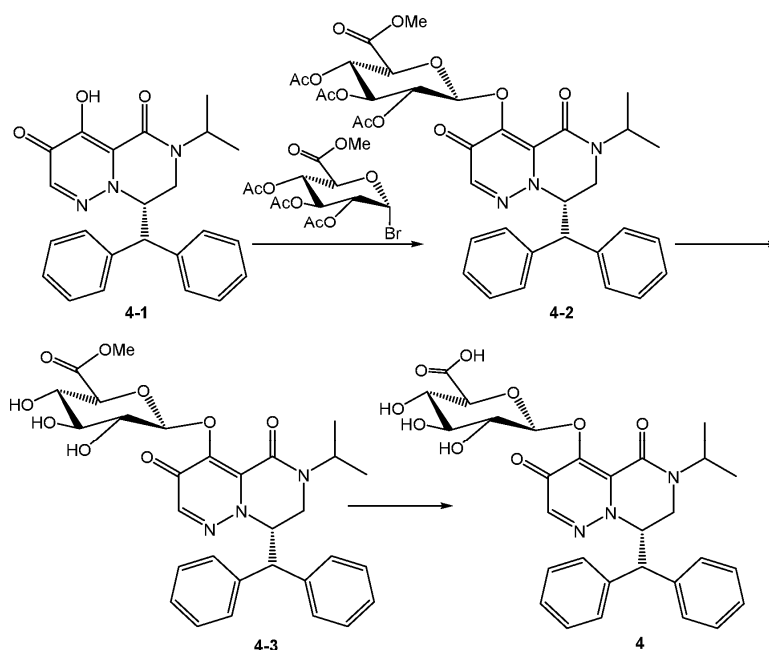
Соединение 41 получали способами, аналогичными описанным в примере 2. ЖХМС (ИЭР) $m/z=568$ $[M+H]^+$.

Пример 3. Соединение 3.



Соединение 3 получали путем ацетилирования 3-1 способами, аналогичными описанным в примере 1. ЖХМС (ИЭР) $m/z=494$ $[M+H]^+$.

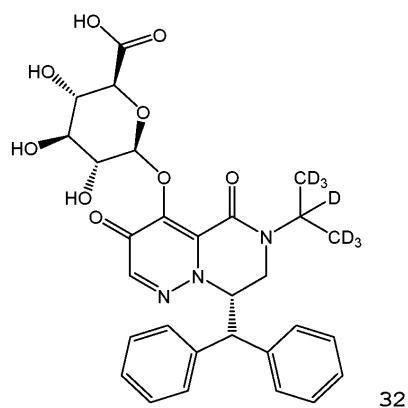
Пример 4. Соединение 4.



Смесь 4-1 (601 мг, 1,54 ммоль) и (2R,3R,4S,5S,6S)-2-бром-6-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пирин-3,4,5-триил триацетата (918 мг, 2,31 ммоль) в толуоле (10,3 мл) обрабатывали оксидом серебра(II) (AgO, 892 мг, 3,85 ммоль) и нагревали при 110°C в течение 3,5 ч. Смесь охлаждали до КТ, разводили EtOAc (25 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (Biotage 50 г HP-Sil; градиент 70% EtOAc/гексаны - 100% EtOAc) с получением 4-2 (965 мг) в виде белого твердого вещества.

К 4-2 добавляли MeOH (24 мл, частично растворимый) и K_2CO_3 (0,48 ммоль, 50 ммоль в MeOH). Смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакцию гасили добавлением буфера Et_3N -HOAc (4,62 мл, 1M в воде) и последующим добавлением воды (10 мл). Смесь фильтровали через среднюю входную воронку с получением 4-3 (338 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХМС(ИЭР) $m/z=580$ $[M+1]^+$.

Соединение 4-3 смешивали с 1,4-диоксаном (6,4 мл) и водой (3,2 мл), а затем обрабатывали K_2CO_3 (89 мг, 0,64 ммоль). Смесь нагревали при 50°C в течение 40 мин. Смесь охлаждали до КТ, обрабатывали буфером Et_3N -HOAc (4,5 мл, 1M в воде) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и смешивали с ДМСО (4,5 мл). Очистка методом препаративной ВЭЖХ (0,1% муравьиная кислота/АЦН) с давала 4 (55 мг; лиофилизированный порошок) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) $m/z=566$ $[M+1]^+$.

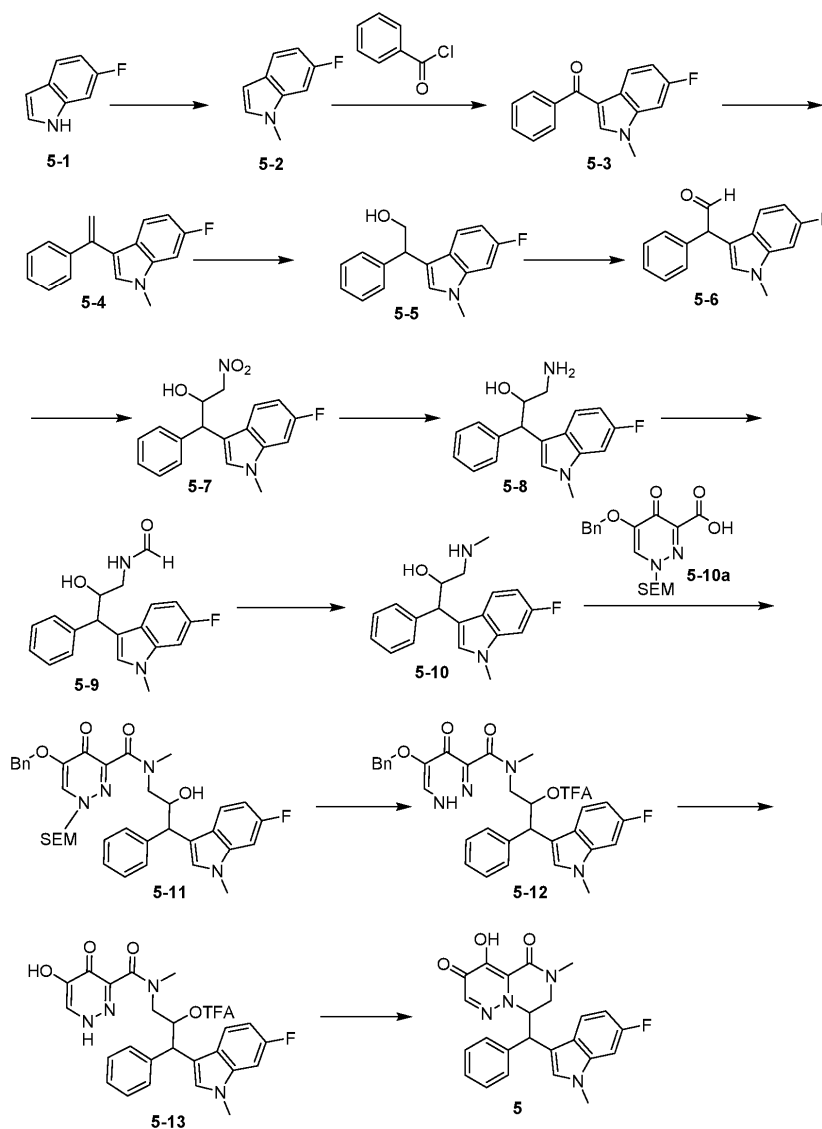


32

Соединение 32 получали в соответствии с процедурами, аналогичными 4 с применением 17. ЖХМС (ИЭР) $m/z=573 [M+1]^+$.

Соединение 72 получали в соответствии с процедурами, аналогичными 4 с применением (S)-8-(1,9-дифтор-10,11-дигидро-5H-дibenzo[a,d][7]аннулен-5-ил)-4-гидрокси-6-изопропил-7,8-дигидро-3H-пиразино[1,2-b]пиридазин-3,5(6H)-диона. ЖХМС(ИЭР) $m/z=623 [M+1]^+$.

Пример 5. Соединение 5.



К раствору 5-1 (16,00 г, 118,40 ммоль) в THF (50,00 мл) порционно добавляли NaN (9,47 г, 236,80 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и добавляли MeI (59,50 г, 419,19 ммоль). Смесь нагревали до 25°C и перемешивали при 25°C в течение 1 ч. ТСХ (PE:EA=10:1) показала, что исходный материал был израсходован. Реакцию гасили водой (70 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Смесь экстрагировали EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали соле-

вым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 5-2 (22 г.) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующем этапе.

К раствору 5-2 (11,00 г, 73,7 ммоль) в ДХМ (100,00 мл) при 0° добавляли безводный $ZnCl_2$ (20,10 г, 147 ммоль). Суспензию нагревали до 25°С и перемешивали при 25°С в течение 1 ч. К суспензии по капле добавляли бензоилхлорид (15,55 г, 110,63 ммоль) в течение 15 мин. Смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем добавляли $AlCl_3$ (10,82 г, 81,12 ммоль). Смесь интенсивно перемешивали в течение 2 ч и отслеживали методом ТСХ (ЕА:РЕ=10:1). Реакцию гасили льдом (50 мл). Водную фазу экстрагировали ДХМ (3×250 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщ. соевым раствором. (2×50 мл). Объединенные экстракты сушили Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА=10:1, 5:1) с получением 5-3 (18,00 г) в виде светло-зеленого твердого вещества.

К раствору метилтрифенилфосфонийбромида (106,00 г, 297,00 ммоль) в ТГФ (100,00 мл) по капле добавляли LiHMDS (1М, 327,00 мл) при 0°С. Смесь перемешивали при 0°С в течение 1 ч. Добавляли соединение 5-3 (15,00 г, 19,74 ммоль) в ТГФ (20,00 мл). Смесь нагревали до 25°С и перемешивали при 25°С в течение 2 ч. ТСХ (РЕ:ЕА=10:1) показала, что исходный материал был израсходован. Реакционную смесь гасили водой (70 мл), концентрировали при пониженном давлении и экстрагировали EtOAc (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (РЕ:EtOAc=100-80:1) с получением 5-4 (13,40 г) в виде белого твердого вещества.

К раствору 5-4 (10,00 г, 39,79 ммоль) в ТГФ (40,00 мл) по капле добавляли BH_3-Me_2S (10М, 20,00 мл) при 0°С. Смесь перемешивали при 0°С в течение 2 ч, а затем по капле добавляли NaOH (1М, 50,60 мл) и H_2O_2 (26,4 мл, 274,79 ммоль). Смесь нагревали до 25°С и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли EtOAc (150 мл) и разделяли слои. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 5-5 (6,00 г) в виде зеленого масла.

К раствору 5-5 (1,50 г, 5,57 ммоль) в ДМСО (20,00 мл) добавляли IBX (2,34 г, 8,36 ммоль). Смесь перемешивали при 25°С в течение 3 ч. ТСХ (РЕ:ЕА=3:1) показала, что исходный материал был израсходован. Добавляли воду (40 мл) и экстрагировали водную фазу EtOAc (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (РЕ:ЕА=30:1-15:1) с получением 5-6 (1,2 г) в виде коричневого масла.

К раствору 5-6 (1,20 г, 4,49 ммоль) в CH_3NO_2 (20,00 мл) добавляли ТЭА (4,00 мл). Смесь перемешивали при 25°С в течение 2 ч. ТСХ показала, что исходный материал был израсходован. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 5-7 в виде коричневого масла, которое использовали непосредственно на следующем этапе.

К раствору 5-7 (1,56 г, 4,75 ммоль) в EtOH (25,00 мл) и H_2O (5,00 мл) добавляли Fe (1,33 г, 23,75 ммоль) и NH_4Cl (1,27 г, 23,75 ммоль). Смесь нагревали до 80°С и перемешивали в течение 12 ч. ЖХМС показала, что исходный материал был израсходован. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH=30:1-5:1) с получением 5-8 (620 мг) в виде желтого твердого вещества.

Раствор 5-8 (620,00 мг, 2,08 ммоль) в этилформиате (30,00 мл) нагревали до 80°С и перемешивали в течение 4 ч. ЖХМС показала, что исходный материал был израсходован. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 5-9 (730 мг) в виде коричневого масла, которое использовали непосредственно на следующем этапе.

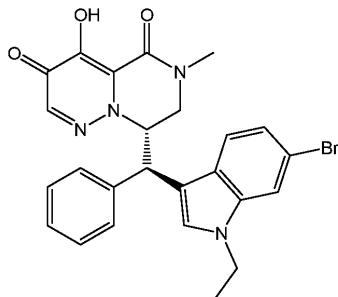
К раствору 5-9 (730,00 мг) в ТГФ (20,00 мл) по капле добавляли BH_3-Me_2S (10М, 1,20 мл) при 0°С. Смесь перемешивали при 0°С в течение 30 мин, после чего нагревали до 25°С. После перемешивания в течение 1 ч смесь нагревали до 80°С и перемешивали в течение 3 ч. ТСХ (ДХМ:MeOH=10:1) показала, что исходный материал был израсходован. Полученную смесь охлаждали до 0°С, а реакцию гасили MeOH (5 мл). Растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли воду (25 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3×100 мл), а объединенный органический слой промыли соевым раствором (40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH=100:1-50:1) с получением 5-10 (412,00 мг) в виде желтого твердого вещества.

К раствору 5-10а (596,34 мг, 1,58 ммоль) в ДХМ (25,00 мл) добавляли НАТУ (1,00 г, 2,64 ммоль) и ДИЭА (682,39 мг, 5,28 ммоль). Смесь перемешивали при 25°С в течение 30 мин. Добавляли 5-10 (412,00 мг, 1,32 ммоль), растворенное в ДХМ (3,00 мл). Смесь перемешивали при 25°С в течение 3 ч, а затем добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ (30 мл). Слои разделяли, а водную фазу экстрагировали ДХМ (3×150 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщ. раствором Na_2CO_3 (50 мл) и соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт методом хроматографии на силикагеле с получением 5-11 (890,00 мг) в виде желтого масла.

К раствору соединения 5-11 (890,00 мг, 298,13 ммоль) в ДХМ (20,00 мл) добавляли ТФУА (5,00 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 5 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении при 30°C с получением 5-12 (1,00 г) в виде коричневого масла, которое использовали непосредственно на следующем этапе.

К раствору 5-12 (1,00 г, 1,57 ммоль) в толуоле (10,00 мл) добавляли БСА (638,77 мг, 3,14 ммоль) и 10% Pd/C (500,00 мг). Смесь перемешивали при 20°C в атмосфере H₂ (15 фунт/кв.дюйм) в течение 2 ч. Смесь фильтровали, а фильтрат промыли ДХМ (3×50 мл). Объединенные органические фазы концентрировали при пониженном давлении с получением 5-13 (1,60 г) в виде желтого масла.

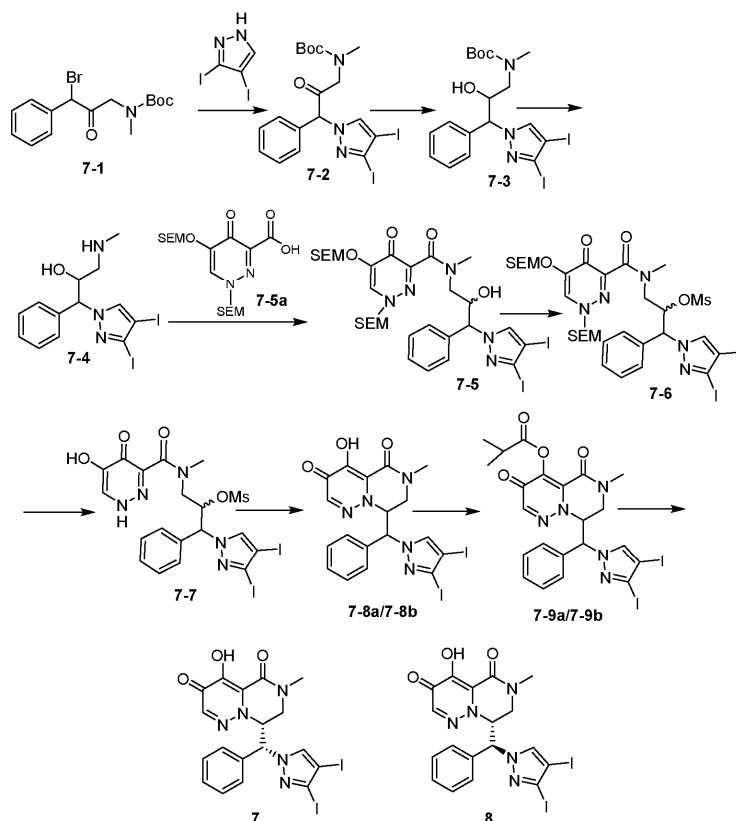
К раствору 5-13 (1,60 г, 1,26 ммоль) в толуоле (15,00 мл) добавляли ДИЭА (1,48 г, 11,45 ммоль). Смесь перемешивали при 110°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, а неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (буфер из 0,1% муравьиной кислоты/АЦН) с получением 5 (3,20 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХМС(ИЭР) $m/z=433$ [M+1]⁺.



6

Соединение 6 получали в виде одного диастереомера в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для 5, начиная со стадии 2 с применением 6-бром-1-этил-1H-индола и выделением раннего пика элюирования после очистки методом ВЭЖХ. ЖХМС(ИЭР) $m/z=507$ и 509 [M+1]⁺. Stereoхимические характеристики приписаны относительно.

Пример 6. Соединения 7 и 8.



К раствору 3,4-дйодо-1H-пиразола (8,74 г, 27,32 ммоль) в ДМФ (90 мл) добавляли K₂CO₃ (13,73 г, 99,36 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч, затем добавили раствор 7-1 (8,50 г, 24,84 ммоль) в ДМФ (90 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч. Смесь фильтровали, а твердое вещество промывали ЭА (2×150 мл). Фильтрат промывали водой (3×100 мл) и соевым раствором (200 мл), сушили над безводным натрий Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 7-2 (12,13 г) в виде желтого масла, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

К раствору 7-2 (12,13 г, 20,87 ммоль) в ТГФ (60 мл) и MeOH (40 мл) добавляли NaBH_4 (3,16 г, 83,49 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч в атмосфере N_2 . Реакцию гасили водой (120 мл) и экстрагировали ЭА (250 мл). Органический слой промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (PE:EA=30:1, 5:1) с получением 7-3 (11,80 г) в виде желтого масла.

Соединение 7-3 (11,80 г, 20,23 ммоль) в ДХМ:ТГФ=2:1 (30 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 7-4 (14,35 г) в виде коричневого масла, которое использовали непосредственно на следующем этапе.

К раствору 7-5а (7,04 г, 16,90 ммоль) в ДМФ (80 мл) добавляли НАТУ (10,71 г, 28,16 ммоль) и ДИПЭА (5,46 г, 42,24 ммоль) при 25°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. В раствор добавляли 7-4 (6,80 г, 14,08 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (40 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. ТСХ (ДХМ:MeOH=20:1) показала завершение реакции. Реакцию гасили водой (100 мл) и экстрагировали ЭА (250 мл). Органический слой промывали насыщ. солевым раствором (200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH=200:1, 10:1) с получением 7-5 (10,10 г) в виде коричневого масла.

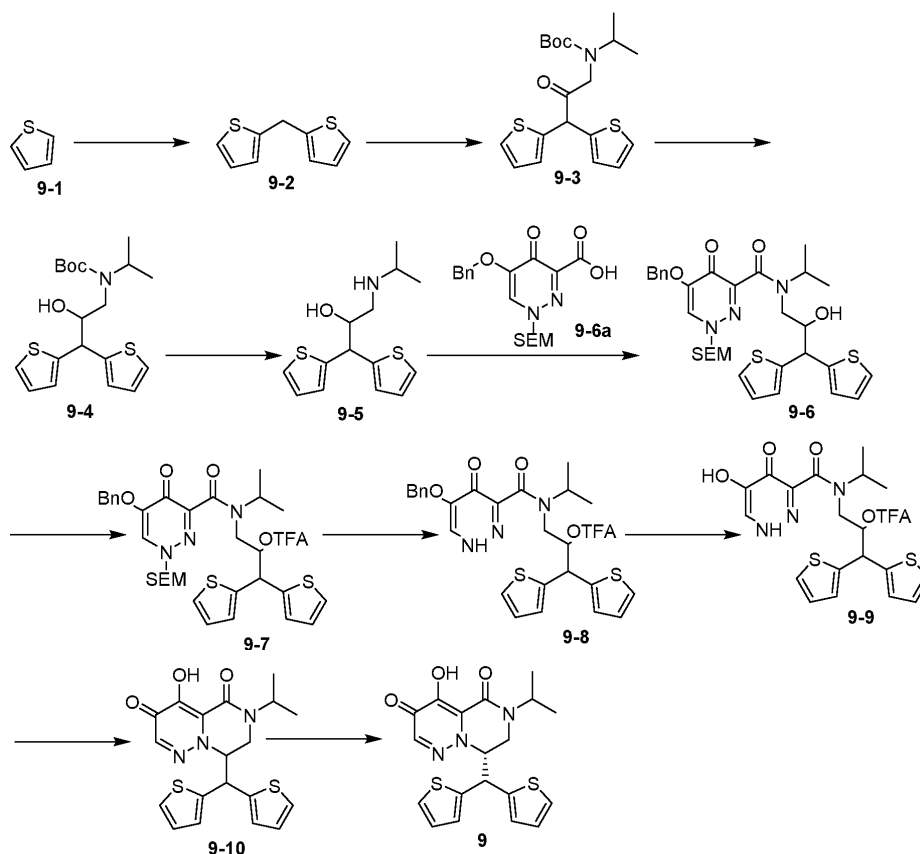
К раствору 7-5 (3,00 г, 3,40 ммоль) и ТЭА (3,78 г, 37,40 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли MgCl (3,89 г, 34,00 ммоль) при 0°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакцию гасили водой (25 мл). Водную фазу экстрагировали ДХМ (2×40 мл). Комбинированную органическую фазу промывали насыщ. солевым раствором (40 мл), сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH=от 200:1 до 20:1) с получением 7-6 (3,20 г) в виде желтого масла.

Раствор 7-6 (3,20 г, 3,33 ммоль) в ТФУ (30 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 7-7 (2,98 г), которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

К раствору 7-7 (6,05 г, 8,65 ммоль) в толуоле (60 мл) добавляли ДИПЭА (8 мл) в атмосфере N_2 при 110°C. Смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч, а растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (0,1% муравьиная кислота/АЦН) с получением 7-8а и 7-8b в виде двух отдельных диастереомеров (805,0 мг, 695,0 мг) в виде бледно-коричневых твердых веществ.

К более рано элюируемому диастереомеру 7-8а (627 мг, 1,04 ммоль) и ТЭА (631,43 мг, 6,24 ммоль) в ДХМ (10,00 мл) добавляли 2-метилпропаноилхлорид (554,06 мг, 5,20 ммоль) при 0°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. ТСХ (PE:EtOAc=1:1) показала, что исходный материал был израсходован. Реакцию гасили водой (15 мл) при 0°C, а водную фазу экстрагировали ДХМ (2×5 мл). Комбинированные органические фазы промывали насыщ. солевым раствором (3×15 мл), сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Выделенный остаток в (7-9а) очищали методом СЖХ (колонка: Chiralpak AS-H 150×4,6 мм I.D., 5 мкм мобильной фазы: этанол (0,05% ДЭА) в CO_2 от 5 до 40%) для получения двух фракций. Раствор более поздно элюирующейся фракции в этаноле (~300 мл, 0,05% ДЭА) нагревали в течение 30 мин и концентрировали при пониженном давлении в водяной бане при 50°C и получали 7 в виде одного энантиомера (263 мг) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) $m/z=604$ $[\text{M}+1]^+$. Следуя аналогичной процедуре с применением 7-8b, но выделяя более рано элюирующийся энантиомер, получают 8. ЖХМС (ИЭР) $m/z=604$ $[\text{M}+1]^+$.

Пример 7. Соединение 9.



К раствору $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (4,14 г, 0,03 моль) в воде (20 мл) в химическом стакане объемом 100 мл, оборудованном магнитной мешалкой, добавляли столбец, который содержит SiO_2 (10 г, 200-300 меш). Смесь перемешивали в течение 15 мин, а затем аккуратно нагревали на горячей плитке с периодическим перемешиванием до получения сыпучего твердого вещества белого цвета. Катализатор дополнительно сушили путем помещения химического стакана в духовой шкаф с температурой 120°C по меньшей мере на 48 ч перед применением.

Суспензионный раствор параформальдегида (4,82 г, 53,51 ммоль), NaHSO_4 SiO_2 (2,00 г) и 9-1 (22,51 г, 267,55 ммоль) нагревали при 85°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 . ЖХМС показала, что нужный продукт был получен. Реакционную смесь охлаждали до КТ и выпаривали до сухости в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA=10 0:1) и получали 9-2 (1,10 г) в виде бесцветного масла.

Раствор LDA (2M, 33,40 мл) по капле добавляли к раствору 9-2 (8,03 г, 44,54 ммоль) в ТГФ (80,00 мл) при 0°C . Смесь перемешивали при 0°C . Через 30 мин добавляли метил 2-((трет-бутоксикарбонил)(изопропил)амино)ацетат (5,15 г, 22,27 ммоль) при 0°C . Смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 1,5 ч. Реакцию гасили насыщ. раствором NH_4Cl (60 мл) и экстрагировали ЭА (150 мл). Органический слой промывали солевым раствором (60 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (PE:EA=120:1 до 30:1) с получением 9-3 (5,19 г) в виде желтого твердого вещества. +МС-ESI: $m/z=404,0$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

К раствору 9-3 (5,19 г, 13,67 ммоль) в MeOH (25,00 мл) и ТГФ (25,00 мл) добавляли NaBH_4 (2,59 г, 68,35 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. ЖХМС показала завершение реакции. Реакцию гасили с использованием насыщ. раствора NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали ЭА (500 мл). Органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = от 100:1 до 30:1) с получением 9-4 (4,52 г) в виде желтого масла. +МС-ESI: $m/z=404,0$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Раствор 9-4 (4,52 г, 11,85 ммоль, 1,00 экв.) в ТФУ (10,00 мл) и ДХМ (40,00 мл) перемешивали при КТ в течение 1 ч. ТСХ показала завершение реакции. Растворитель упарили при пониженном давлении. Осадок растворяли в ЭА (150 мл) и промывали насыщ. раствором NaHCO_3 (50 мл). Органический слой промывали солевым раствором (80 мл), сушили Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 9-5 (2,5 г) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

Смесь 9-6а (3,71 г, 9,84 ммоль), НАТУ (6,81 г, 17,90 ммоль) и ДИЭА (4,63 г, 35,80 ммоль) в ДХМ (20,00 мл) перемешивали при КТ в течение 30 мин. Добавляли раствор 9-5 (2,52 г, 8,95 ммоль) в ДХМ (20,00 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 12 ч. ЖХМС показала завершение реакции. Реакцию гасили соевым раствором (200 мл) и экстрагировали ДХМ (400 мл). Органический слой промывали лимонной кислотой (2×200 мл), насыщ. раствором NaHCO_3 (2×200 мл) и соевым раствором (200 мл) и сушили Na_2SO_4 . Смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (ДХМ:MeOH=от 200:1 до 20:1) и получали соединение 9-6 (4,65 г) в виде желтого воска. +МС-ESI: $m/z=640,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Раствор 9-6 (2,00 г, 3,13 ммоль) в трифторуксусном ангидриде (20,00 мл) и ДХМ (20,00 мл) перемешивали при КТ в течение 2 ч. Растворитель помещали в условия пониженного давления при 30°C и получали 9-7 (2,50 г) в виде желтого масла. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. +МС-ESI: $m/z=736,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

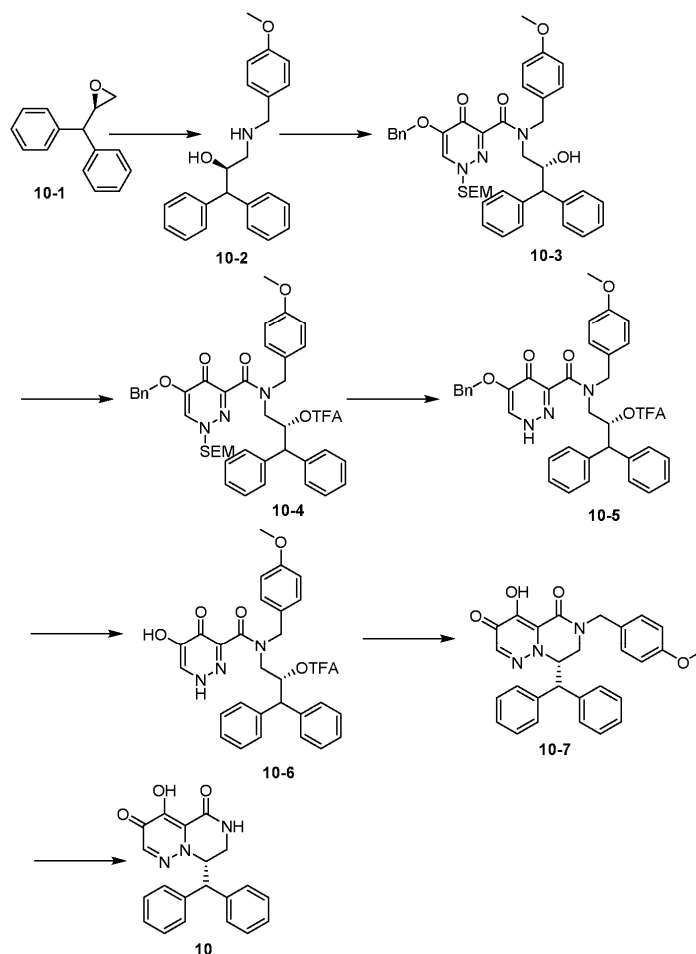
Раствор 9-7 (2,50 г, 3,40 ммоль) HCl/диоксане (4M, 39,97 мл) нагревали при 50°C в течение 1 ч. ЖХМС показала завершение реакции. Растворитель помещали в условия пониженного давления и получали 9-8 (2,24 г, неочищенное) в виде желтого масла, которое использовался на следующем этапе без дополнительной очистки. +ИЭР-МС: $m/z=606,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К раствору 9-8 (825,00 мг, 1,36 ммоль) в ТГФ (10,00 мл) добавляли Pd/C (1,00 г) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували H_2 . Смесь перемешивали при КТ в течение 12 ч. Смесь фильтровали через пластинку из целита и промывали пластинку ТГФ (3×20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали 9-9 в виде желтого масла, которое непосредственно использовали на следующем этапе. +МС-ESI: $m/z=515,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К неочищенному 9-9 добавляли толуол (60,00 мл) с последующим добавлением ДИЭА (7,40 г, 57,26 ммоль). Смесь нагревали при 110°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (0,1% муравьиная кислота) с получением 9-10 (56 мг) в виде желтого твердого вещества. +МС-ESI: $m/z=402,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К раствору 9-10 (56 мг, 0,14 ммоль) и ТЭА (71 мг, 0,7 ммоль, 5,00 экв.) в ДХМ (1,00 мл) добавляли хлорид изобутирила (74 мг, 0,71 ммоль, 5,00 экв.) при 0°C. Раствор нагревали до КТ и перемешивали в течение 2 ч. Реакцию гасили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (60 мл). Органическую фазу промывали соевым раствором (20 мл), сушили Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA=1:1) с получением прозрачного масла, которое дополнительно очищали методом СЖХ (колонка: Chiralpak IC-3M; 40% метанол (0,05% ДЭА) в CO_2), что давало 9-11 (32 мг, белое твердое вещество) в виде (R)-энантиомера. К раствору 9-11 в MeOH (1,00 мл) добавляли NaOH (2M, 1,42 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при КТ. Растворитель концентрировали при пониженном давлении, подкисляли HCl (20 мл) и экстрагировали EA (60 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением 9 (27%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) $m/z=402$ $[\text{M}+1]^+$.

Пример 8. Соединение 10.



К раствору 10-1 (7,70 г, 36,6 ммоль) в EtOH (40,00 мл) добавляли (4-метоксифенил)метанамин (5,02 г, 36,6 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. ТСХ (ДХМ:MeOH=20:1) показала, что исходный материал был израсходован. Растворитель удаляли при пониженном давлении, а неочищенный материал очищали методом хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH=30:1-10:1) и получали 10-2 (6,00 г).

К раствору 5-бензилокси-4-оксо-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)пиридазин-3-карбоновой кислоты (9,96 г, 26,46 ммоль) в ДХМ (50,00 мл) добавляли НАТУ (12,58 г, 33,08 ммоль) и ДИЭА (11,40 г, 88,20 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Добавляли раствор 10-2 (7,00 г, 22,05 ммоль) в ДХМ (5,00 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. ТСХ (ДХМ:MeOH=10:1) показала, что исходный материал был израсходован. Добавляли насыщ. раствор NaHCO₃ (100 мл) и разделяли смесь. Водную фазу экстрагировали ДХМ (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали 1М раствором HCl (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH=100:1-50:1) и получали 10-3 (72%) в виде коричневого твердого вещества.

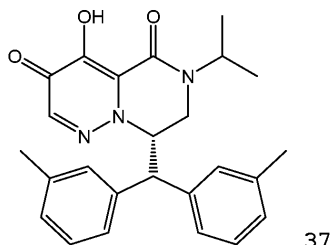
К раствору 10-3 (2,50 г, 3,54 ммоль) в ДХМ (10,00 мл) добавляли трифторуксусный ангидрид (20,00 мл). Смесь нагревали до 40°C и перемешивали в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и получали 10-4 в виде коричневого масла, которое непосредственно использовали на следующем этапе.

К раствору 10-4 (3,10 г) в диоксане (10,00 мл) добавляли HCl/диоксан (4М, 20 мл). Смесь нагревали до 40°C и перемешивали в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и получали 10-5 в виде желтого масла, которое непосредственно использовали на следующем этапе.

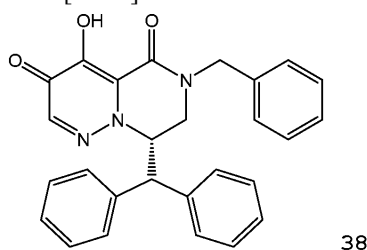
К раствору 10-5 (2,60 г) в толуоле (25,00 мл) добавляли Pd/C (1,00 г) и БСА (1,57 г, 7,74 ммоль). Суспензию дегазировали в вакууме, продували H₂ и перемешивали в атмосфере H₂ (~15 фунт/кв.дюйм) при 40°C в течение 3 ч. Смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали и получали 10-6 в виде коричневого масла, которое непосредственно использовали на следующем этапе.

Раствор 10-6 (1,70 г, 2,92 ммоль) в толуоле (5,00 мл) добавляли к горячему толуолу (105°C, 30 мл). Добавляли диизопропилэтиламин (4 мл). Смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в EtOAc (20 мл), а затем добавляли PE (80 мл). Твердое вещество фильтровали и сушили для получения 10-7 (76%) в виде коричневого твердого вещества.

К раствору 10-7 (950,00 мг, 1,77 ммоль) в ТФУ (12,00 мл) добавляли $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (3,00 мл). Смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 12 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Добавляли воду (50 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3×250 мл). Объединенные органические слои промыли соевым раствором (50 мл) и насыщ. раствором Na_2CO_3 (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный материал очищали методом препаративной ВЭЖХ (0,1% муравьиная кислота/АЦН) и получали 10 (36%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ИЭР-МС: $m/z=348$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

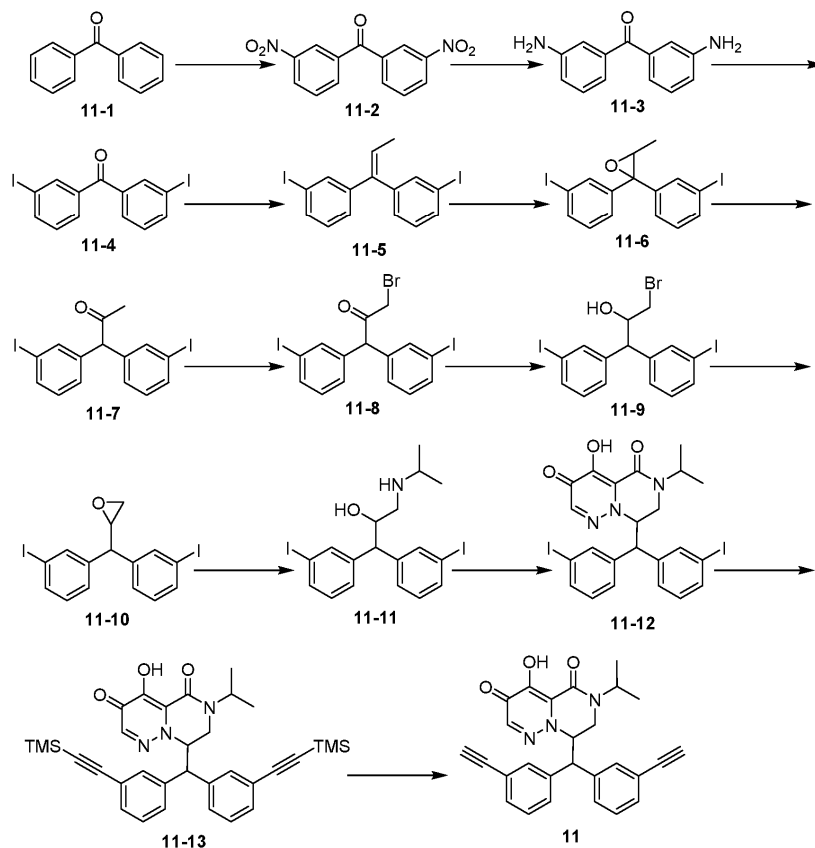


Соединение 37 получали в общем случае, как описано в примере 8, без конечного этапа удаления защитных групп ТФУ. ИЭР-МС: $m/z=418$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Соединение 38 получали, следуя примеру 8, с применением бензиламина и без конечного этапа удаления защитных групп ТФУ. ИЭР-МС: $m/z=438$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 9. Соединение 11.



К смеси 11-1 (10,0 г, 54,9 ммоль) в H_2SO_4 (50,0 мл) добавляли HNO_3 (5,0 мл) в один прием. Смесь нагревали до 75°C и выдержали при 75°C в течение 1 ч. Смеси охлаждали до КТ и выливали на подробленный лед. Затвердевшую смолистую массу механически разбивали и промывали водой до тех пор, пока промывочный раствор не становился нейтральным. Фильтровальный осадок сушили на воздухе и рекристаллизовали из бутанона (73 мл). Твердое вещество, медленно образуемое в течение ночи, фильтровали, а

затем промывали холодным бутаном, а после этого холодным EtOH для получения 11-2 (12,10 г, неочищенное) в виде желтого твердого вещества.

К смеси 11-2 (9,1 г, 33,4 ммоль) в EtOH (30,0 мл) и H₂O (30,0 мл) добавляли Fe (7,5 г, 133,7 ммоль) и NH₄Cl (8,9 г, 167,2 ммоль) в один прием в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч и фильтровали. Фильтрат выливали в смесь лед:вода (мас.:мас.=1:1) (50 мл) и перемешивали в течение 2 мин. Водную фазу экстрагировали ЭА (3×100 мл). Комбинированную органическую фазу промывали солевым раствором (2×80 мл), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (100-200 меш силикагель, PE:EA=1:0-2:1) и получали 11-3 (5,80 г) в виде желтого твердого вещества.

К смеси 11-3 (4,5 г, 21,0 ммоль) в конц. HCl (100,0 мл) порциями добавляли NaNO₂ (3,8 г, 54,5 ммоль) при 0-5°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 0-5°C в течение 2 ч, а затем добавляли NaI (18,9 г, 125,8 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 ч при 25°C. Смесь разводили в воде (75 мл) и экстрагировали ЭА (4×60 мл). Объединенный органический слой промыли раствором Na₂SO₃ (3×30 мл) и насыщ. солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (100-200 меш силикагель, PE:EA=1:0-5:1) и получали 11-4 (4,5 г) в виде грязно-белого твердого вещества.

К смеси этилтрифенилфосфонийбромида (5,1 г, 13,8 ммоль) в ТГФ (10,0 мл) порциями добавляли t-BuOK (1,6 г, 13,8 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, а затем добавляли 11-4 (3,0 г, 6,9 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2,5 ч. Реакцию гасили смесью лед:вода (мас.:мас.=1:1, 20 мл) и перемешивали в течение 2 мин. Водную фазу экстрагировали ЭА (3×80 мл). Комбинированную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (100-200 меш силикагель, PE:EA=1:0-20:1) и получали 11-5 (2,5 г) в виде бесцветного масла.

К смеси 11-5 (5,0 г, 11,2 ммоль) в ДХМ (20,0 мл) добавляли m-CPBA (4,8 г, 28,0 ммоль) и NaHCO₃ (1,9 г, 22,4 ммоль) в один прием при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем нагревали до 80°C и перемешивали в течение 4,5 ч. Смесь выливали в воду (30 мл) и перемешивали в течение 2 мин. Водную фазу экстрагировали ЭА (2×100 мл). Комбинированную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (100-200 меш силикагель, PE:EA=1:0-20:1) и получали 11-6 (1,7 г) в виде бесцветного масла.

К смеси 11-6 (1,7 г, 3,7 ммоль) в ДХМ (20,0 мл) добавляли BF₃·Et₂O (5,2 г, 36,8 ммоль) в один прием при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем нагревали до 20°C и перемешивали в течение 0,5 ч. Реакцию гасили водой (30 мл), а водную фазу экстрагировали ЭА (3×60 мл). Комбинированную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (100-200 меш силикагель, PE:EA=1:0-8:1) и получали 11-7 (500 мг) в виде бесцветного масла.

К раствору 11-7 (0,5 г, 1,1 ммоль) в ДХМ (10,0 мл) в один прием добавляли Et₃N (0,55 г, 5,5 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем по капле добавляли TMSOTf (0,98 г, 4,4 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивали при 0°C в течение 30 мин, нагревали до 20°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакцию гасили водой (10 мл) и экстрагировали ЭА (3×20 мл). Комбинированную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме для получения остатка. Остаток растворяли в H₂O (10,0 мл) и ТГФ (10,0 мл). NBS (0,19 г, 1,1 ммоль) добавляли при 0°C и перемешивали в течение 1 ч. Смесь промывали водой (10 мл) и экстрагировали ЭА (3×20 мл). Комбинированную органическую фазу промывали насыщ. солевым раствором (2×20 мл), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc=1:0-10:1) и получали 11-8 (0,31 г) в виде желтого масла.

К смеси 11-8 (0,31 г, 0,57 ммоль) в ТГФ (10,0 мл) порциями в один прием добавляли NaBH₄ (216,6 мг, 5,7 ммоль) при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. Добавляли H₂O (2,0 мл) и перемешивали в течение 0,5 ч. Реакцию гасили водой (10 мл), а водную фазу экстрагировали ЭА (3×20 мл). Комбинированную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (100-200 меш силикагель, PE:EA=1:0-5:1) и получали 11-9 (0,24 г) в виде желтого масла.

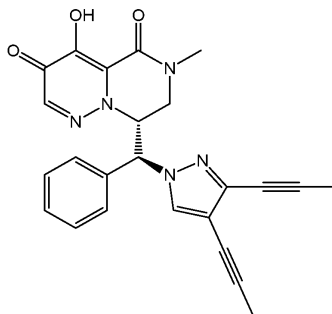
К смеси 11-9 (0,46 г, 0,85 ммоль) в MeOH (10,0 мл) добавляли K₂CO₃ (0,59 г, 4,25 ммоль) в один прием при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (100-200 меш силикагель, PE:EA=1:0-10:1) и получали 11-10 (0,38 г) в виде желтого масла.

К смеси 11-10 (2,3 г, 5,0 ммоль) в EtOH (20,0 мл) в один прием добавляли i-Pr₂NH (5,0 г, 49,8

ммоль) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при $60^\circ C$ в течение 1 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (100-200 меш силикагель, PE:EA=10:0-1:1) и получали 11-11 (2,0 г) в виде желтого масла.

Применяя способ, аналогичный получению 9, 11-11 преобразовывали в 11-12. К смеси 11-12 (500 мг, 780 ммоль) и этинил (триметил) силана (460 мг, 4,7 ммоль) в ТГФ (12,0 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (29 мг, 39 ммоль), Et_3N (789 мг, 7,8 ммоль) и CuI (8 мг, 39 ммоль) по одной порции в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при $60^\circ C$ в течение 1 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении для получения 11-13 (460 мг), которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

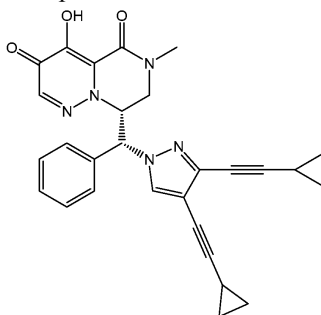
К смеси 11-13 (460 мг, 791 ммоль) в $MeOH$ (15,0 мл) добавляли NH_4F (586 мг, 15,8 ммоль) в один прием в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при $60^\circ C$ в течение 1 ч. Смесь концентрировали под вакуумом для получения остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (0,1% муравьиная кислота/АЦН) с последующей лиофилизацией, которая дала 11 (15 мг) в виде бежевого твердого вещества. ЖХМС(ИЭР) $m/z=438 [M+1]^+$.



12

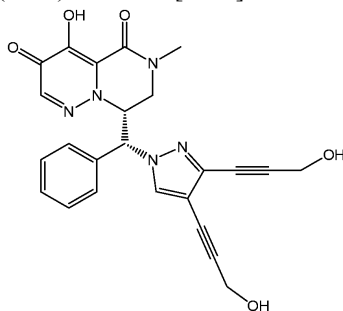
Соединение 12 получали, следуя процедуре, аналогичной получению 11-13, с применением 8-((3,4-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(фенил)метил)-4-гидрокси-6-метил-7,8-дигидро-3H-пиразино[1,2-б]пиридазин-3,5(6H)-диона, триметил(проп-1-ин-1-ил)силана и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ и нагреванием в течение 12 ч. Соединение 12 получали в виде отдельного диастереомера после очистки методом препаративной ВЭЖХ (0,1% муравьиная кислота/АЦН; с выделением первого элюируемого пика). ЖХМС (ИЭР) $m/z=428 [M+1]^+$.

Сtereoхимические характеристики приписаны относительно.



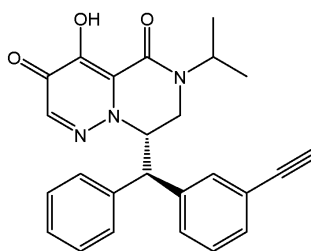
13

Соединение 13 получали, следуя процедуре, аналогичной получению 11-13, с применением одного стереоизомера 8-((3,4-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(фенил)метил)-4-гидрокси-6-метил-7,8-дигидро-3H-пиразино[1,2-б]пиридазин-3,5(6H)-диона, (циклопропилэтинил)триметилсилана и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ и нагреванием в течение 12 ч. Соединение 13 получали после очистки методом препаративной ВЭЖХ (0,1% муравьиная кислота/АЦН). ЖХМС (ИЭР) $m/z=480 [M+1]^+$.



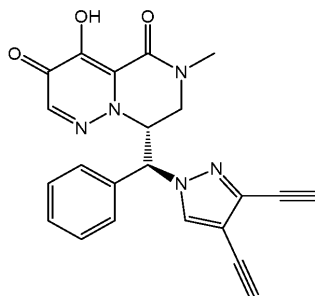
14

Соединение 14 получали, следуя процедуре, аналогичной получению 11-13, с применением одного стереоизомера 8-((3,4-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(фенил)метил)-4-гидрокси-6-метил-7,8-дигидро-3H-пиразино[1,2-б]пиридазин-3,5(6H)-диона, проп-2-ин-1-ола и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ и нагреванием в течение 12 ч. Соединение 14 получали после очистки методом препаративной ВЭЖХ (0,1% муравьиная кислота/АЦН). ЖХМС (ИЭР) $m/z=460 [M+1]^+$.



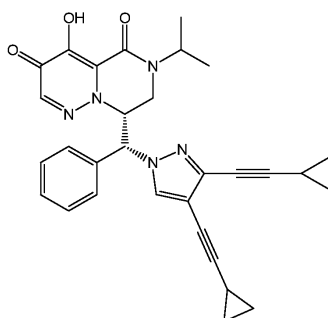
15

Соединение 15 получали, следуя процедуре, аналогичной получению 11-13 и 11, с применением одного стереоизомера 4-гидрокси-8-((3-йодофенил)(фенил)метил)-6-изопропил-7,8-дигидро-3Н-пиразино[1,2-б]пиридазин-3,5(6Н)-диона с последующим разделением энантимеров методом СЖХ и выделением последнего элюируемого пика. ЖХМС (ИЭР) $m/z = [M+1]+414$.



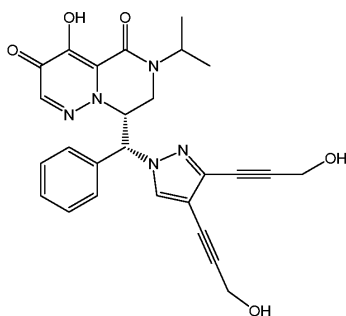
16

Соединение 16 получали в виде одного диастереомера, следуя процедуре, аналогичной получению 11-13 и 11, с применением 8-((3,4-дйодо-1Н-пиразол-1-ил)(фенил)метил)-4-гидрокси-6-метил-7,8-дигидро-3Н-пиразино[1,2-б]пиридазин-3,5(6Н)-диона с последующей очисткой методом ВЭЖХ и выделением первого элюируемого пика. ЖХМС (ИЭР) $m/z=400 [M+1]^+$. Стереохимические характеристики приписаны относительно.



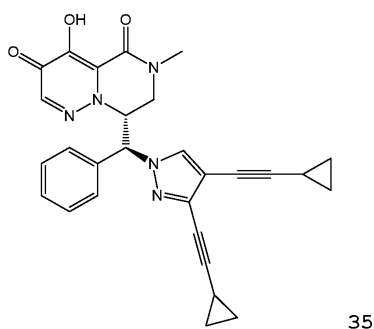
33

Соединение 33 получали в соответствии с процедурами, аналогичными получению 13. ЖХМС (ИЭР) $m/z=508 [M+1]^+$.



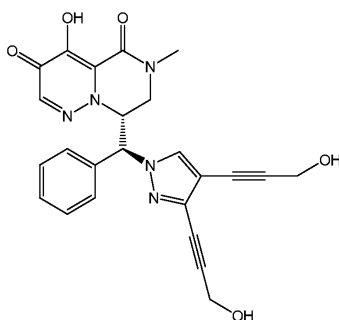
34

Соединение 34 получали в соответствии с процедурами, аналогичными получению 14. ЖХМС (ИЭР) $m/z=488 [M+1]^+$.



35

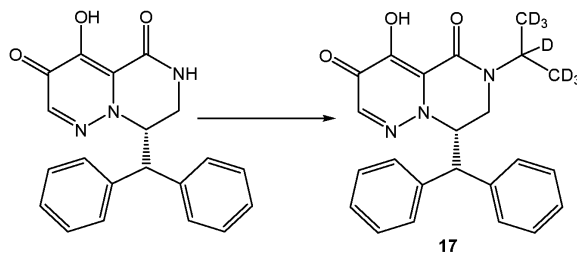
Соединение 35 получали, следуя процедуре, аналогичной получению 11-13, с применением 8-((3,4-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(фенил)метил)-4-гидрокси-6-метил-7,8-дигидро-3H-пиразино[1,2-б]пиридазин-3,5(6H)-диона, (циклопропилэтинил)триметилсилана и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ и нагреванием в течение 12 ч. Соединение 35 получали в виде отдельного диастереомера после очистки методом препаративной ВЭЖХ (0,1% муравьиная кислота/АЦН; первый элюируемый пик). ЖХМС (ИЭР) $m/z=480$ $[\text{M}+1]^+$. Stereoхимические характеристики приписаны относительно.



36

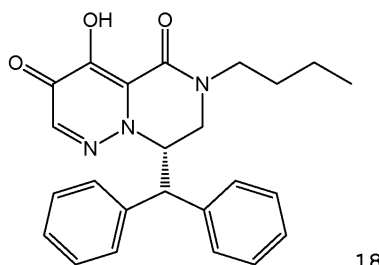
Соединение 36 получали, следуя процедуре, аналогичной получению 11-13, с применением 8-((3,4-дигидро-1H-пиразол-1-ил)(фенил)метил)-4-гидрокси-6-метил-7,8-дигидро-3H-пиразино[1,2-б]пиридазин-3,5(6H)-диона, проп-2-ин-1-ола и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ и нагреванием в течение 12 ч. Соединение 36 получали в виде отдельного диастереомера после очистки методом препаративной ВЭЖХ (0,1% муравьиная кислота/АЦН; первый элюируемый пик). ЖХМС (ИЭР) $m/z=460$ $[\text{M}+1]^+$. Stereoхимические характеристики приписаны относительно.

Пример 10. Соединение 17.



17

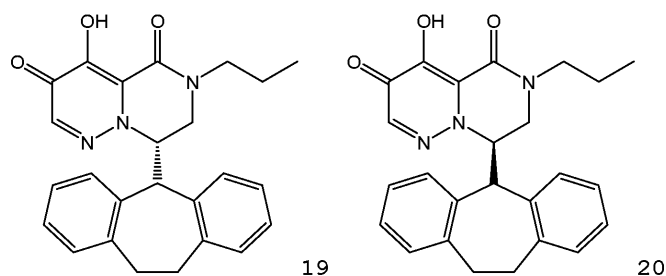
Ледяной раствор (S)-8-бензгидрил-4-гидрокси-7,8-дигидро-3H-пиразино[1,2-б]пиридазин-3,5(6H)-диона (25 мг, 0,075 ммоль) в ДМФ (1 мл) обрабатывали NaH (29 мг, 0,72 ммоль, 60 мас.% в минеральном масле). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем добавляли 2-йодпропан-(D₇) (72 мл, 0,72 ммоль). Смесь перемешивали и оставляли для медленного нагревания до КТ в течение ночи. Полученную бледно-желтую смесь охлаждали в ледяной воде, гасили 1M раствором HCl (3 мл), разводили водой (25 мл) и экстрагировали EtOAc (2×15 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в толуоле (10 мл) и концентрировали досуха (3×), а затем добавляли изопропанол (0,75 мл). Раствор перемешивали в ледяной воде в течение 1 ч. Твердый осадок фильтровали и получали 17 (20 мг) в виде твердого бежевого вещества. ЖХМС (ИЭР) $m/z=397$ $[\text{M}+1]^+$.



18

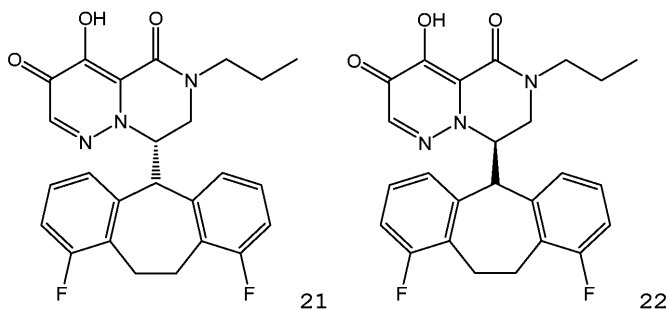
Соединение 18 получали, следуя процедуре, аналогичной получению 17, с применением бромбутана и препаративной ВЭЖХ (буфер из 0,1% муравьиной кислоты). ЖХМС (ИЭР) $m/z=404 [M+1]^+$.

Пример 11. Соединения 19 и 20.



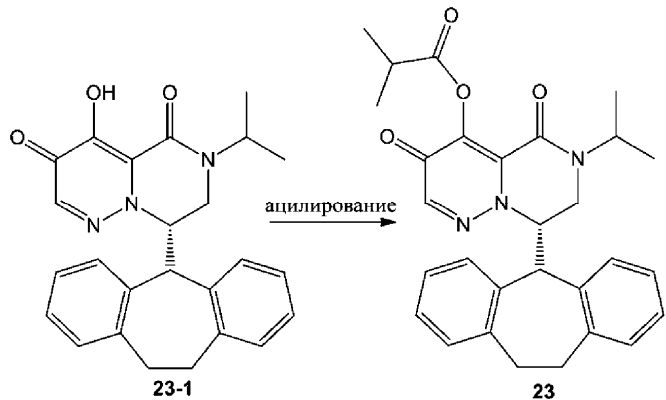
Соединения 19 и 20 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной в примере 1, с применением (S)- или (R)-2-(10,11-дигидро-5Н-добензо[а,д][7]аннулен-5-ил)оксирана. 19: ЖХМС (ИЭР) $m/z=416 [M+1]^+$ и 20: ЖХМС (ИЭР) $m/z=416 [M+1]^+$.

Пример 12. Соединения 21 и 22.



Соединения 21 и 22 получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной в примере 1, с применением (S)- или (R)-2-(1,9-дифтор-10,11-дигидро-5Н-добензо[а,д][7]аннулен-5-ил)оксирана. 21: ЖХМС (ИЭР) $m/z=452 [M+1]^+$ и 22: ЖХМС (ИЭР) $m/z=452 [M+1]^+$.

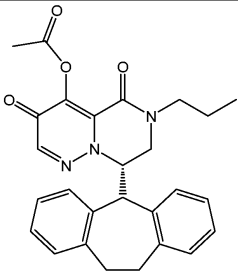
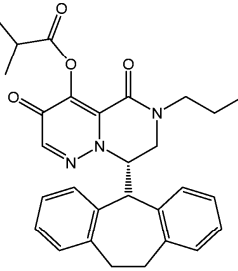
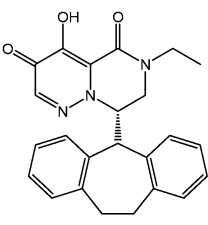
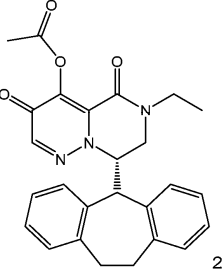
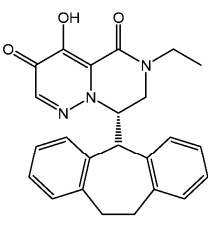
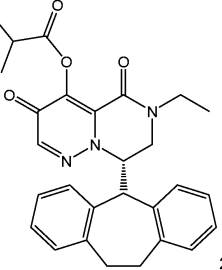
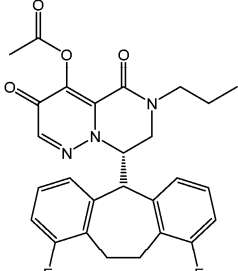
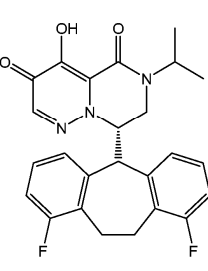
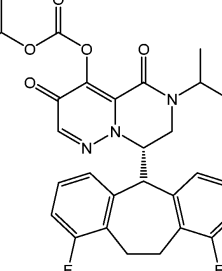
Пример 13. Соединение 23.

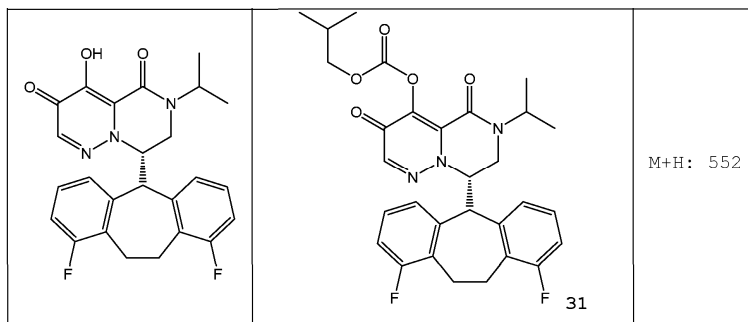


Соединение 23 получали ацилированием 23-1 с помощью способов, аналогичных описанным в примере 1. ЖХМС (ИЭР) $m/z=486 [M+H]^+$.

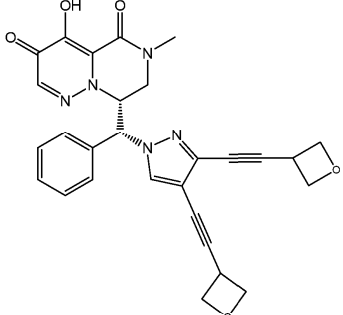
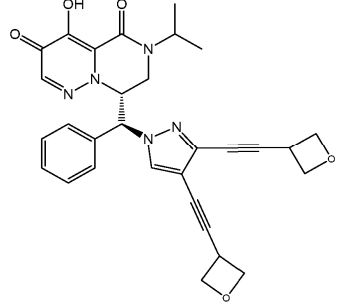
Следующие соединения были также получены с помощью способов, алогичных описанным в примере 1, посредством ацилирования.

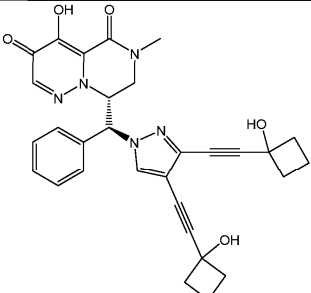
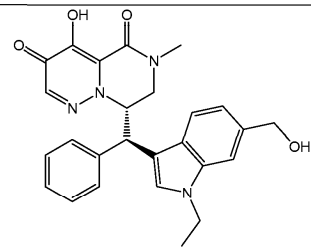
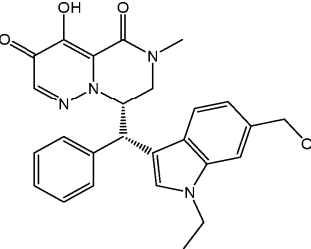
Исходный материал	Соединение	Масс Спек.
23-1	 24	M+H: 458

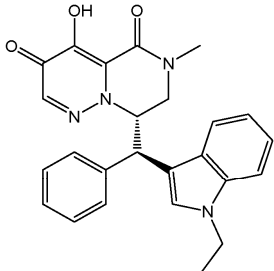
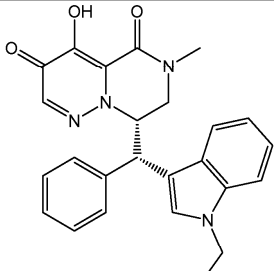
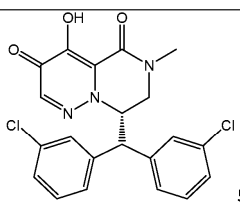
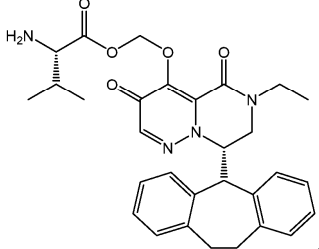
19	 <p>25</p>	M+H: 458
19	 <p>26</p>	M+H: 486
	 <p>27</p>	M+H: 444
	 <p>28</p>	M+H: 472
21	 <p>29</p>	M+H: 494
	 <p>30</p>	M+H: 538

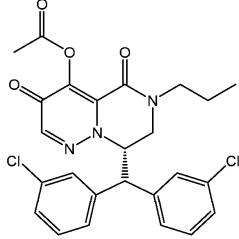
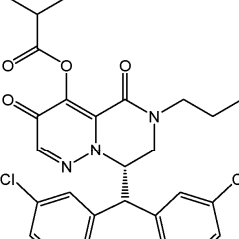
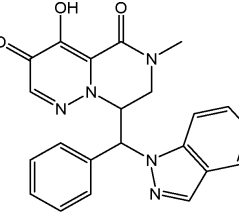
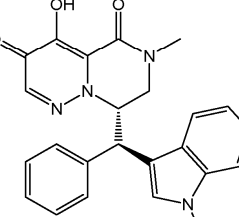
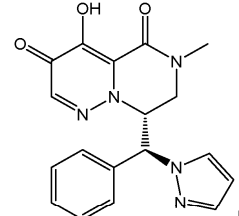
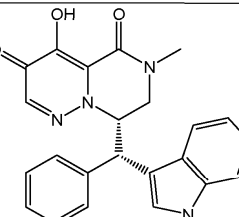
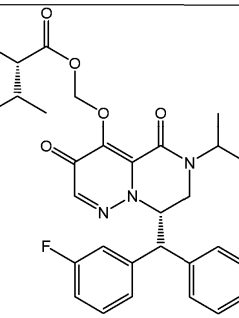


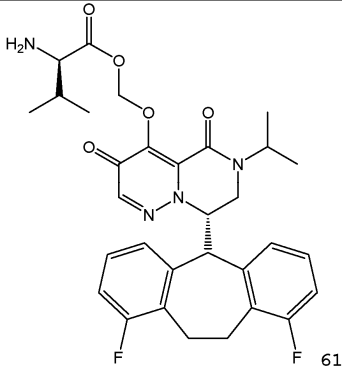
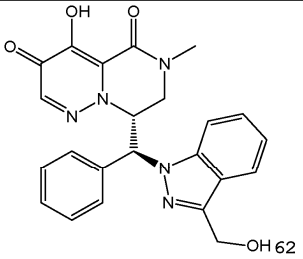
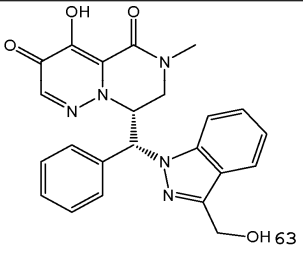
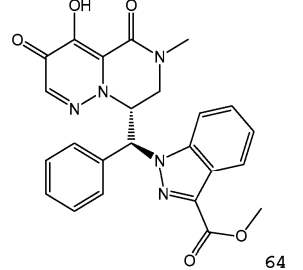
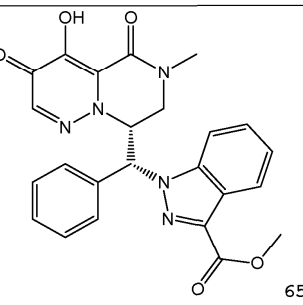
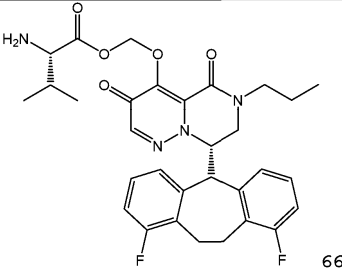
Следующие соединения были также получены с помощью способов, алогичных описанным в указанном примере.

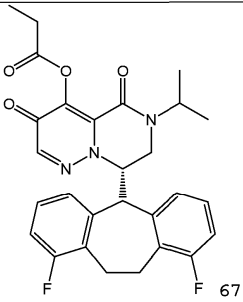
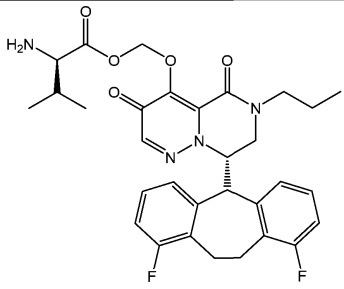
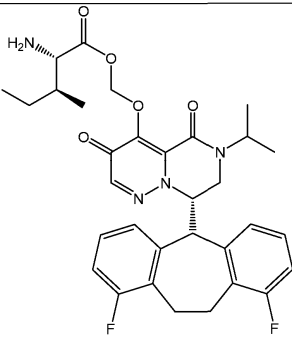
Соединение	Пример №	Масс Спек.
 <p style="text-align: right;">42</p>	9	M+H: 512
 <p style="text-align: right;">43</p>	9	M+H: 512

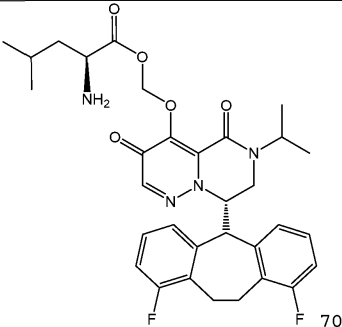
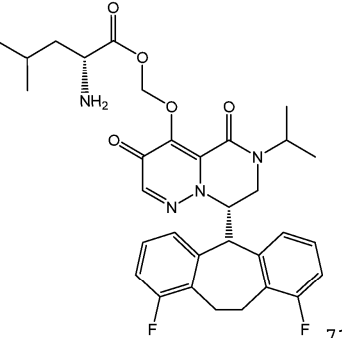
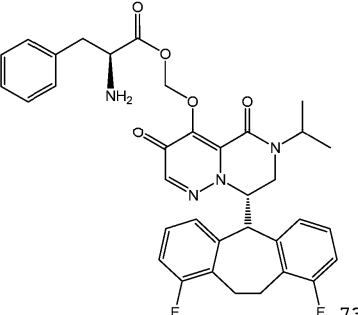
 <p>46</p>	9	M+H: 544
 <p>48</p>	5	M+H: 459
 <p>49</p>	5	M+H: 459

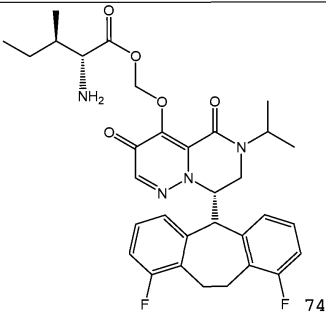
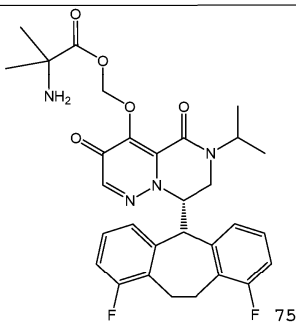
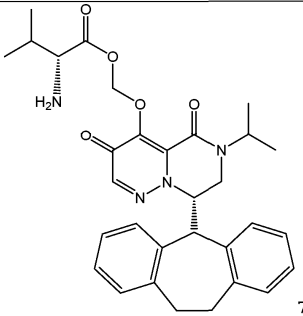
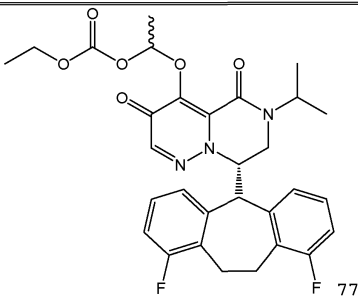
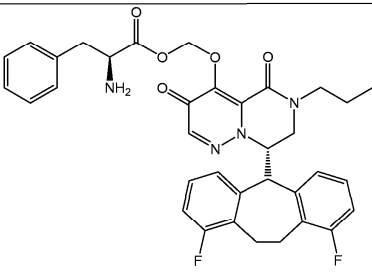
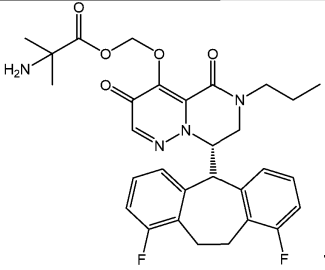
 <p>50</p>	5	M+H: 429
 <p>51</p>	5	M+H: 429
 <p>52</p>	1	M+H: 431
 <p>53</p>	2	M+H: 531

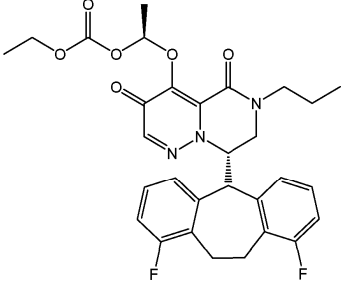
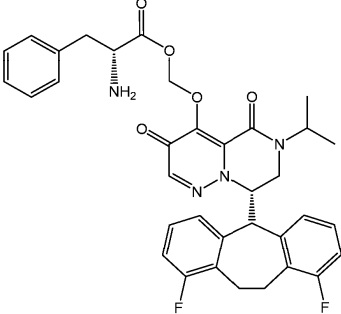
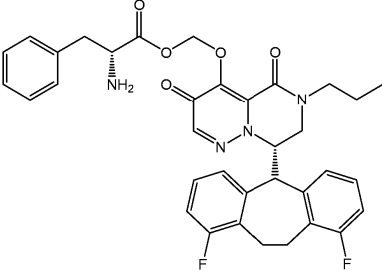
 <p>54</p>	3	M+H: 501
 <p>55</p>	3	M+H: 529
 <p>56</p>	6	M+H: 402
 <p>57</p>	5	M+H: 416
 <p>58</p>	6	M+H: 352
 <p>59</p>	5	M+H: 416
 <p>60</p>	2	M+H: 416

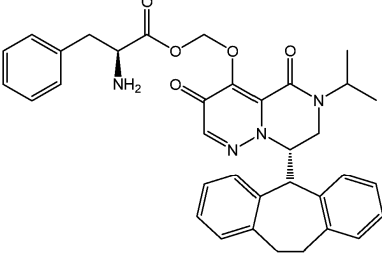
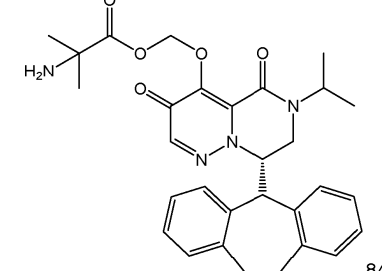
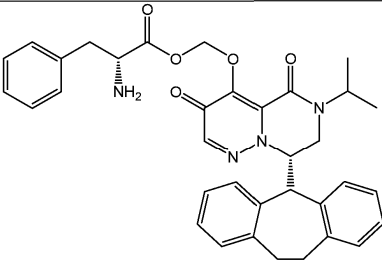
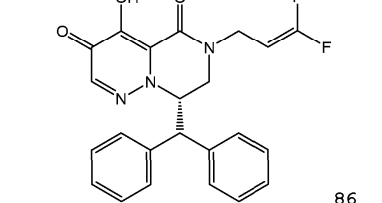
 <p>61</p>	2	M+H: 581
 <p>62</p>	6	M+H: 432
 <p>63</p>	6	M+H: 432
 <p>64</p>	6	M+H: 460
 <p>65</p>	6	M+H: 460
 <p>66</p>	2	M+H: 581

 <p>67</p>	3	M+H: 508
 <p>68</p>	2	M+H: 581
 <p>69</p>	2	M+H: 595

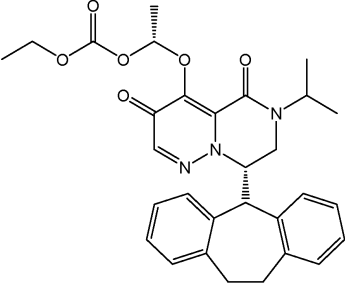
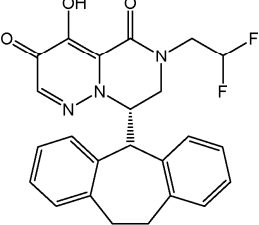
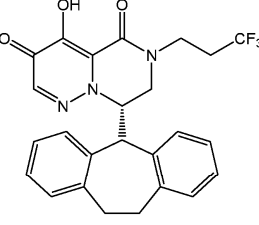
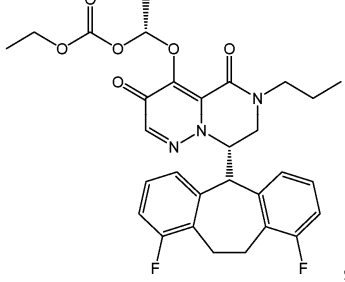
 70	2	M+H: 595
 71	2	M+H: 595
 73	2	M+H: 629

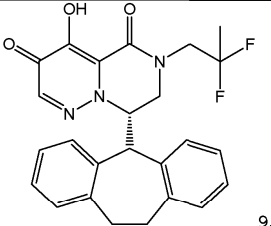
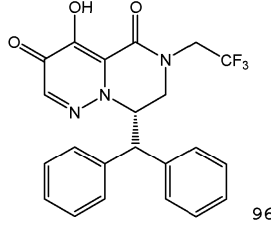
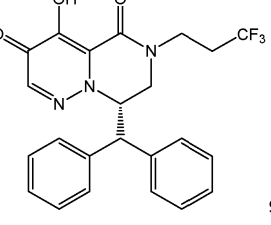
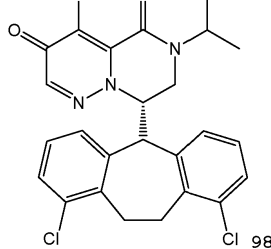
 <p>74</p>	2	M+H: 595
 <p>75</p>	2	M+H: 567
 <p>76</p>	2	M+H: 545
 <p>77</p>	2	M+H: 568
 <p>78</p>	2	M+H: 629
 <p>79</p>	2	M+H: 567

 <p>80</p>	2	M+H: 568
 <p>81</p>	2	M+H: 629
 <p>82</p>	2	M+H: 629

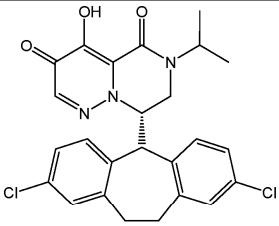
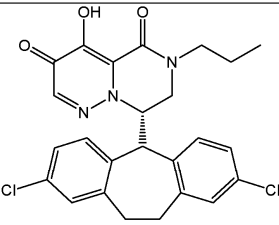
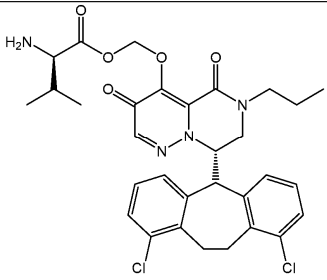
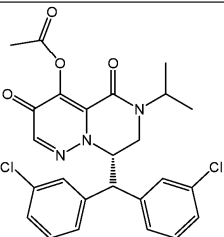
 83	2	M+H: 593
 84	2	M+H: 531
 85	2	M+H: 593
 86	1	M+H: 424

 87	1	M+H: 492
 88	1	M+H: 456
 89	1	M+H: 506
 90	2	M+H: 532

 91	2	M+H: 532
 92	1	M+H: 438
 93	1	M+H: 470
 94	2	M+H: 568

 <p>95</p>	1	M+H: 452
 <p>96</p>	1	M+H: 430
 <p>97</p>	1	M+H: 444
 <p>98</p>	1	M+H: 484; 486

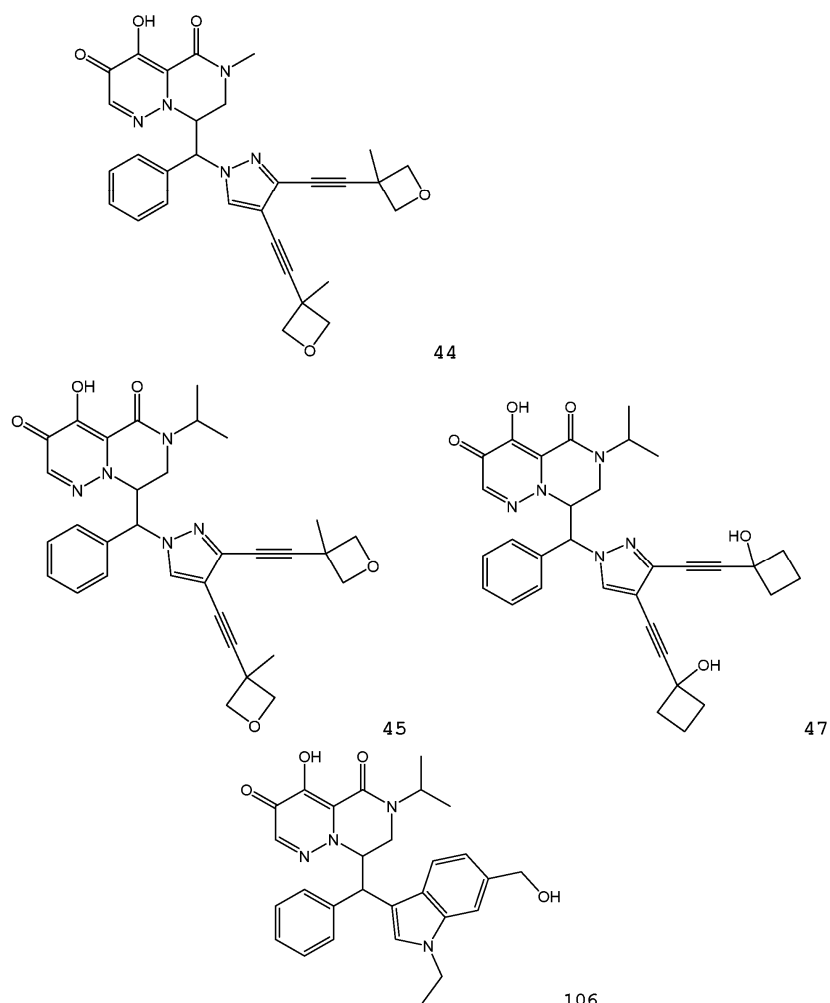
 99	1	M+H: 484; 486
 100	1	M+H: 456; 458
 101	1	M+H: 452
 102	1	M+H: 452

 <p style="text-align: right;">103</p>	1	M+H: 484; 486
 <p style="text-align: right;">104</p>	1	M+H: 484; 486
 <p style="text-align: right;">105</p>	2	M+H: 613; 615
 <p style="text-align: right;">107</p>	3	M+H: 501

Сtereoхимические характеристики соединений 42, 43, 46, 48, 50, 51, 57, 58, 59, 62, 63, 64, 65, 80, 90, 91 и 94 приписаны относительно.

Пример 14. Соединения по формуле (I).

В случае некоторых соединений вышеприведенный синтез является иллюстративным и может быть использован в качестве точки отсчета для получения дополнительных соединений по формуле (I). Примеры дополнительных соединений по формуле (I) приведены ниже. Такие соединения могут быть получены различными путями, включая схемы синтеза, приведенные и описанные в данном документе. Специалисты в данной области техники смогут распознать модификации раскрытых способов синтеза и разработать способы на основе данных, раскрытых в данном документе; все подобные модификации и альтернативные способы считаются входящими в объем формулы изобретения.



Пример А. Анализ противовирусной активности в отношении вируса гриппа.

Клетки карциномы легких A549 человека (ATCC, Manassas, VA) высеивали с плотностью 5×10^4 клеток/мл (5×10^3 клеток/лунку) в аналитическую среду (среда Хэма F12 с добавлением 0,3% ФБС, 1% пенициллина/стрептомицина (все от Mediatech, Manassas, VA) и 1% ДМСО (Sigma-Aldrich, St Louis, MO)) в черные 96-луночные планшеты. В альтернативном варианте эпителиальные клетки Мадин-Дарби почек собак (MDCK, ATCC) высеивали с плотностью 1×10^5 клеток/мл (1×10^4 клеток/лунку) в аналитическую среду (DMEM с добавлением 0,3% ФБС, 1% пенициллина/стрептомицина (все от Mediatech, Manassas, VA) и 1% ДМСО (Sigma-Aldrich, St Louis, MO) в 1% ДМСО) в 96-луночные планшеты. Через 24 ч к клеткам добавляли серийно разведенные исследуемые соединения и инкубировали еще в течение 24 ч. Клетки инфицировали 250 МЕ/лунку вируса гриппа A549_A/WSN/33 (H1N1) (Virapur, San Diego CA) и инкубировали в течение 20 ч при 37°C, 5% CO₂. Супернатант клеточной культуры отсасывали и добавляли к клеткам 50 мкл 25 мкМ 2'-(4-метилумбеллиферил)-а-D-N-ацетилнейраминовой кислоты (Sigma-Aldrich), растворенной в 33 мМ МЭС, pH 6,5 (Emerald Biosystems, Bainbridge Island, WA). После инкубации в течение 45 мин при 30°C реакции останавливали путем добавления 150 мкл стоп-раствора (100 мМ глицина, pH 10,5, 25% этанола, все от Sigma-Aldrich). Флуоресценцию измеряли при помощи фильтров возбуждения и эмиссии на 355 и 460 нм, соответственно, на многоканальном планшет-ридере Victor X3 (Perkin Elmer, Waltham, MA). Цитотоксичность неинфицированных параллельных культур определяли путем добавления 100 мкл реагента Cell Titer-Glo® (Promega, Madison, WI) и инкубации в течение 10 мин при КТ. Люминесценцию измеряли на многоканальном планшет-ридере Victor X3.

Соединения по формуле (I) проявляли активность в анализе, как отмечено в табл. 1, где "А" обозначает $EC_{50} < 20$ мкМ, "В" обозначает $EC_{50} \geq 20$ мкМ и < 100 мкМ, а "С" обозначает $EC_{50} \geq 100$ мкМ.

Таблица 1

№	% ингибирования
1	A
2	A
3	A
4	A
5	A
6	A
7	A
8	A
9	A
10	A
11	A
12	A
13	A
14	A
15	A
16	A
17	A
18	A
19	A
20	A
21	A
22	A
23	A
24	A
25	A
26	A
27	A
29	A
30	A
31	A
33	A
34	A
35	A
36	A
37	A
38	A
39	A
40	A
41	A
43	A
46	B
50	A
51	A
52	A
54	A
55	A
56	A
57	A
58	A
60	A
61	A
62	A
63	A
64	A

65	A
66	A
67	A
68	A
69	A
70	A
71	A
72	A
73	A
74	A
75	A
76	A
77	A
78	A
79	A
80	A
81	A
82	A
86	A
87	A
88	A
89	A
92	A
93	A
94	A
95	A
96	A
97	A
98	A
99	A
100	A
101	A
102	A
103	A
104	A
107	A

Пример В. Анализ ингибирования EN PA FRET.

Анализ ингибирования EN PA FRET проводили, используя 19-нуклеотидный синтетический олиго-рибонуклеотидный субстрат: 5'-FAM-AUUUUGUUUUUAAUUAUUUC-BHQ-3' (Integrated DNA Technologies, Inc., Coralville, IA) (SEQ. ID. NO. 1). После расщепления РНК происходило высвобождение флуоресцентной группы FAM из гасителя BHQ. PA-последовательность, используемая для получения активного фермента, получена из любого из множества штаммов вируса гриппа А (например, A/goose/Nanchang/3-120/01 (H3N2), A/Victoria/3/1975 (H3N2), A/Brisbane/10/2007 (H3N2), A/WSN/33 (H1N1), A/CA/4/2009 (H1N1), A/CA/5/2009 (H1N1), A/Shanghai/1/2013 (H7N9), A/Guizhou/1/2009 (H5N1)). Полноразмерный рекомбинантный белок экспрессировался из бакуловирального вектора в клетках насекомых. В этом анализе использовали полноразмерную EN PA в эффективной концентрации 1-10 нМ, вместе с 50 нМ FRET-зондом с конечным объемом расщепляющего буфера 20 мл (20 мМ Трис, рН 8, 100 мМ NaCl, 5% глицерина, 10 мМ β-МЕ, 0,01% Твин-20, 2 мМ MnCl₂).

Описанные в настоящем документе соединения добавляли в 384-луночный черный полипропиленовый планшет. Флуоресценцию измеряли в непрерывном режиме до 30 мин, используя многоканальный счетчик Wallac 1420 Victor³V (PerkinElmer Life Sciences, Shelton, CT) (возбуждение 485 нм; эмиссия 535 нм). Измеряемое значение IC₅₀ определяют как концентрацию, при которой флуоресценция составляет 50% от неингибируемого контроля (ДМСО). IC₅₀ рассчитывали, аппроксимируя данные сигмоидальным уравнением $Y = \% \text{ Min} + (\% \text{ Max} - \% \text{ Min}) / (1 + X / IC_{50})$, где Y соответствует проценту относительной ферментативной активности, Max - максимальная ферментативная активность в присутствии ДМСО, Min - ингибируемая активность при насыщающей концентрации соединения, а X соответствует концентрации соединения. Значения IC₅₀ были получены по среднему значению минимум двух независимых экспериментов.

Соединения по формуле (I) проявляют эффективность в анализе, как отмечено в табл. 2, где "А" обозначает IC₅₀ < 250 нМ, "В" обозначает IC₅₀ ≥ 250 нМ и < 1000 нМ, а "С" обозначает IC₅₀ ≥ 1000 нМ.

№	Эффективность
1	А
2	С
3	А
4	А
5	А
6	В
7	А
8	А
9	А
10	А
11	А
12	В
13	А
14	А
15	А
16	А
17	А
18	А
19	А
20	В
21	А
22	С
23	А
24	А
25	А
26	А
27	А
29	А
30	А
31	А
33	А
34	В
35	А
36	С
37	А
38	А
39	А
40	А
41	А
43	А
46	С
50	В
51	В
52	С
54	С
55	В
56	В
57	А
58	А
60	А
61	А
62	А
63	А
64	А

65	A
66	A
67	A
68	A
69	A
70	A
71	A
72	A
73	C
74	A
75	A
76	C
77	A
78	A
79	A
80	A
81	A
82	A
86	A
87	A
88	A
89	A
92	A
93	A
94	A
95	A
96	A
97	A
98	A
99	A
100	A
101	A
102	A
103	A
104	A
107	A

Пример С. Анализ вируса гриппа В.

Вирусы. Штаммы вируса гриппа В/Malaysia/2506/2004 и В/Victoria/504/2000 приобретают у Virapur (San Diego, CA). Вирусы предварительно титруют на клетках MDCK в Virapur, используя метод TCID₅₀.

Человеческие клеточные линии. Клетки карциномы легких человека A549 приобретают у ATCC (Manassas, VA, cat# CCL-185) и культивируют в среде Хэма F12 с добавлением 10% ФБС, 1% пенициллина/стрептомицина, 1% ГЭПЭС, 1% заменимых аминокислот и 1% глутамина (все от Mediatech, Manassas, VA). Клетки A549 держат при 37°C в увлажненной атмосфере 5% CO₂.

Флуоресцентный анализ нейраминидазы вируса гриппа. Определение EC₅₀ и CC₅₀ во флуоресцентном анализе нейраминидазы вируса гриппа проводят следующим образом. За 24 ч до инфицирования клетки A549 в аналитической среде (среда Хэма F12 с добавлением 0,3% ФБС, 1% пенициллина/стрептомицина, 1% ГЭПЭС, 1% заменимых аминокислот и 1% глутамина) высевают с плотностью 1×10⁵ клеток/мл (1×10⁴ клеток/лунку) в белые 96-луночные планшеты. В день инфицирования к клеткам добавляют серийно разведенные соединения. Клетки инфицируют 500 МЕ/лунку штаммов вируса гриппа В/Malaysia/2506/2004 или В/Victoria/504/2000 и инкубируют в течение 20 ч при 37°C, 5% CO₂. Супернатант клеточной культуры отсасывают и добавляют к клеткам 50 мкл 25 мкМ 2'-(4-метилумбеллиферил)-а-D-N-ацетилнейраминовой кислоты (Sigma-Aldrich), растворенной в 33 мМ МЭС, pH 6,5 (Emerald Biosystems, Bainbridge Island, WA). После инкубации в течение 45 мин при 37°C реакции останавливают путем добавления 150 мкл стоп-раствора (100 мМ глицина, pH 10,5, 25% EtOH, все от Sigma-Aldrich). Флуоресценцию измеряют при помощи фильтров возбуждения и эмиссии на 355 и 460 нм, соответственно, на многоканальном планшет-ридере Victor X3 (Perkin Elmer, Waltham, MA).

Анализ жизнеспособности клеток.

Для определения жизнеспособности клеток использовали люминесцентный анализ жизнеспособности клеток Promega's Cell Titer-Glo (Cat.# G7572).

Аналитические планшеты заполняют так, как описано выше, добавляют в каждую лунку реагент Cell Titer-Glo (100 мкл) и инкубируют при комнатной температуре в течение 10 мин. Люминесценцию регистрируют с применением многоканального счетчика Perkin Elmer Victor3V. CC₅₀, концентрацию лекарственного препарата, необходимого для снижения числа жизнеспособных клеток на 50% по сравне-

нию с контрольным значением для необработанных клеток, рассчитывают по графику зависимости процентного снижения значения люминесценции от концентрации лекарственного препарата с помощью прогнозирующей функции Microsoft Excel.

Пример D. Исследования комбинаций.

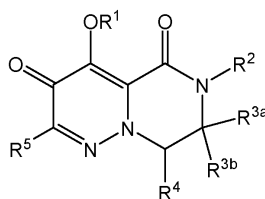
За 24 ч до инфицирования эпителиальные клетки Мадин-Дарби почек собак MDCK (ATCC, Manassas, VA) высевают в поддерживающую среду (среда DMEM с добавлением 10% ФБС, 1% пенициллина/стрептомицина, 1% заменимых аминокислот, 1% глутамина и 1% ГЭПЭС(все от Mediatech, Manassas, VA) с плотностью 15×10^4 клеток/мл (15×10^3 клеток/лунку) в белые 96-луночные планшеты с прозрачным дном. В день инфицирования поддерживающую среду удаляют от клеток. Соединения серийно разводят в аналитической среде (среда MEM без фенолового красного с добавлением 0,3% ФБС, 1% пенициллина/стрептомицина, 1% заменимых аминокислот и 1% глутамина и 1% ГЭПЭС(все от Mediatech, Manassas, VA) и 4 мкг/мл ТРСК-обработанного трипсина (Affymetrix, Santa Clara, CA)) и добавляют к клеткам. Для определения межлекарственных взаимодействий (синергии) одно соединение разводят горизонтально, а второе соединение вертикально для создания матрицы по типу шахматной доски комбинаций соединений в различных концентрациях. Клетки инфицируют при MOI от 0,001 до 0,05 вирусом гриппа A/Port Chalmers/1/73 (H3N2) (Virapur, San Diego CA) и инкубируют в течение 3 дней при 37°C, 5% CO₂. 100 мл супернатанта клеточной культуры отсасывают и добавляют к клеткам 100 мкл реагента Cell Titer-Glo® (Promega, Madison, WI). После инкубации в течение 10 мин измеряют флуоресценцию на многоканальном планшет-ридере Victor X3 (Perkin Elmer, Waltham, MA). Цитотоксичность неинфицированных параллельных культур определяют одновременно. Взаимодействия для лекарственных препаратов рассчитывают с помощью инструмента MacSynergy™ II, разработанного M.N. Prichard and C. Shipman Jr. (Prichard, M.N. et al., Antiviral Res. (1990) 14(4-5):181-205).

Объемы синергии (положительные объемы) или антагонизма (отрицательные объемы) представляют относительное количество синергизма или антагонизма на изменение в концентрации двух лекарственных препаратов. Объемы синергии и антагонизма определены на основании независимой модели Блисса. В этой модели объемы синергии менее -25 указывают на антагонистические взаимодействия, объемы в диапазоне -25-25 указывают на аддитивное поведение, объемы в диапазоне 25-100 указывают на синергетическое поведение, а объемы >100 указывают на сильное синергетическое поведение. Определение *in vitro* аддитивного, синергетического и сильно синергетического поведения для комбинаций соединений можно использовать в прогнозировании терапевтической пользы от введения комбинаций соединений *in vivo* инфицированным пациентам.

Кроме того, хотя вышеизложенное описано достаточно детально с использованием иллюстраций и примеров для четкости и понятности, специалистам в данной области следует понимать, что возможно внесение многочисленных и разнообразных модификаций без отклонения от сущности настоящего описания. Следовательно, необходимо четко понимать, что формы, описанные в настоящем документе, являются лишь иллюстративными, и предполагается, что они не должны ограничивать объем настоящего описания, а скорее охватывать все модификации и альтернативные варианты в рамках истинного объема и сущности изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемая соль, при этом соединение по формуле (I) имеет структуру



(I)

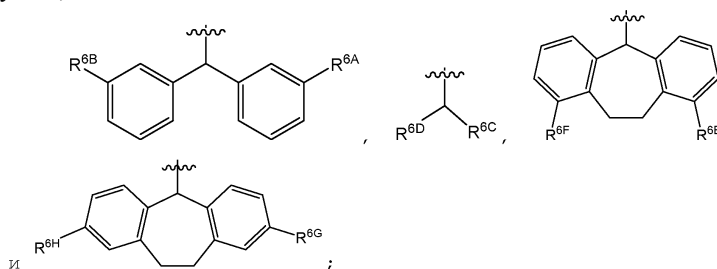
в которой

R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, незамещенного 3-18-членного гетероцикла, 3-18-членного гетероцикла, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксид и С-карбоксии, -C(=O)Y¹, -C(=O)-O-Y¹, -(CH₂)_n-O-C(=O)-Y¹, -(CH₂)_n-O-C(=O)-O-Y¹, -(CH(CH₃))_n-O-C(=O)-Y¹ и -(CH(CH₃))_n-O-C(=O)-O-Y¹;

R² выбран из группы, состоящей из

- (a) водорода,
- (b) незамещенного C₁₋₆алкила,
- (c) C₁₋₆алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, C₁₋₆алкокси, C₆₋₁₄арила и C₃₋₈циклоалкила,
- (d) незамещенного C₂₋₆алкенила,

- (e) C_{2-6} алкенила, замещенного одной или несколькими группами галогена,
 (f) незамещенного циклоалкил(C_{1-6} алкила) и
 (g) незамещенного арил(C_{1-6} алкила);
 каждый R^{3a} и R^{3b} представляют собой водород;
 R^4 выбран из группы, состоящей из



R^{6A} и R^{6B} , каждый, представляют собой водород, или фтор, или хлор; или
 R^{6A} и R^{6B} независимо представляют собой водород, незамещенный C_{1-4} алкил или незамещенный C_{2-4} алкинил при условии, что по меньшей мере один из R^{6A} и R^{6B} представляет собой незамещенный C_{1-4} алкил или незамещенный C_{2-4} алкинил;

R^{6C} представляет собой

- (a) незамещенный C_{6-14} арил,
 (b) C_{6-14} арил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, незамещенного C_{1-4} алкила и незамещенного C_{2-4} алкинила,
 (c) незамещенный 4-14-членный гетероарил или
 (d) 4-14-членный гетероарил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, S -карбоксо, C_{1-6} алкила и C_{2-6} алкинила, где каждый C_{1-6} алкил и C_{2-6} алкинил независимо является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, S -карбоксо, C_{3-8} циклоалкила и 3-6-членного гетероциклила, где каждый C_{3-8} циклоалкил и 3-6-членный гетероциклил независимо является незамещенным или замещенным C_{1-6} алкилом или гидрокси;

R^{6D} представляет собой 4-14-членный гетероарил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, S -карбоксо, C_{1-6} алкила и C_{2-6} алкинила, каждый из которых независимо является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, S -карбоксо, C_{3-8} циклоалкила и 3-6-членного гетероциклила, где каждый C_{3-8} циклоалкил и 3-6-членный гетероциклил независимо является незамещенным или замещенным C_{1-6} алкилом или гидрокси;

R^{6E} и R^{6F} , каждый, представляют собой водород или фтор;

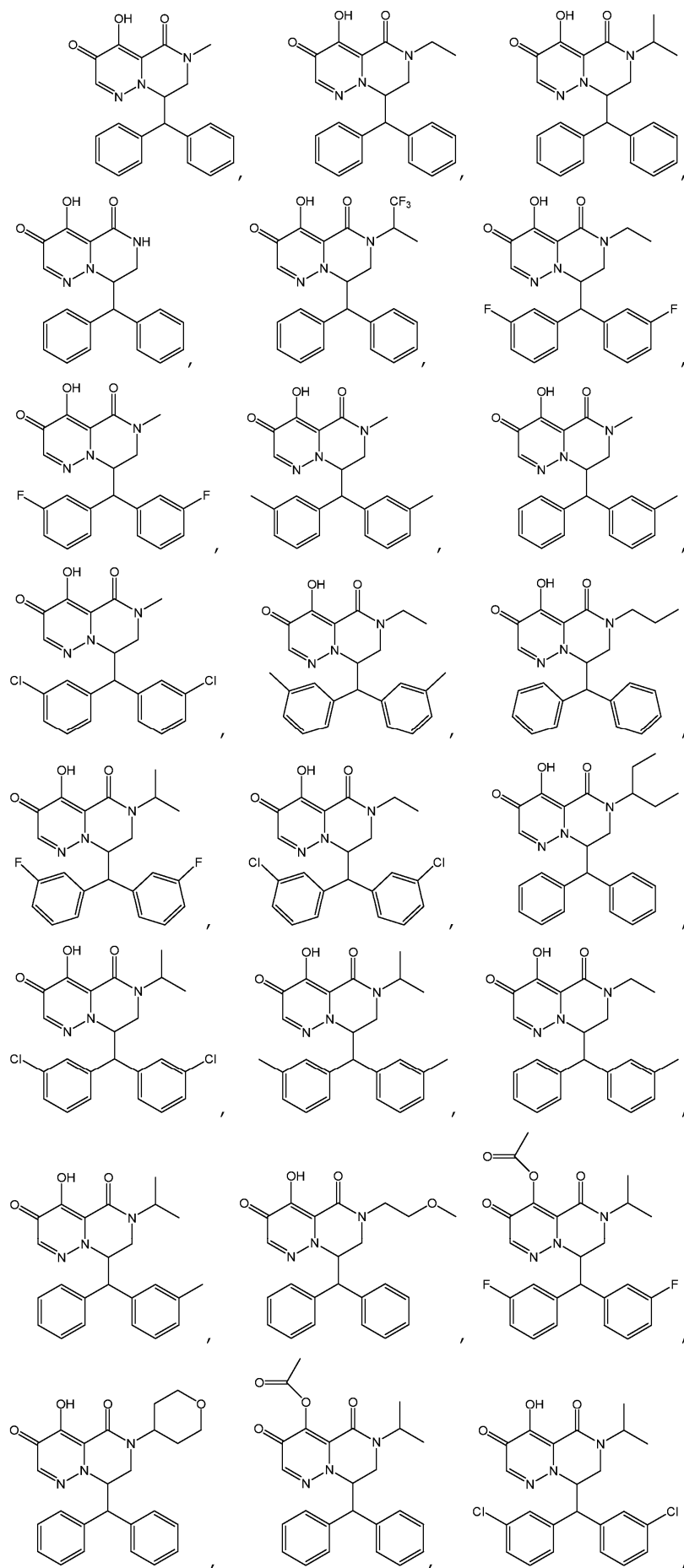
R^{6G} и R^{6H} , каждый, представляют собой фтор или хлор;

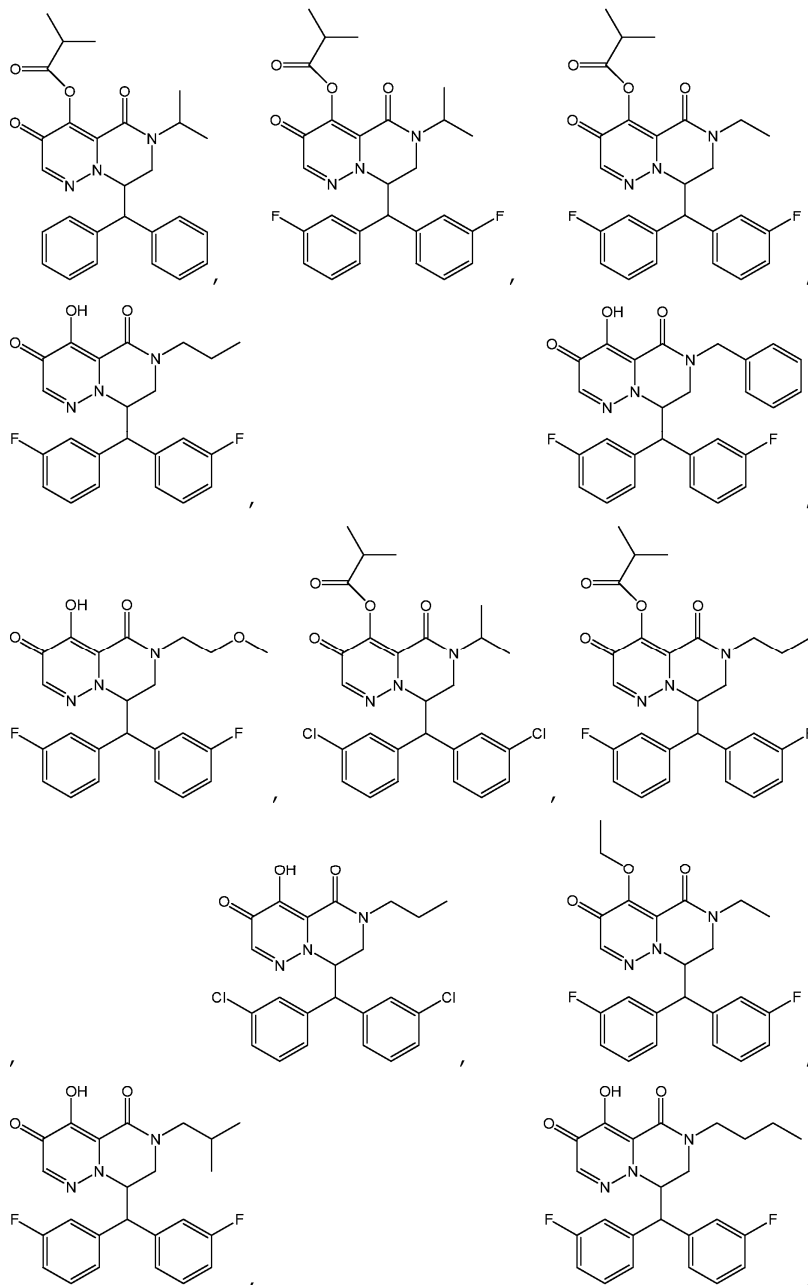
R^5 представляет собой водород;

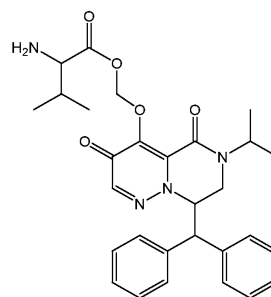
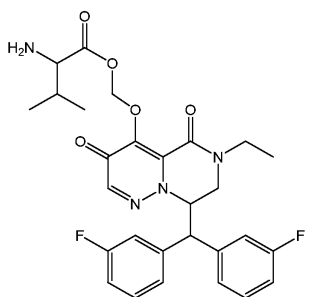
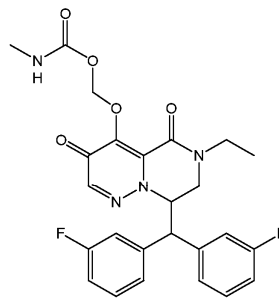
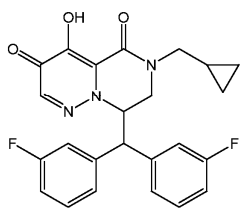
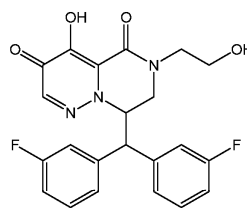
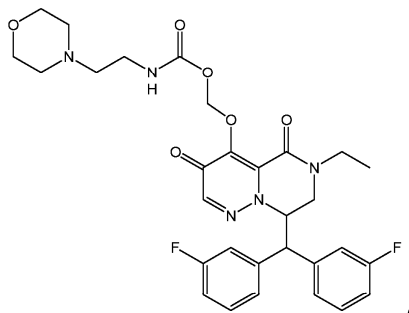
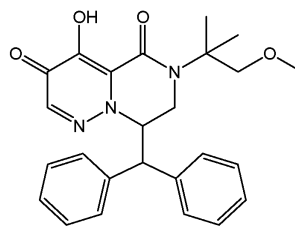
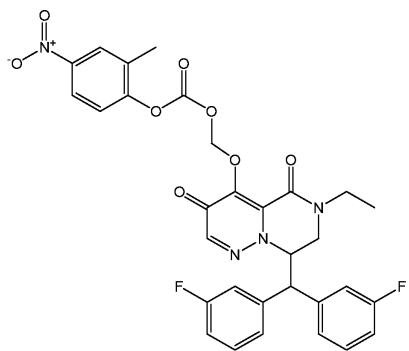
Y^1 выбран из группы, состоящей из незамещенного C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкила, замещенного C_{6-14} арилом, и $-C(R^7)_2NHR^8$; и
 каждый R^7 и R^8 независимо представляют собой водород, незамещенный C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкил, замещенный C_{6-14} арилом;

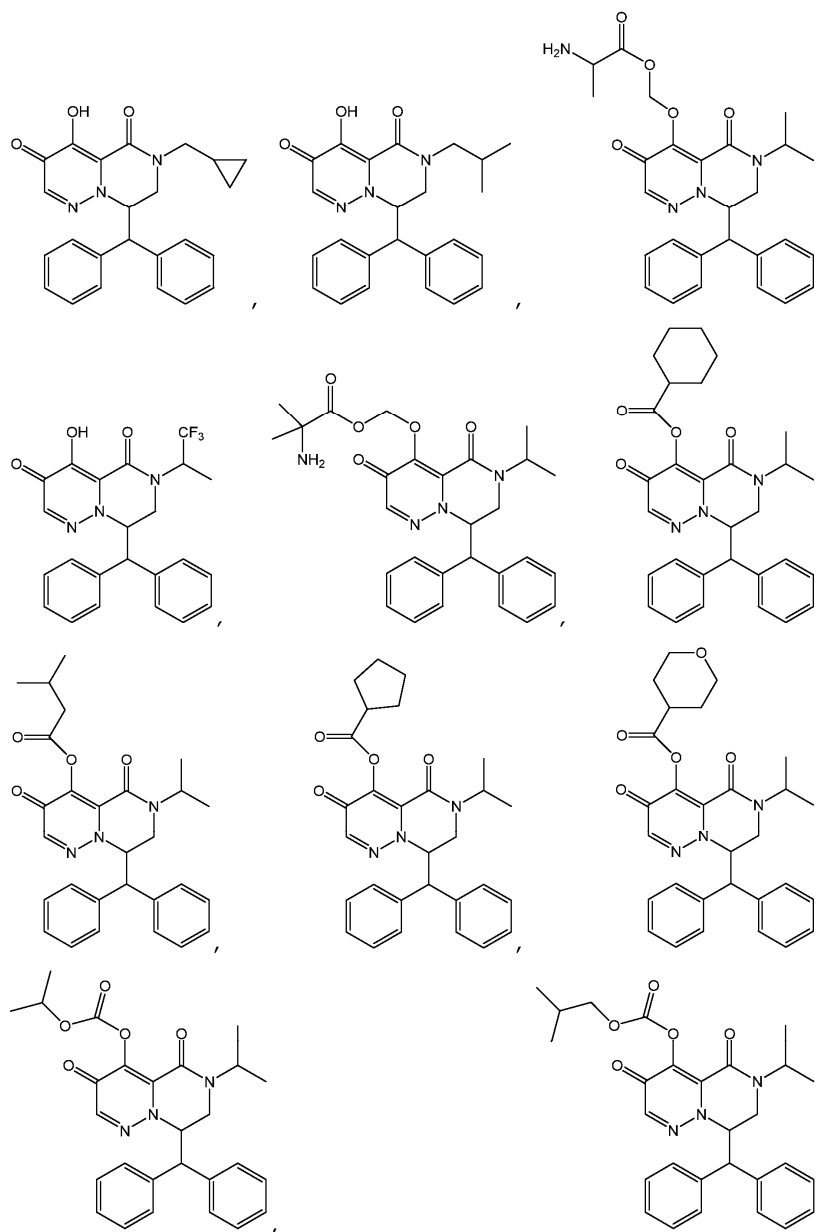
где каждый гетероарил содержит один или несколько гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы; и каждый гетероциклил содержит от одного до пяти гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы; и

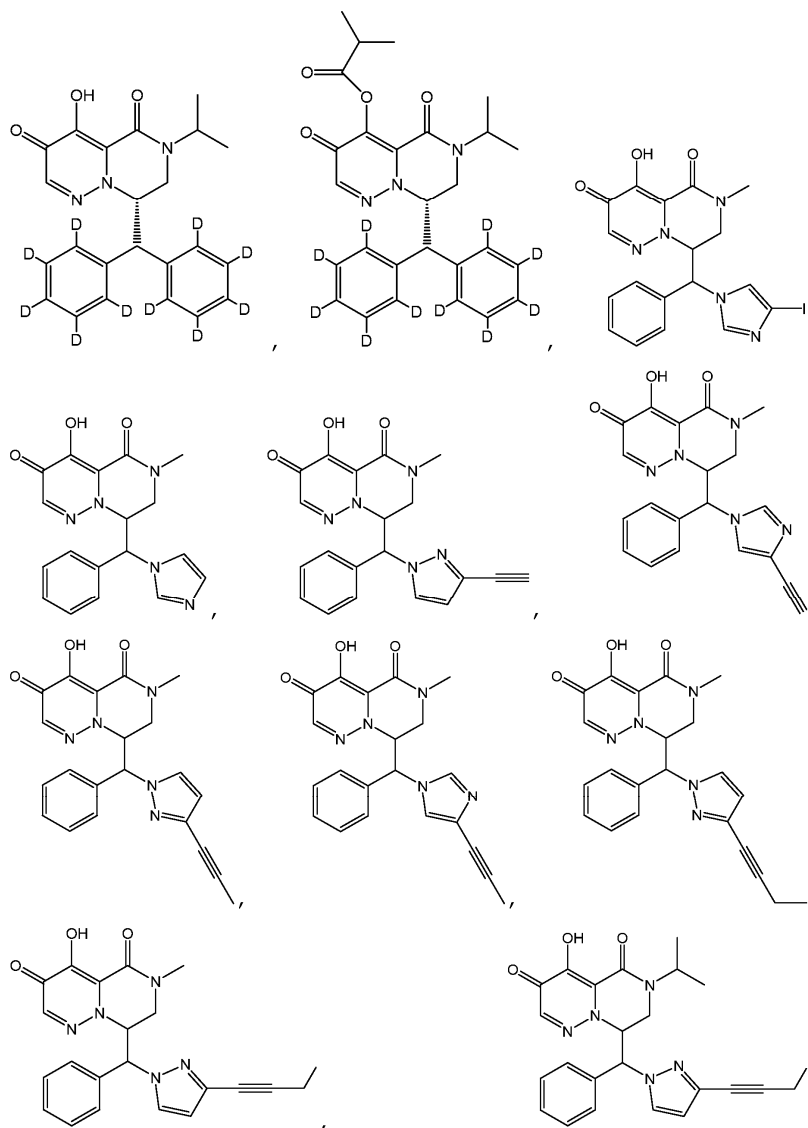
где соединение не является соединением, выбранным из группы, состоящей из следующих соединений:

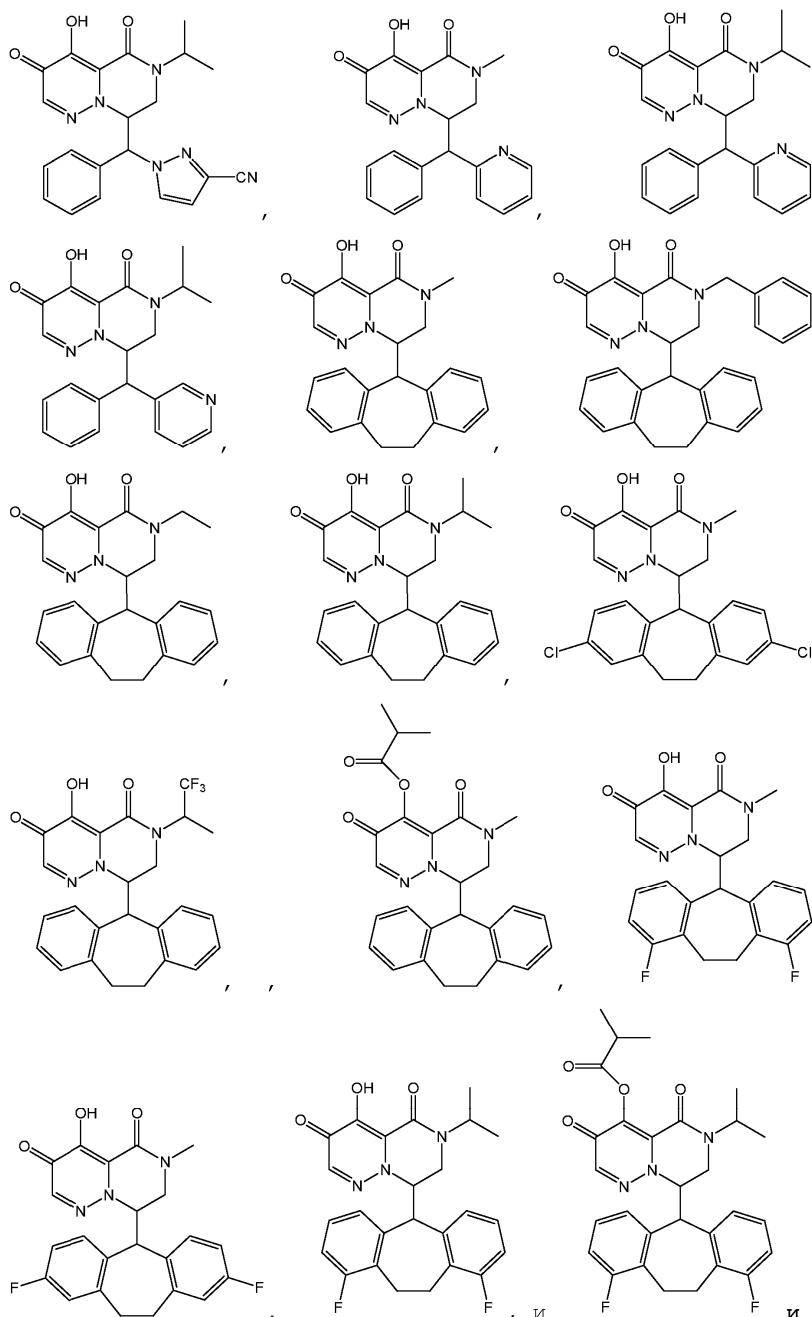






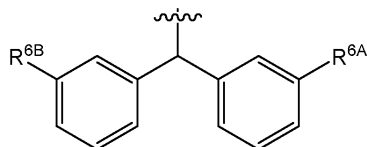






фармацевтически приемлемая соль любого из упомянутых выше соединений.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^4 представляет собой

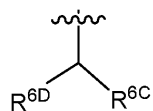


3. Соединение по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^{6A} и R^{6B} , каждый, представляют собой водород.

4. Соединение по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^{6A} и R^{6B} , каждый, представляют собой фтор; или R^{6A} и R^{6B} , каждый, представляют собой хлор.

5. Соединение по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что один из R^{6A} и R^{6B} представляет собой незамещенный C_{1-4} алкил; R^{6A} и R^{6B} , каждый, представляют собой незамещенный C_{1-4} алкил; один из R^{6A} и R^{6B} представляет собой незамещенный C_{2-4} алкинил; или R^{6A} и R^{6B} , каждый, представляют собой незамещенный C_{2-4} алкинил.

6. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^4 представляет собой

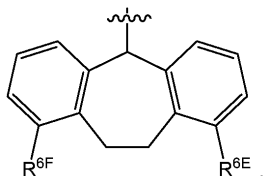


7. Соединение по п.6 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^{6C} представляет собой незамещенный C_{6-14} арил или C_{6-14} арил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, незамещенного C_{1-4} алкила и незамещенного C_{2-4} алкинила.

8. Соединение по п.6 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^{6C} представляет собой незамещенный 4-14-членный гетероарил или 4-14-членный гетероарил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, S -карбоксы, C_{1-6} алкила и C_{2-6} алкинила, где каждый C_{1-6} алкил и C_{2-6} алкинил независимо является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, S -карбоксы, C_{3-8} циклоалкила и 3-6-членного гетероцикла, где каждый C_{3-8} циклоалкил и 3-6-членный гетероцикл независимо является незамещенным или замещенным C_{1-6} алкилом или гидрокси.

9. Соединение по любому одному из пп.6-8 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^{6D} представляет собой незамещенный 4-14-членный гетероарил или 4-14-членный гетероарил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, S -карбоксы, C_{1-6} алкила и C_{2-6} алкинила, где каждый C_{1-6} алкил и C_{2-6} алкинил независимо является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, S -карбоксы, C_{3-8} циклоалкила и 3-6-членного гетероцикла, где каждый C_{3-8} циклоалкил и 3-6-членный гетероцикл независимо является незамещенным или замещенным C_{1-6} алкилом или гидрокси.

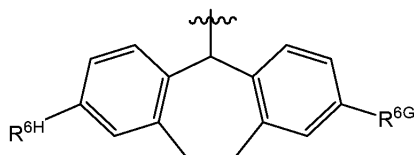
10. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^4 представляет собой



11. Соединение по п.10 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^{6E} и R^{6F} оба представляют собой водород.

12. Соединение по п.10 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^{6E} и R^{6F} , каждый, представляют собой фтор.

13. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^4 представляет собой



14. Соединение по п.13 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^{6G} и R^{6H} , каждый, представляют собой фтор.

15. Соединение по п.13 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^{6G} и R^{6H} , каждый, представляют собой хлор.

16. Соединение по любому одному из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^2 представляет собой водород.

17. Соединение по любому одному из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^2 представляет собой незамещенный C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_{1-6} алкокси, C_{6-14} арила и C_{3-8} циклоалкила, незамещенный C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкенил, замещенный одной или несколькими группами галогена.

18. Соединение по п.17 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^2 представляет собой незамещенный C_{1-6} алкил.

19. Соединение по любому одному из пп.1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^1 представляет собой водород.

20. Соединение по любому одному из пп.1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^1 представляет собой незамещенный 3-18-членный гетероцикл или 3-18-членный гетероцикл, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси и S -карбоксы.

21. Соединение по любому одному из пп.1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что

чающееся тем, что R^1 представляет собой $-C(=O)Y^1$, $-C(=O)-O-Y^1$, $-(CH_2)-O-C(=O)-Y^1$, $-(CH_2)-O-C(=O)-O-Y^1$, $-(CHCH_3)-O-C(=O)-Y^1$ или $-(CHCH_3)-O-C(=O)-O-Y^1$.

22. Соединение по п.21 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^1 представляет собой $-C(=O)Y^1$.

23. Соединение по п.21 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^1 представляет собой $-C(=O)-O-Y^1$.

24. Соединение по любому одному из пп.21-23 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что Y^1 представляет собой незамещенный C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный C_{6-14} арилом.

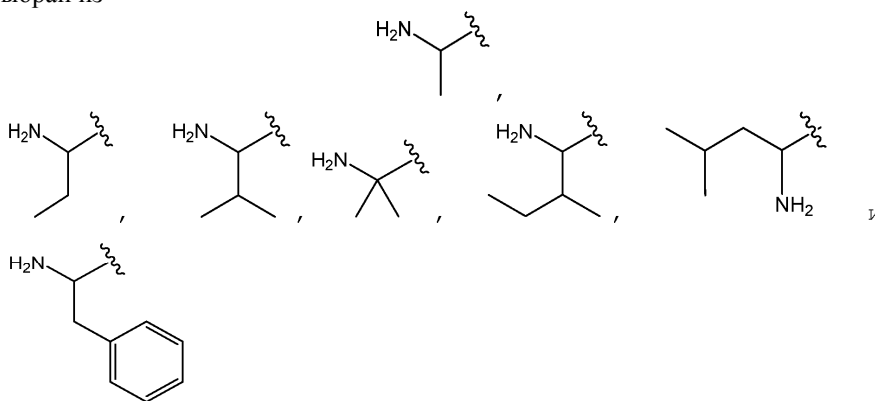
25. Соединение по любому одному из пп.21-23 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что Y^1 представляет собой $-C(R^7)_2NHR^8$.

26. Соединение по п.25 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что один R^7 представляет собой водород, а один R^7 представляет собой незамещенный C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный C_{6-14} арилом.

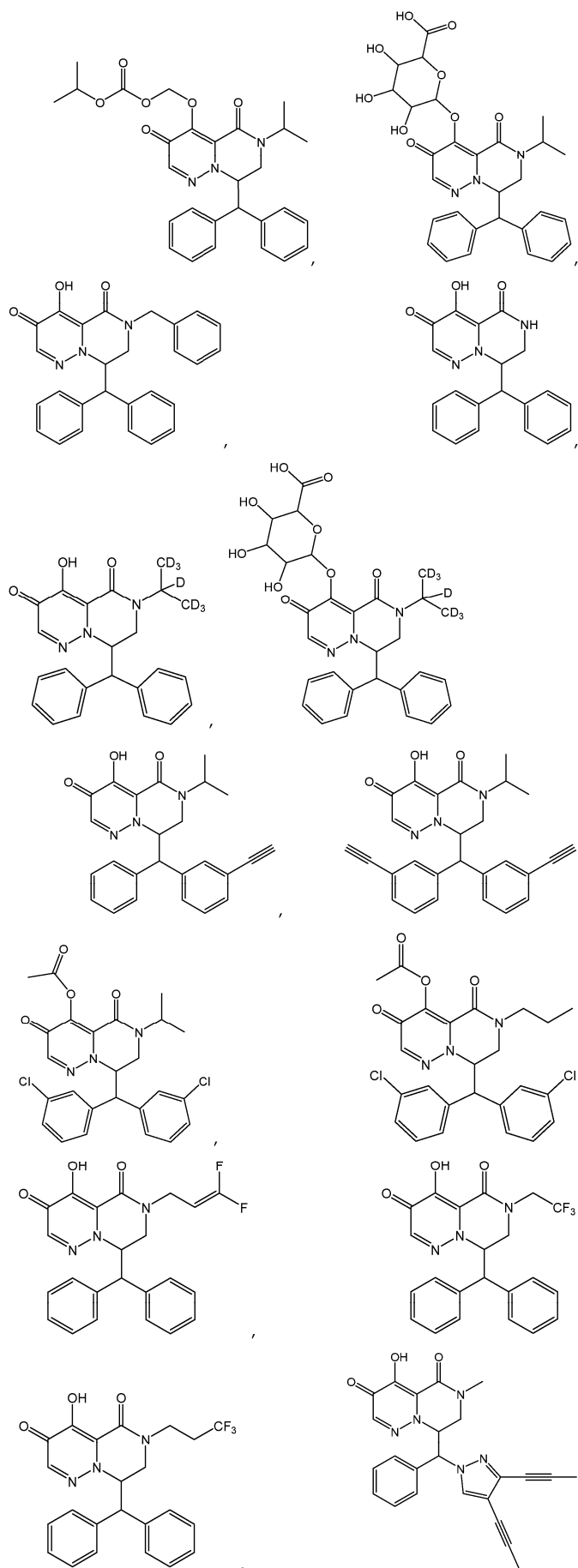
27. Соединение по п.25 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что каждый R^7 представляет собой незамещенный C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный C_{6-14} арилом.

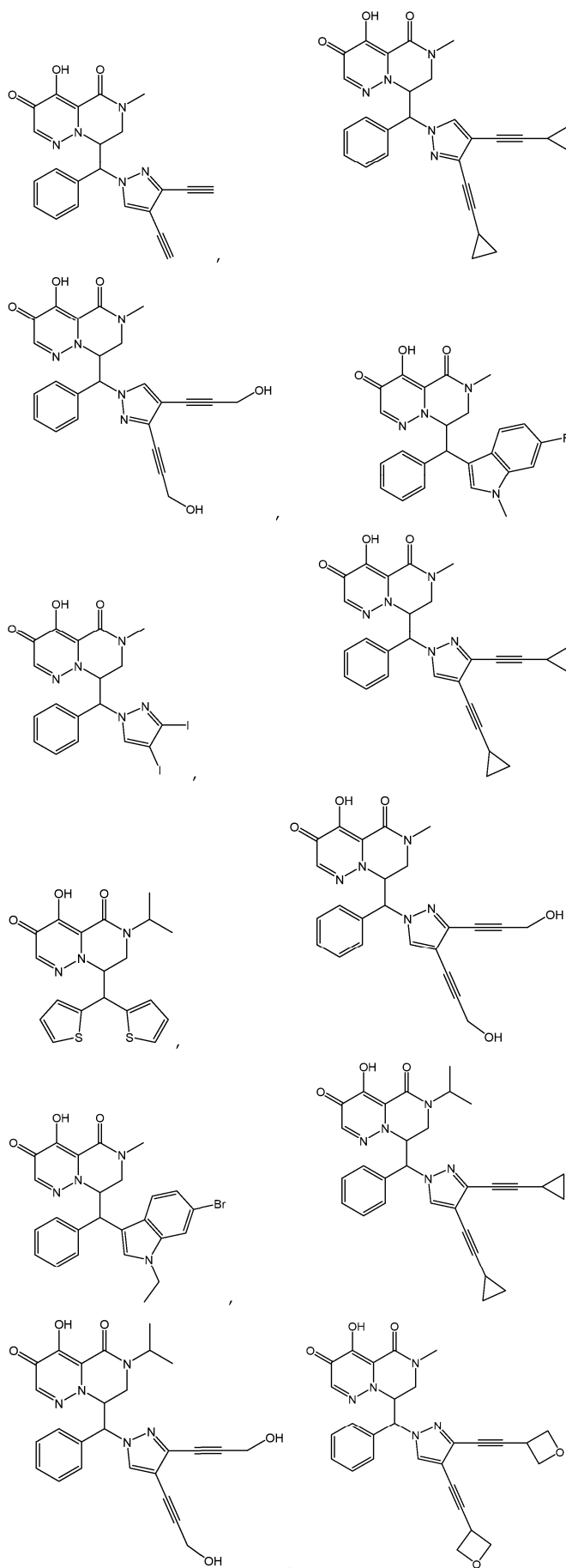
28. Соединение по любому одному из пп.25-27 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^8 представляет собой водород.

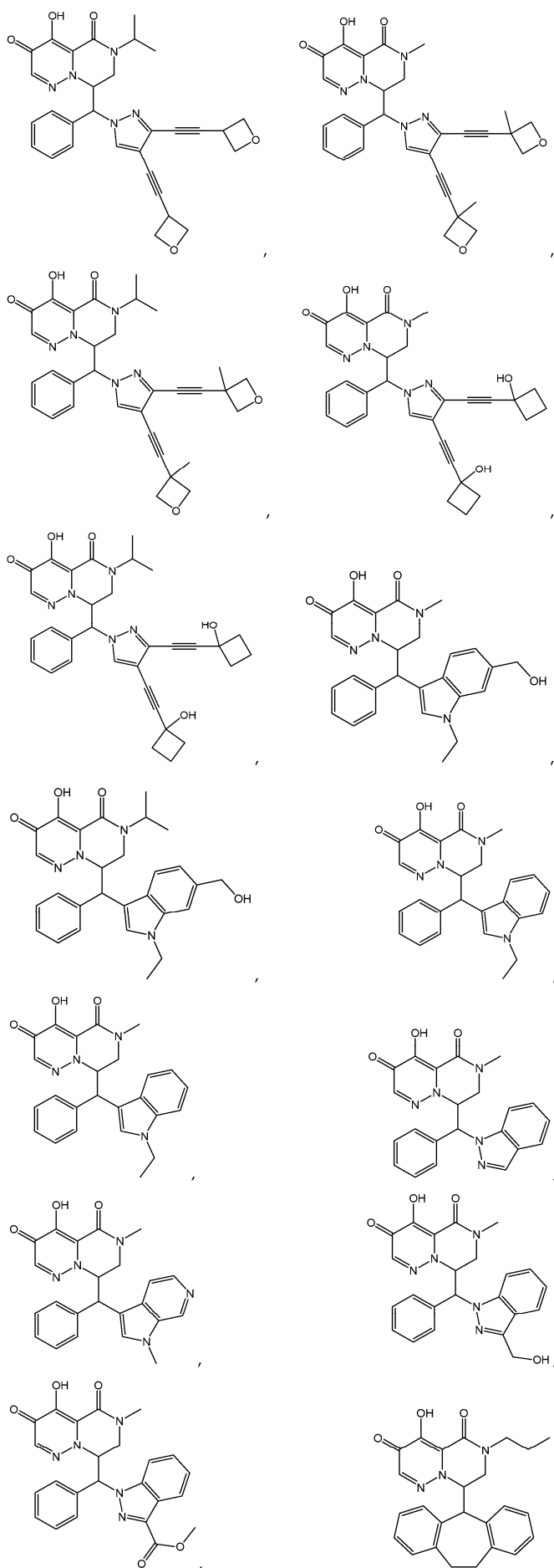
29. Соединение по п.25 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что $-C(R^7)_2NHR^8$ выбран из

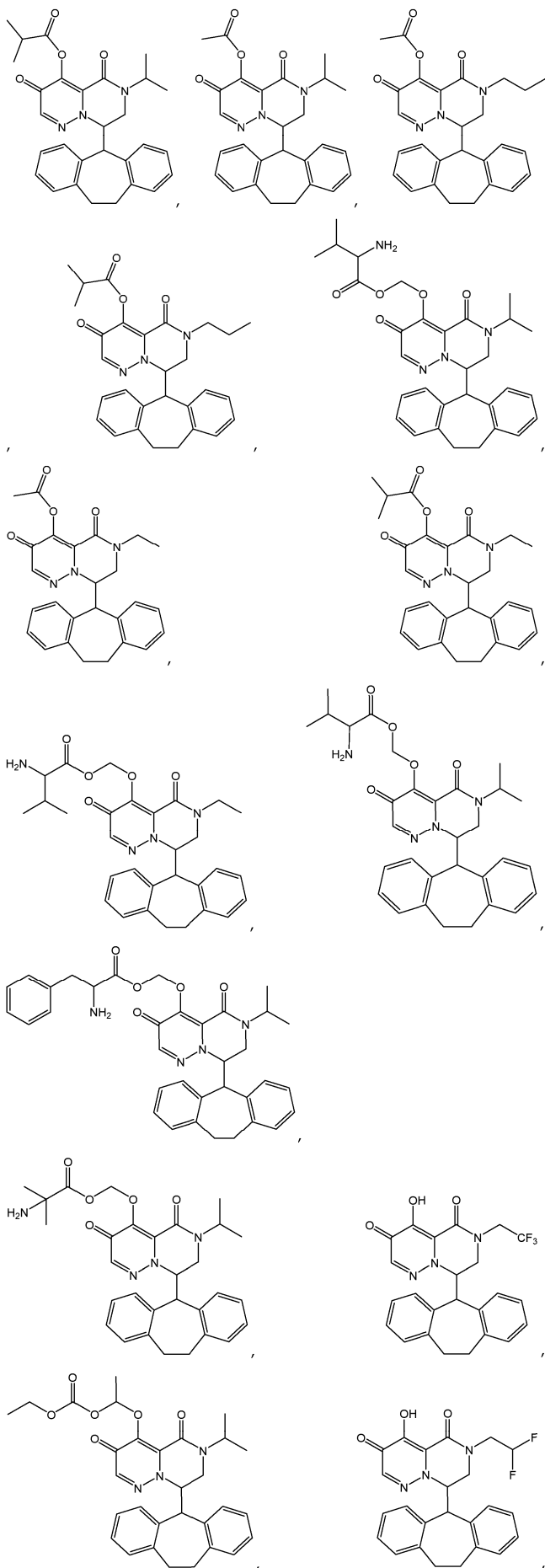


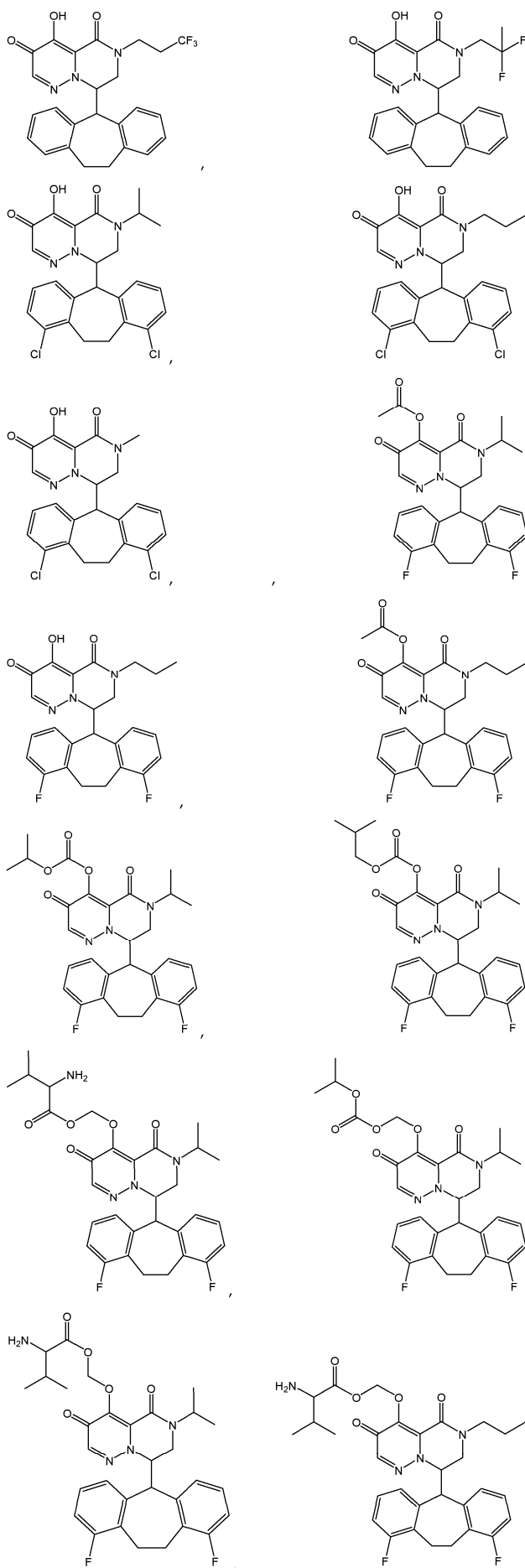
30. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль отличающееся тем, что соединение выбрано из группы, состоящей из

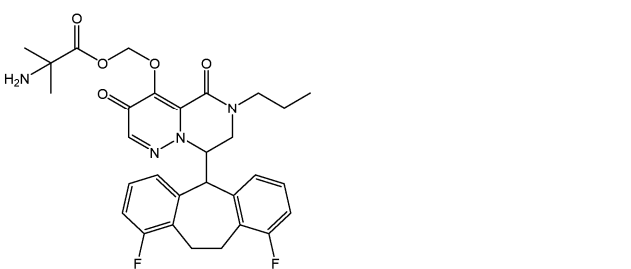
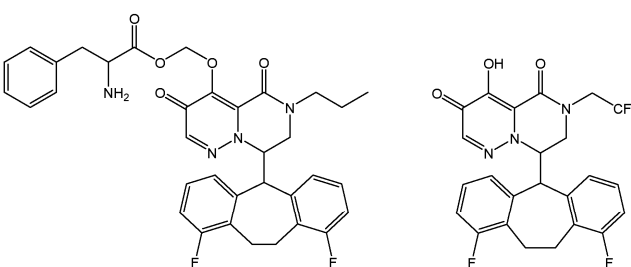
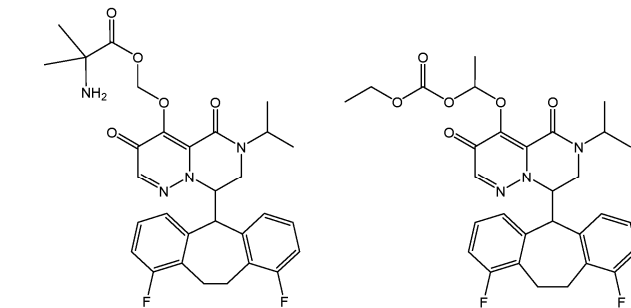
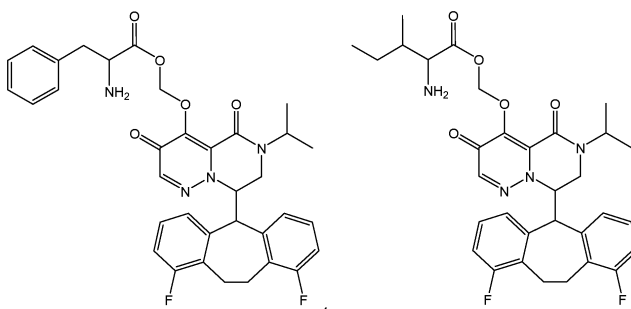
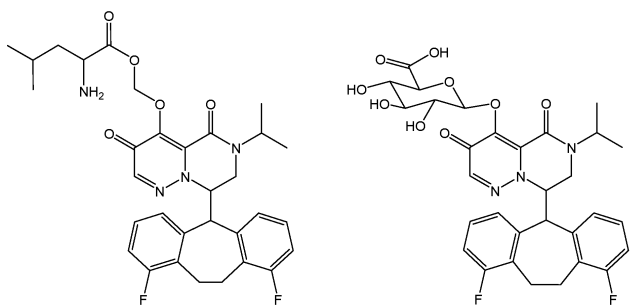
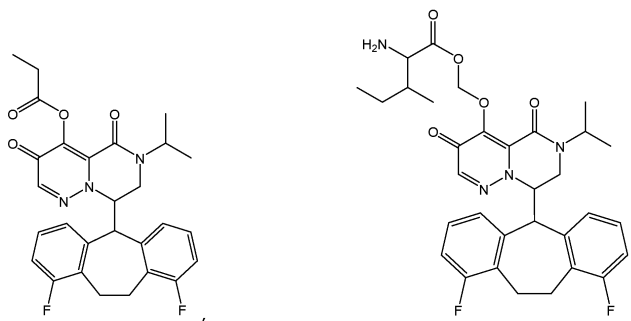


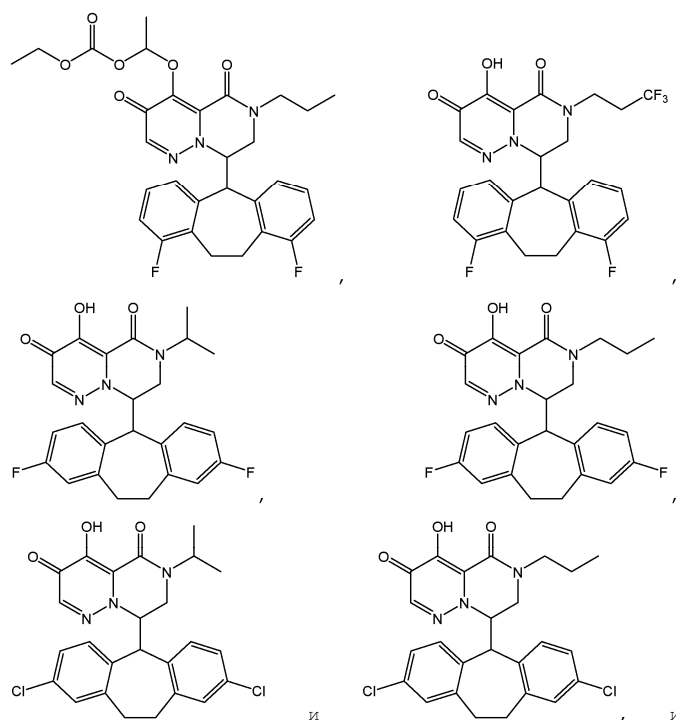






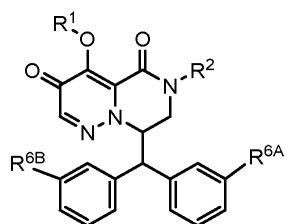









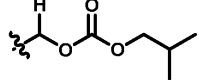

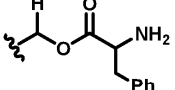

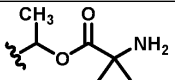

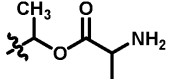

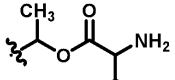

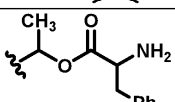

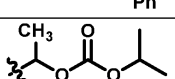

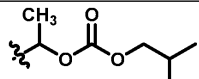



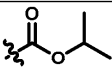
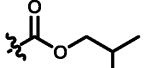
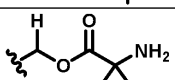
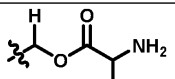
фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанных соединений.

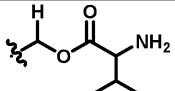
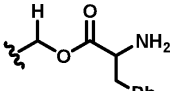
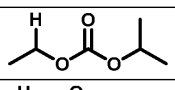
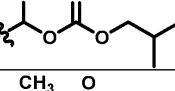
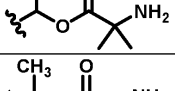
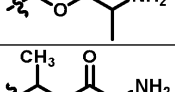
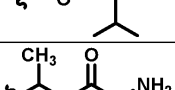
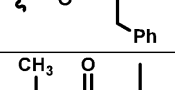
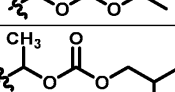
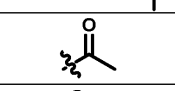
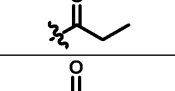
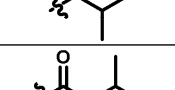
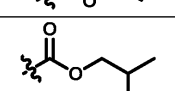
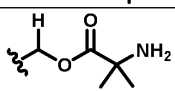

31. Соединение по п.1, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение следующей структуры:

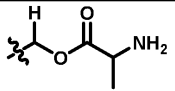
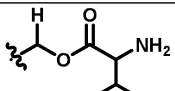
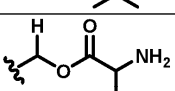
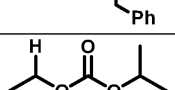
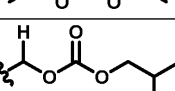
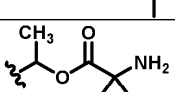
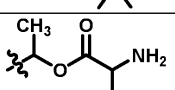
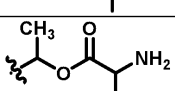
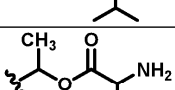
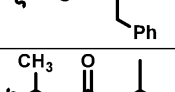
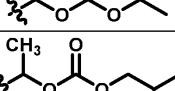
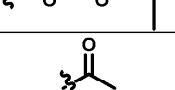
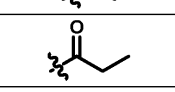
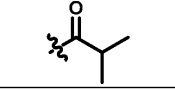
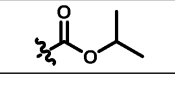



где R^1 , R^2 , R^{6A} и R^{6B} имеют следующие значения:


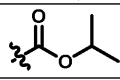
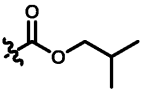
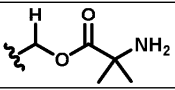
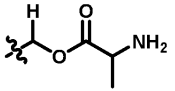
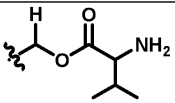
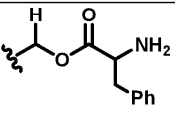
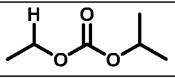
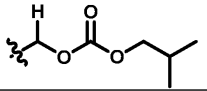
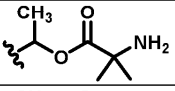
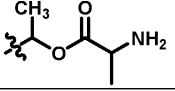
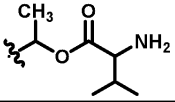
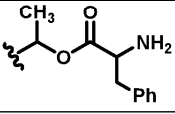
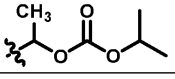
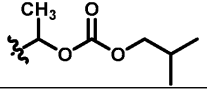
036776





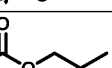
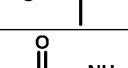
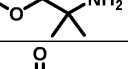
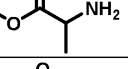
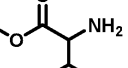
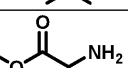
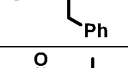
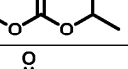
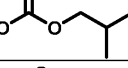
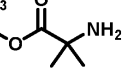
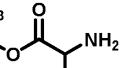
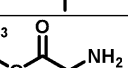
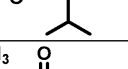
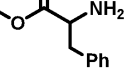
R ²	R ¹	R ^{6A}	R ^{6B}
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H

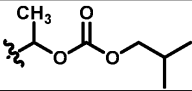







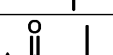

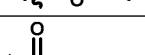

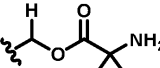

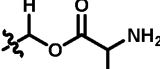

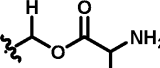

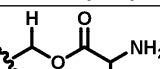

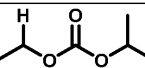

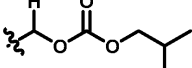

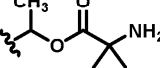

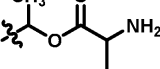

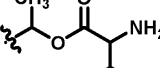
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H

-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		H	H
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		H	H
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		H	H
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		H	H

$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		H	H


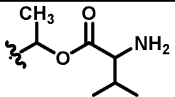

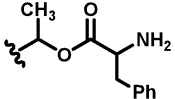

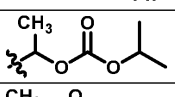

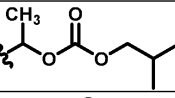
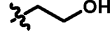

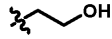

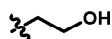

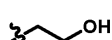
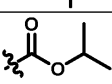
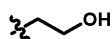
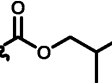
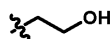
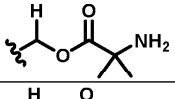
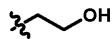
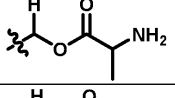

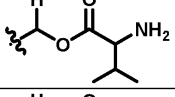
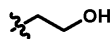
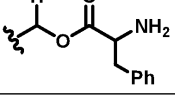
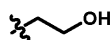
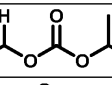

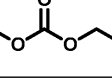

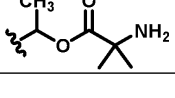
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H


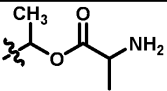

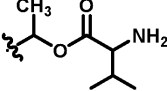
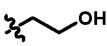
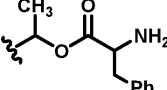
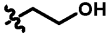
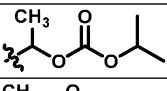

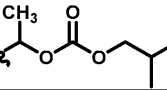




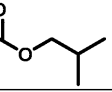
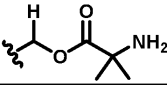
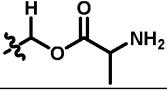
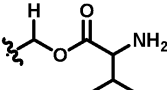
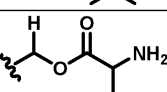
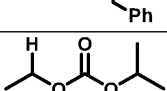
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H

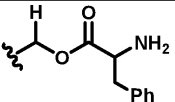
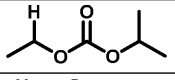
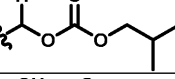
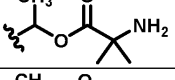
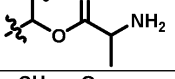
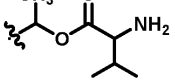
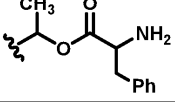
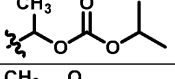
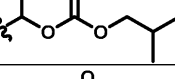
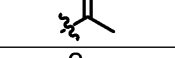
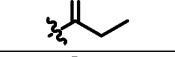
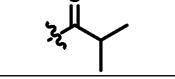
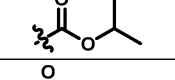
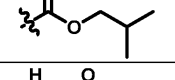
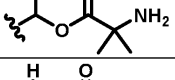
036776

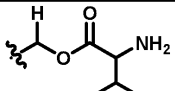
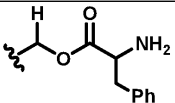
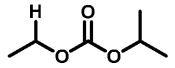
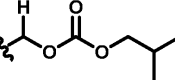
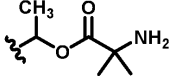
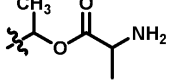
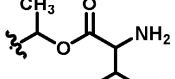
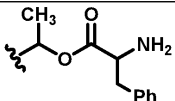
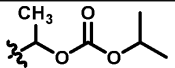
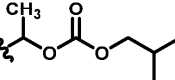
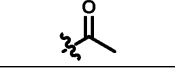
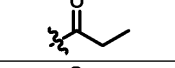
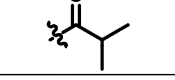
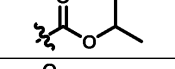
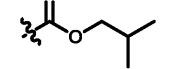
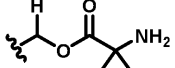
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H

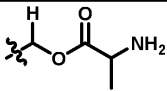
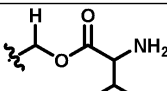
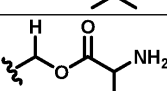
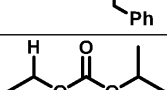
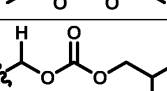
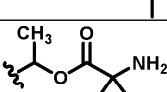
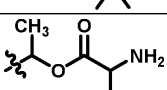
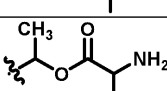
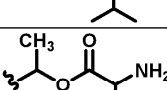
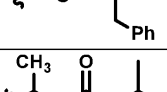
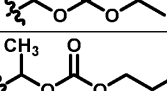
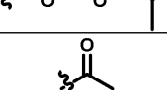
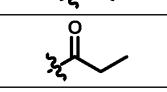
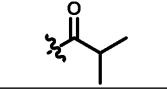
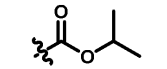
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H

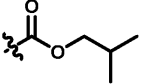
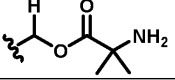
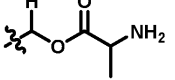
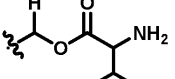
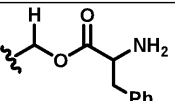
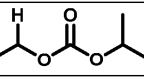
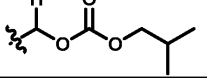
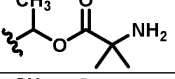
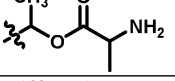
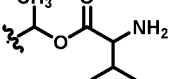
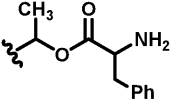
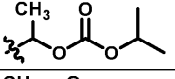
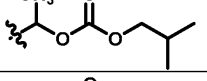



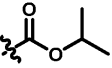
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H


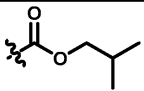

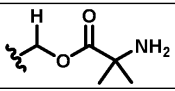

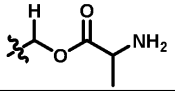

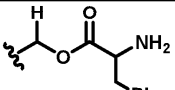

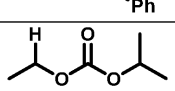

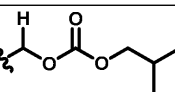

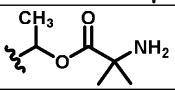

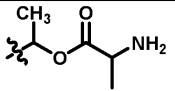

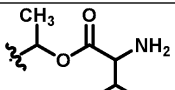

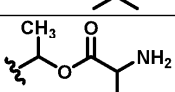

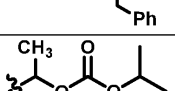

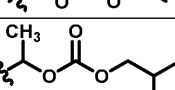




-CH ₂ CH=CF ₂		H	H
-CH ₂ CH=CF ₂		H	H
-CH ₂ CH=CF ₂		H	H
-CH ₂ CH=CF ₂		H	H
-CH ₂ CH=CF ₂		H	H
-CH ₂ CH=CF ₂		H	H
-CH ₂ CH=CF ₂		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H

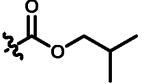
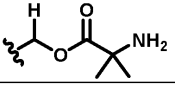
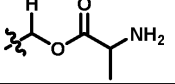
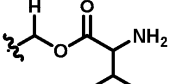
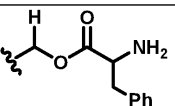
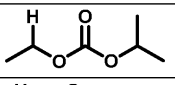
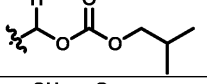
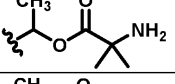
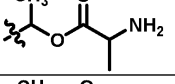
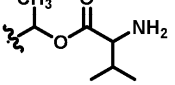
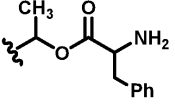
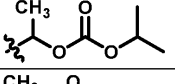
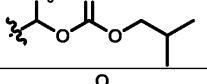


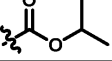
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H

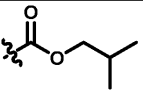
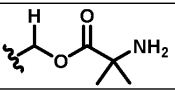
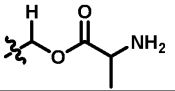
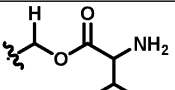
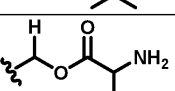
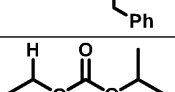
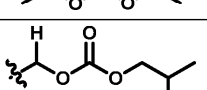
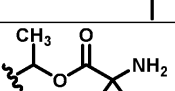
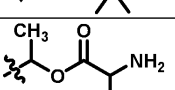
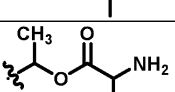
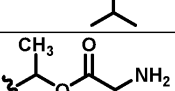
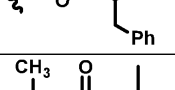
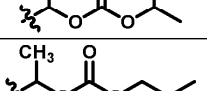


$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		H	H


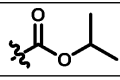
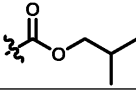
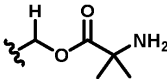
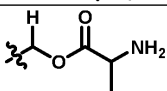
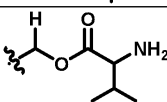
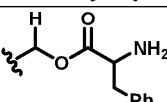
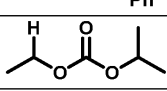
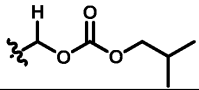
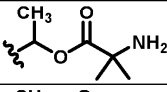
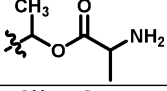
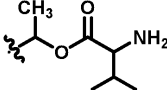
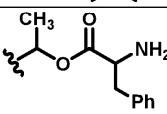
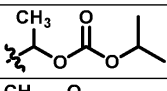
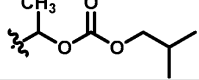
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ C(CH ₃)F ₂		H	H
-CH ₂ C(CH ₃)F ₂		H	H
-CH ₂ C(CH ₃)F ₂		H	H
-CH ₂ C(CH ₃)F ₂		H	H


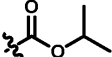
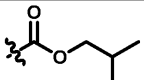
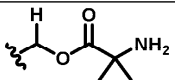
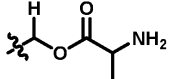
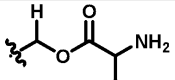
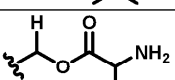
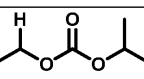
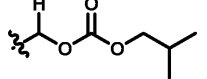
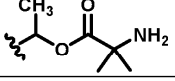
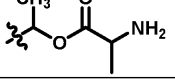
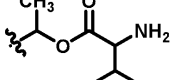
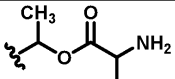
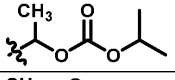
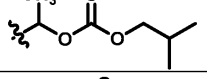

$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
		F	F
		F	F


















		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F

-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F

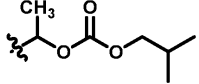









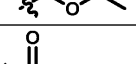

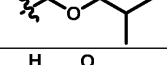

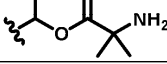

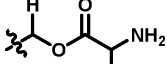

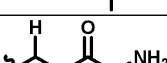

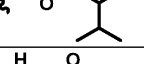

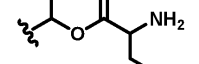

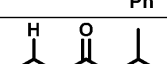

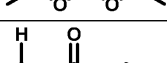

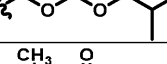
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		F	F
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		F	F


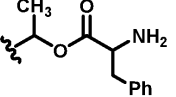

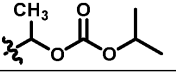

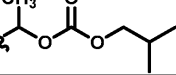







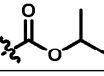

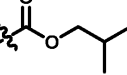

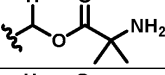

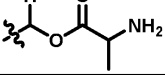

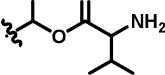

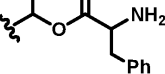

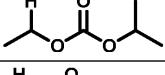

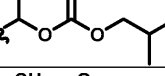

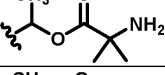

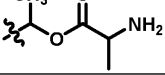
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F

-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F


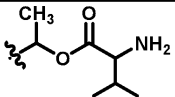

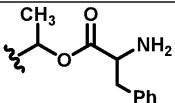

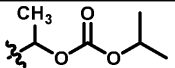

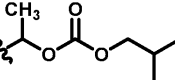











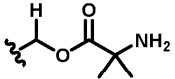

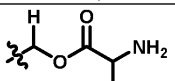

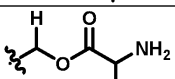

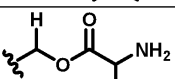

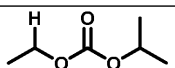

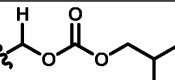

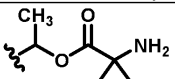
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F

036776

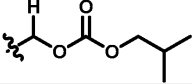
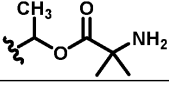
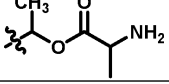
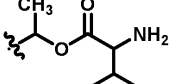
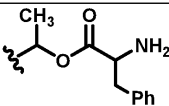
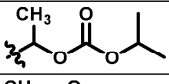
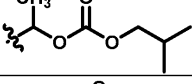



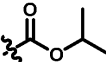
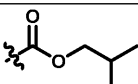
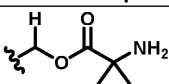
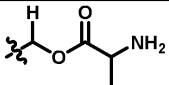
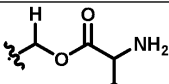
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F

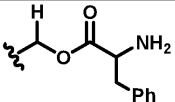
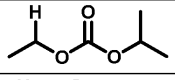
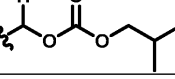
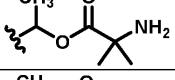
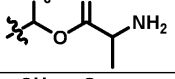
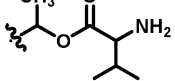
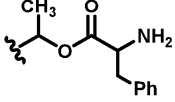
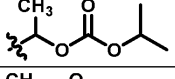
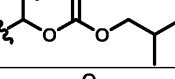
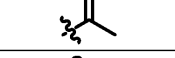
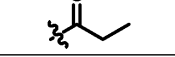
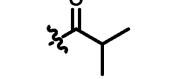
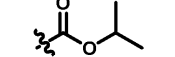
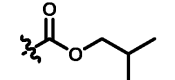
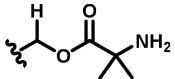
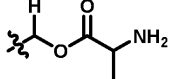
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F

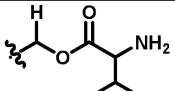
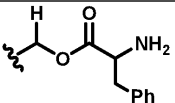
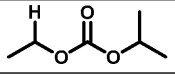
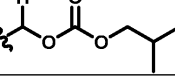
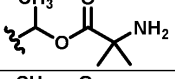
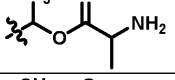
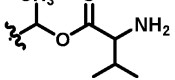
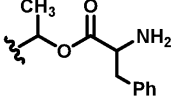
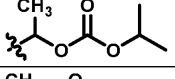
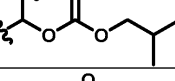
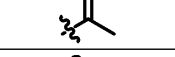
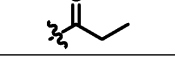
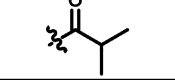
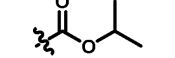
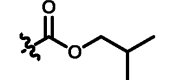
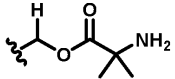
036776

		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F

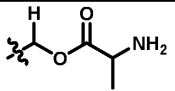
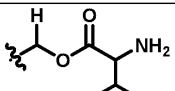
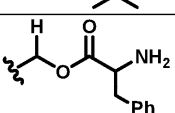
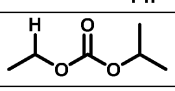
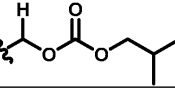
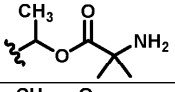
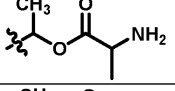
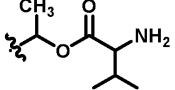
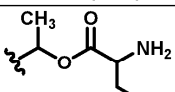
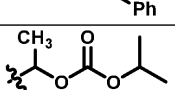
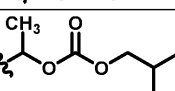
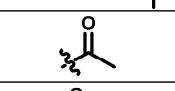
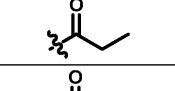
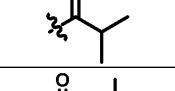
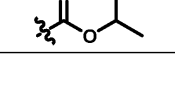
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F

-CH ₂ CH=CF ₂		F	F
-CH ₂ CH=CF ₂		F	F
-CH ₂ CH=CF ₂		F	F
-CH ₂ CH=CF ₂		F	F
-CH ₂ CH=CF ₂		F	F
-CH ₂ CH=CF ₂		F	F
-CH ₂ CH=CF ₂		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F


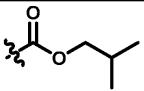

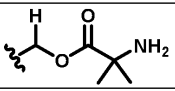

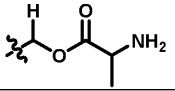

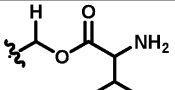

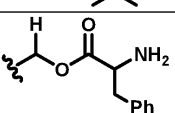

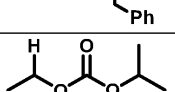

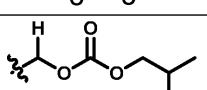

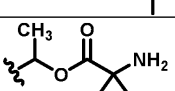

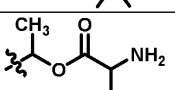

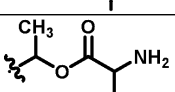

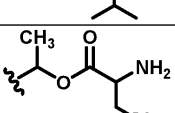

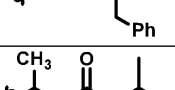

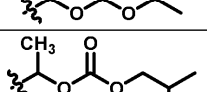


-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F


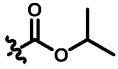
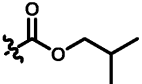
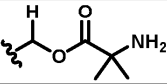
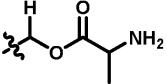
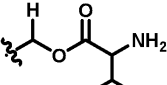
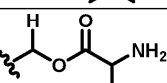
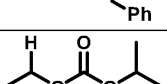
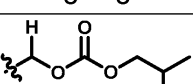
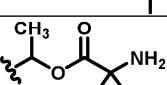
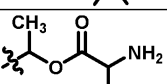
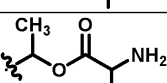
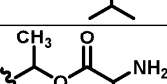
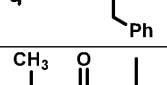
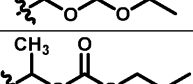
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F




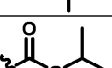
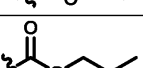
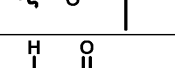
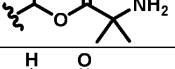
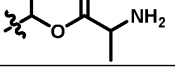
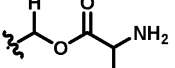
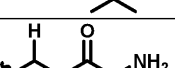
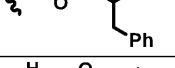
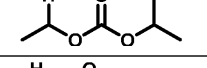
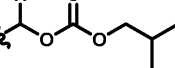
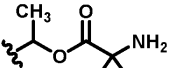
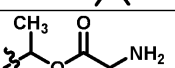
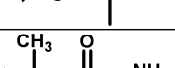
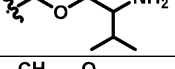
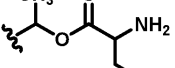
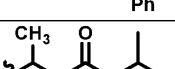
036776

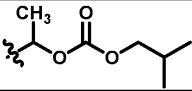



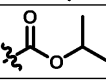
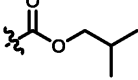
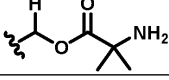
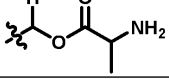
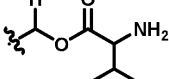
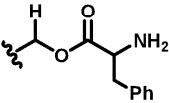
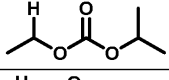
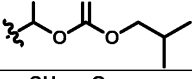
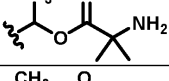
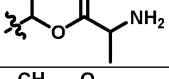
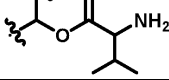
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ C(CH ₃)F ₂		F	F
-CH ₂ C(CH ₃)F ₂		F	F
-CH ₂ C(CH ₃)F ₂		F	F
-CH ₂ C(CH ₃)F ₂		F	F

$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
		C1	C1
		C1	C1

		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1

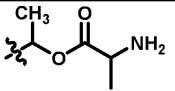
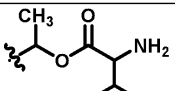
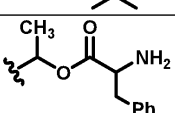
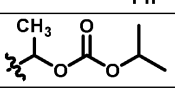
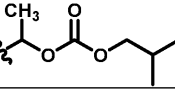











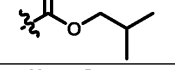

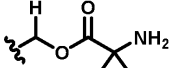

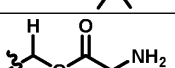

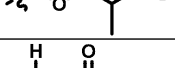

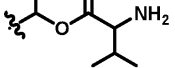
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1

-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1

-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C1	C1
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		C1	C1
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		C1	C1
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		C1	C1
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		C1	C1
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		C1	C1
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		C1	C1
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		C1	C1
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		C1	C1
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		C1	C1
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		C1	C1
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		C1	C1
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		C1	C1
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		C1	C1
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		C1	C1

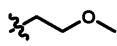
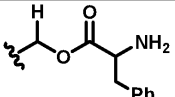
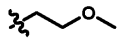
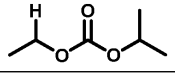

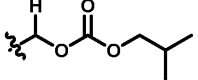

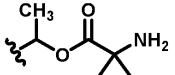

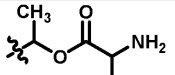
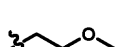
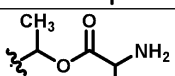

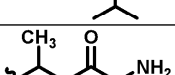
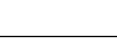
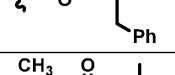

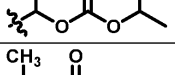
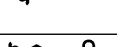
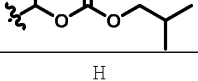
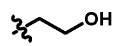
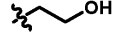



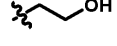

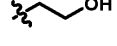

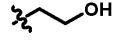


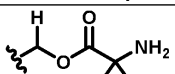
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		C1	C1

-CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
















036776

		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
	H	C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1

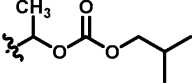



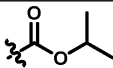
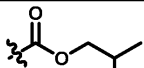
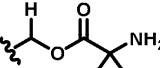
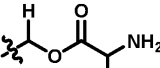
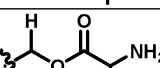
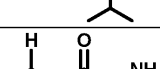
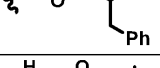
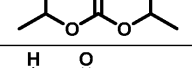
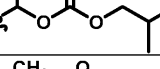
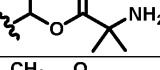
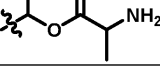
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
	H	C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1

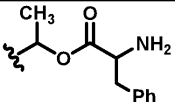
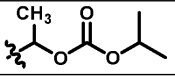
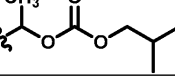
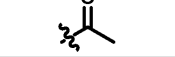
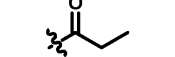
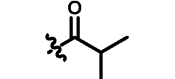
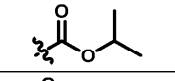
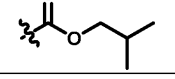
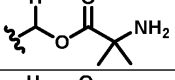
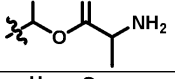
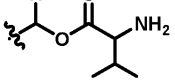
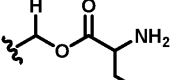
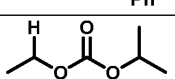
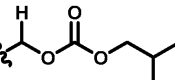
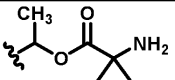
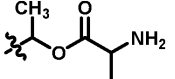
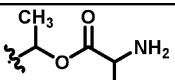
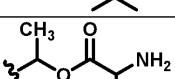

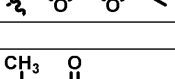
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		C1	C1

-CH ₂ CH=CF ₂		C1	C1
-CH ₂ CH=CF ₂		C1	C1
-CH ₂ CH=CF ₂		C1	C1
-CH ₂ CH=CF ₂		C1	C1
-CH ₂ CH=CF ₂		C1	C1
-CH ₂ CH=CF ₂		C1	C1
-CH ₂ CH=CF ₂		C1	C1
-CH ₂ CH=CF ₂		C1	C1
-CH ₂ CH=CF ₂		C1	C1
-CH ₂ CH=CF ₂		C1	C1
-CH ₂ CH=CF ₂		C1	C1
-CH ₂ CH=CF ₂		C1	C1
-CH ₂ CH=CF ₂		C1	C1
-CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CF ₃		C1	C1

-CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CF ₃		C1	C1

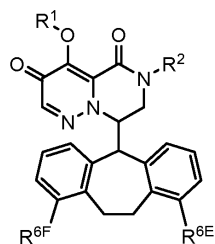
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1

-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1

-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ C (CH ₃) F ₂		C1	C1
-CH ₂ C (CH ₃) F ₂		C1	C1
-CH ₂ C (CH ₃) F ₂		C1	C1
-CH ₂ C (CH ₃) F ₂		C1	C1
-CH ₂ C (CH ₃) F ₂		C1	C1
-CH ₂ C (CH ₃) F ₂		C1	C1
-CH ₂ C (CH ₃) F ₂		C1	C1
-CH ₂ C (CH ₃) F ₂		C1	C1
-CH ₂ C (CH ₃) F ₂		C1	C1
-CH ₂ C (CH ₃) F ₂		C1	C1
-CH ₂ C (CH ₃) F ₂		C1	C1
-CH ₂ C (CH ₃) F ₂		C1	C1
-CH ₂ C (CH ₃) F ₂		C1	C1
-CH ₂ C (CH ₃) F ₂		C1	C1
-CH ₂ C (CH ₃) F ₂		C1	C1
-CH ₂ C (CH ₃) F ₂		C1	C1
ИЛИ			
-CH ₂ C (CH ₃) F ₂		C1	C1


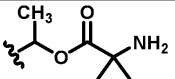

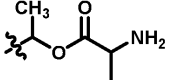

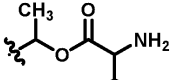

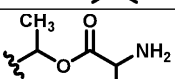

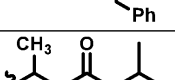

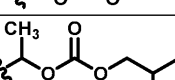


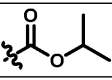
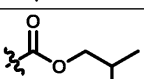
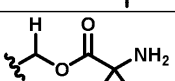
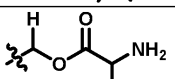
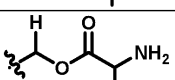
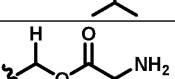
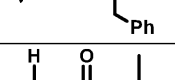
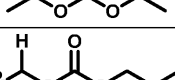
или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанных соединений;
или соединение следующей структуры:

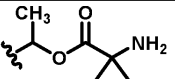
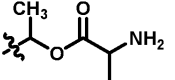
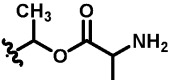
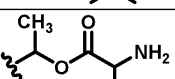
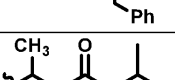
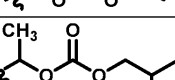
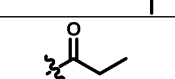
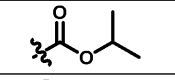
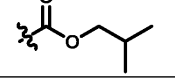
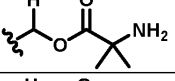
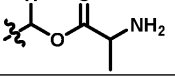
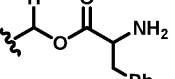
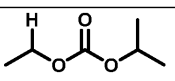
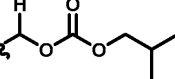
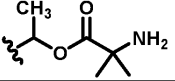
036776

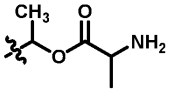
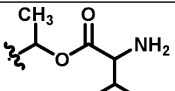
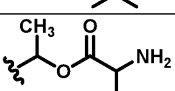
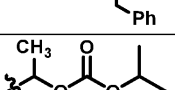
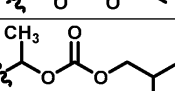






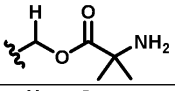
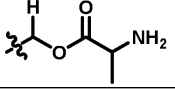
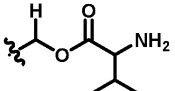
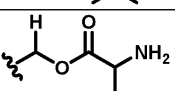
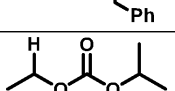
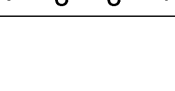


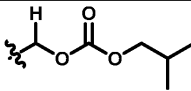
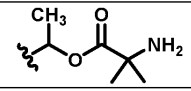
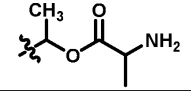
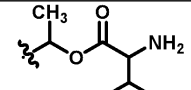
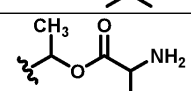
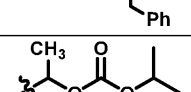
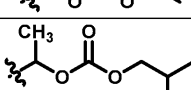
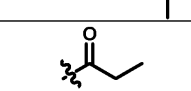
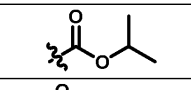
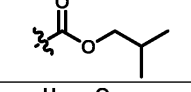
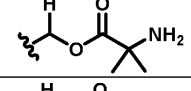
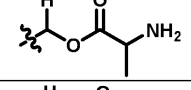
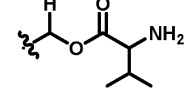
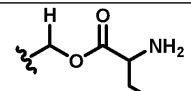
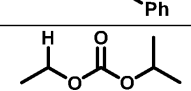
где R^1 , R^2 , R^{6E} и R^{6F} принимают следующие значения:

R^2	R^1	R^{6E}	R^{6F}
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H

		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H

-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H

-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	H
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		H	H
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		H	H
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		H	H
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		H	H
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		H	H
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		H	H
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		H	H
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		H	H
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		H	H
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		H	H
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		H	H
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		H	H




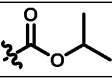
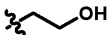
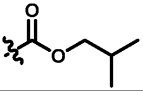

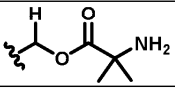

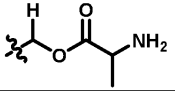

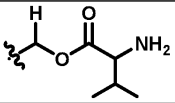

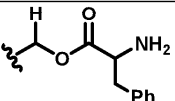
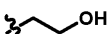
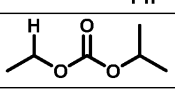

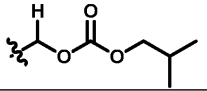

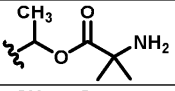

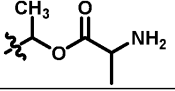
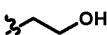
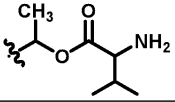
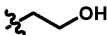
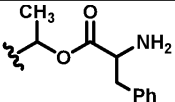

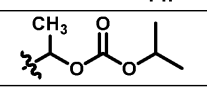

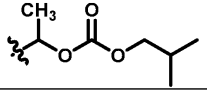
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		H	H

-CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		H	H

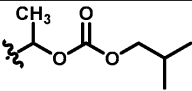



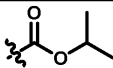
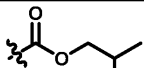
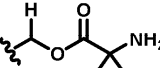
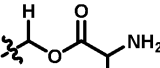
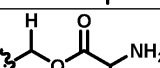
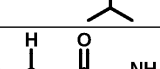
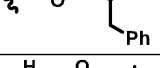
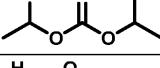
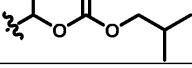
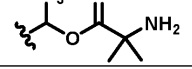
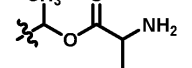
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		H	H
	H	H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H

		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
	H	H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H

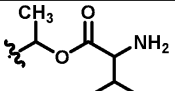
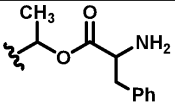
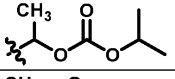
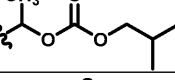



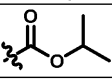
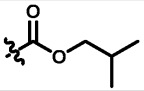
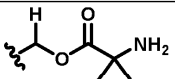
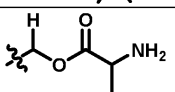
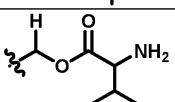
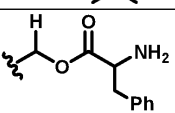
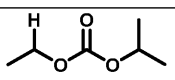
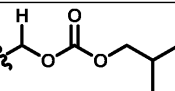
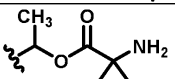
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
	H	H	H
		H	H
		H	H

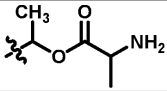
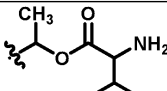
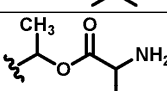
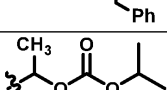
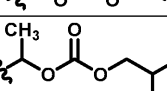
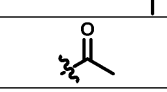
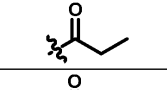
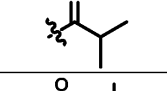
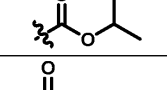
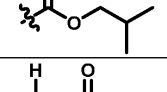
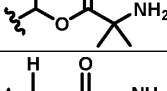
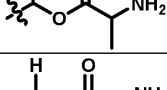
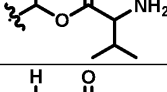
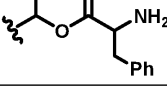
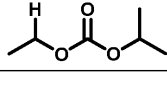
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H
		H	H

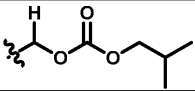
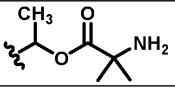
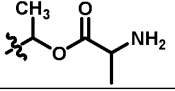
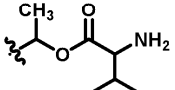
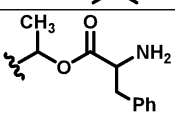
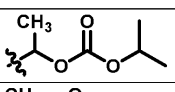
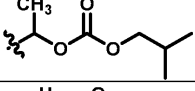

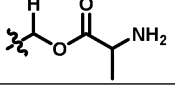

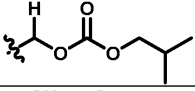

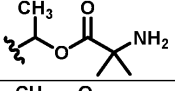

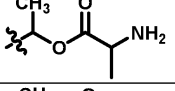

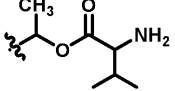

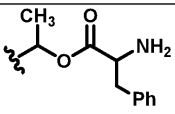

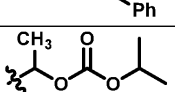

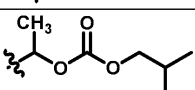
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		H	H

















-CH ₂ CH=CF ₂		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H

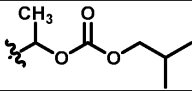



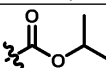
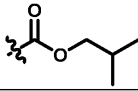
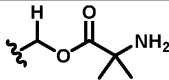
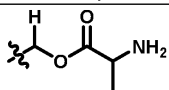
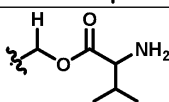
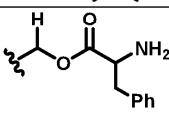
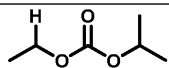
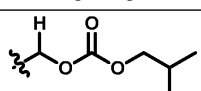
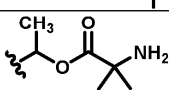
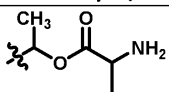
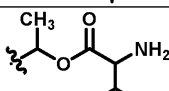
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H

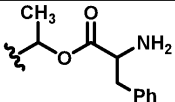
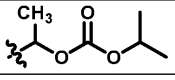
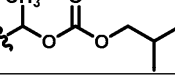




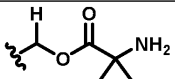
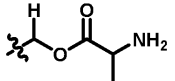
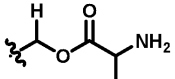
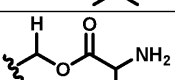
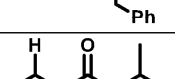
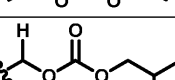
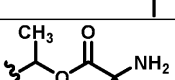
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H
-CH ₂ CHF ₂		H	H

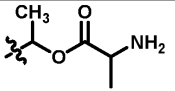
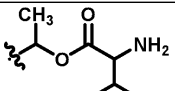
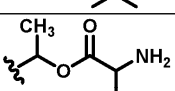
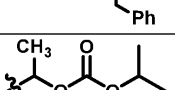
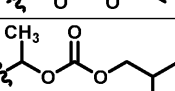
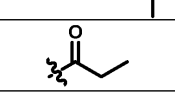
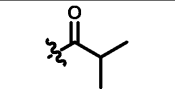
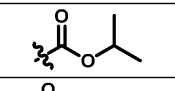
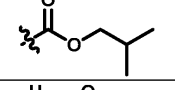
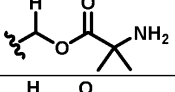
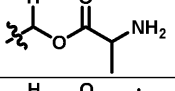
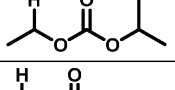
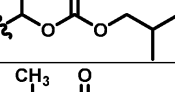
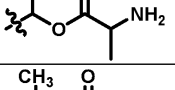
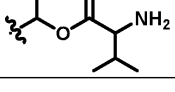
$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H

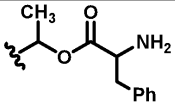
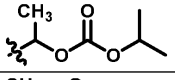
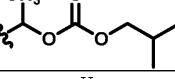



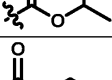
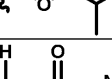
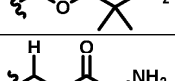
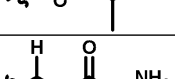
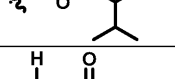
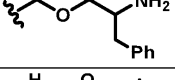
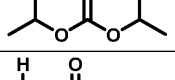
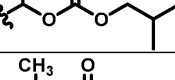
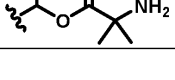
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		H	H
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F

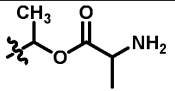
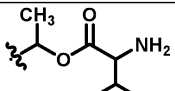
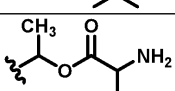
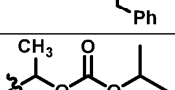
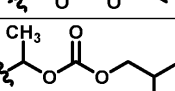












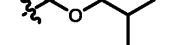

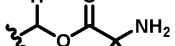



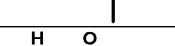

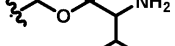
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F

-CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃	H	F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F

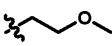
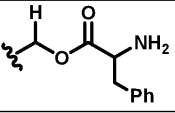
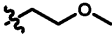
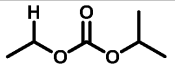
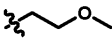
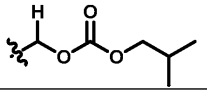
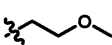
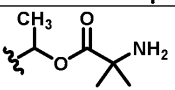
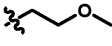
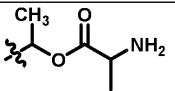
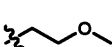
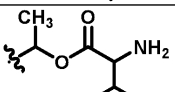
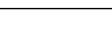
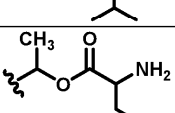
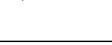
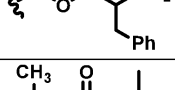

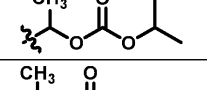

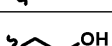

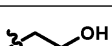

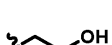

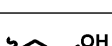
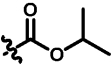
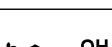
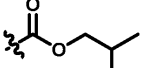

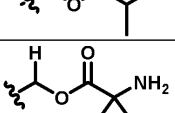
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	F	F
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		F	F
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		F	F
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		F	F
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		F	F
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		F	F
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		F	F
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		F	F
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		F	F
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		F	F
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		F	F
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		F	F


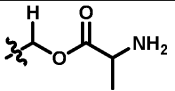

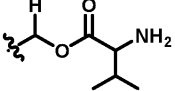

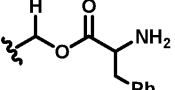

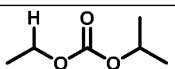

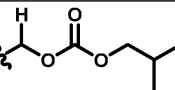

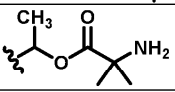

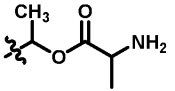

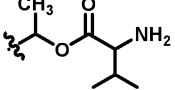

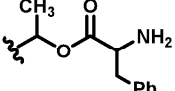

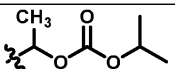

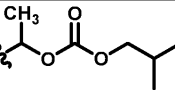




$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F

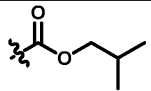
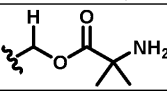
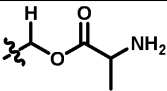
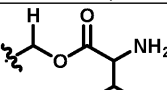
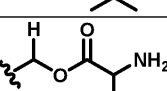
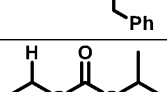
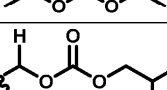
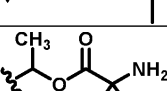
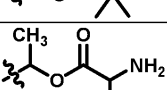
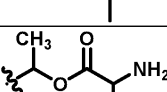
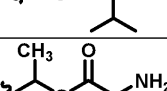
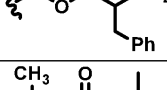
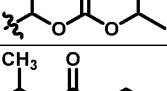


-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F


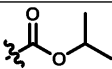
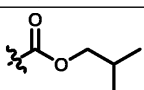
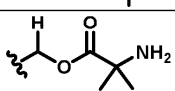
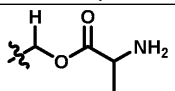
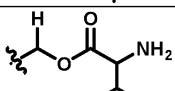
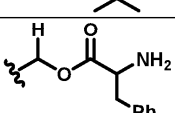
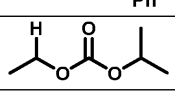
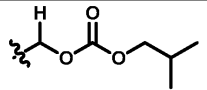
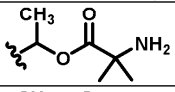
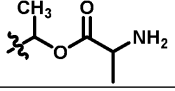
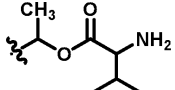
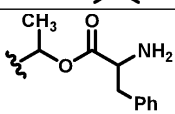
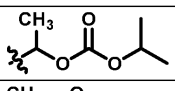
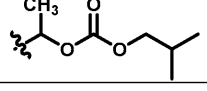
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
	H	F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F





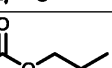
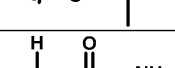
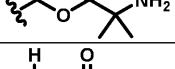
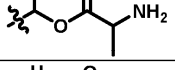
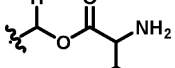
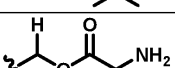
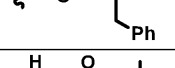
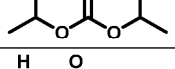
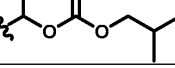
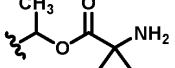
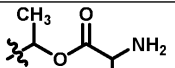
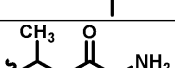
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
	H	F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F

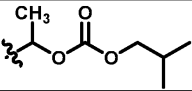





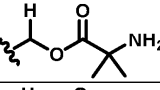
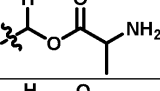
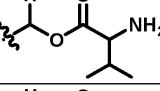
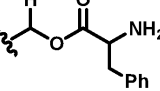
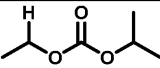
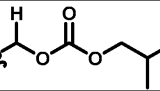
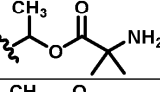
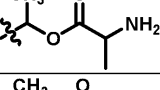
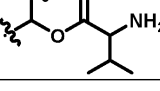
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
	H	F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F

		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F

$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F

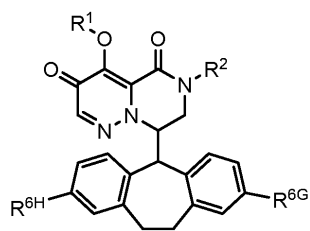
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F

-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$		F	F


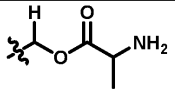

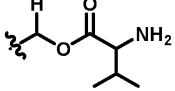

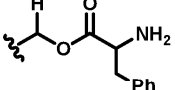

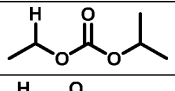

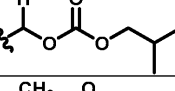

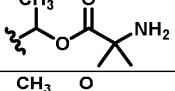

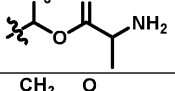

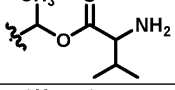

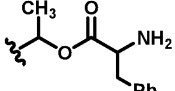

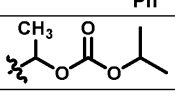

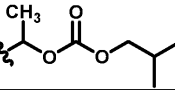


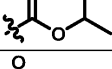
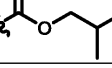
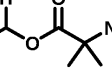
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ C(CH ₃)F ₂		F	F
-CH ₂ C(CH ₃)F ₂		F	F
-CH ₂ C(CH ₃)F ₂		F	F
-CH ₂ C(CH ₃)F ₂		F	F
-CH ₂ C(CH ₃)F ₂		F	F
-CH ₂ C(CH ₃)F ₂		F	F
-CH ₂ C(CH ₃)F ₂		F	F
-CH ₂ C(CH ₃)F ₂		F	F
-CH ₂ C(CH ₃)F ₂		F	F
-CH ₂ C(CH ₃)F ₂		F	F
-CH ₂ C(CH ₃)F ₂		F	F
-CH ₂ C(CH ₃)F ₂		F	F
-CH ₂ C(CH ₃)F ₂		F	F
-CH ₂ C(CH ₃)F ₂		F	F
-CH ₂ C(CH ₃)F ₂		F	F
-CH ₂ C(CH ₃)F ₂		F	F
-CH ₂ C(CH ₃)F ₂		F	F
ИЛИ			
-CH ₂ C(CH ₃)F ₂		F	F

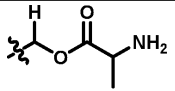
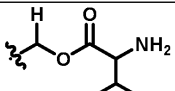
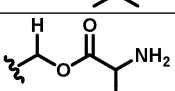
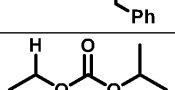
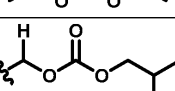
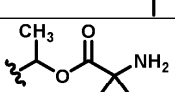
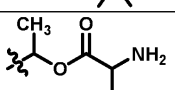
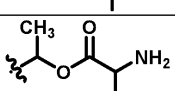
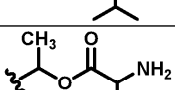
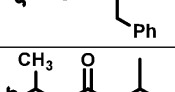
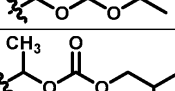




и фармацевтически приемлемые соли любого из вышеуказанных соединений;
или соединение следующей структуры:

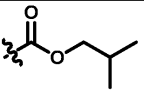
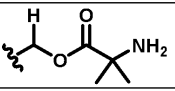
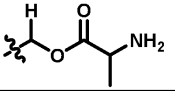
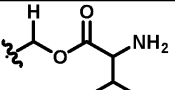
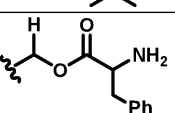
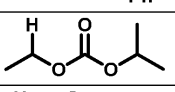
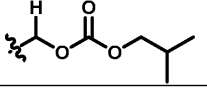
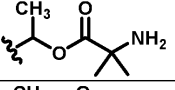
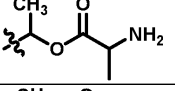
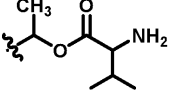
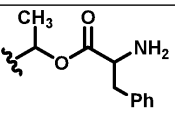
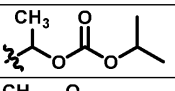
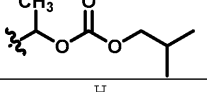




где R^1 , R^2 , R^{6G} и R^{6H} принимают следующие значения:

R^2	R^1	R^{6G}	R^{6H}
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1

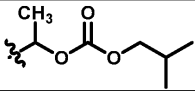



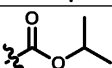
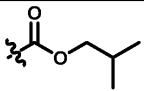
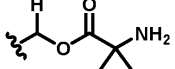
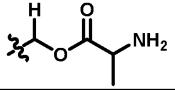
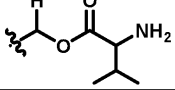
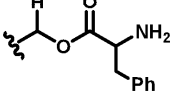
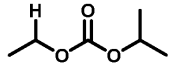
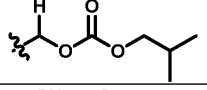
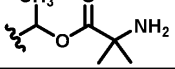
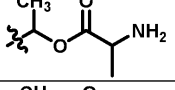
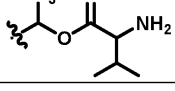
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1

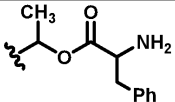
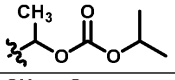
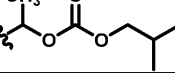








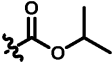

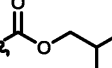

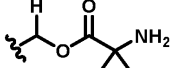

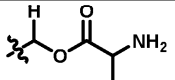

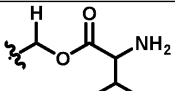

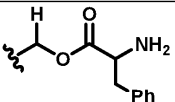

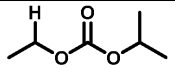

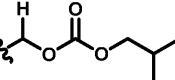

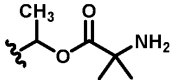
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1

-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C1	C1
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		C1	C1
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		C1	C1

$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		C1	C1


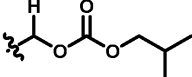

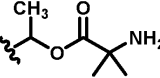

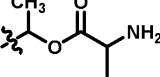

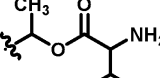

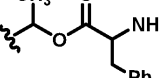

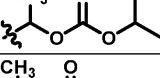

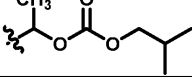










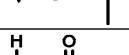

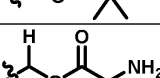

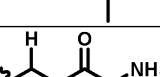

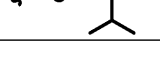
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1

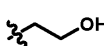
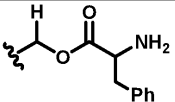
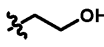
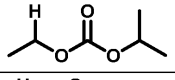
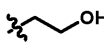
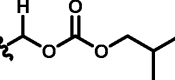
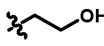
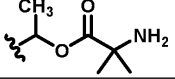
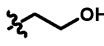
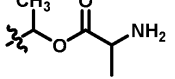
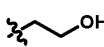
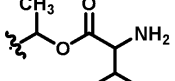
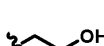
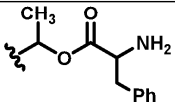
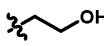
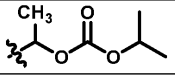
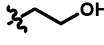
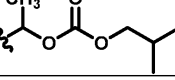




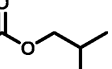
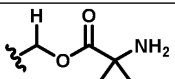
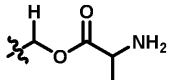
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		C1	C1

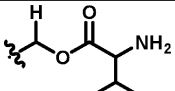
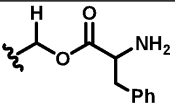
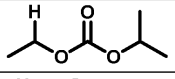
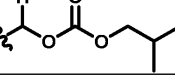
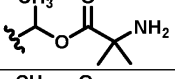
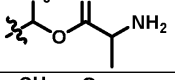
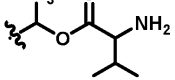
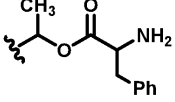
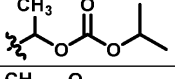
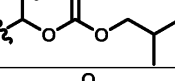
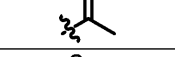
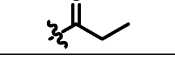
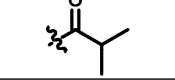
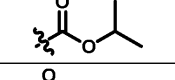
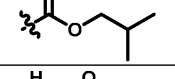
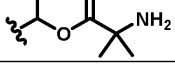
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		C1	C1
	H	C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1

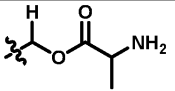
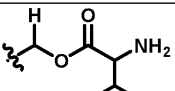
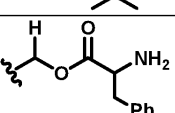
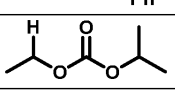
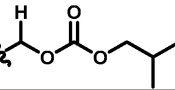
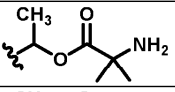
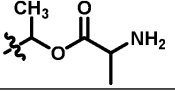
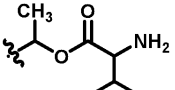
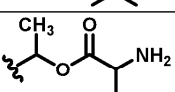
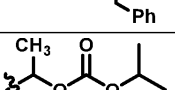
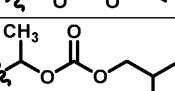
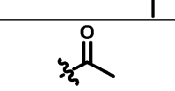




036776

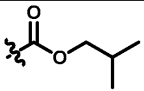
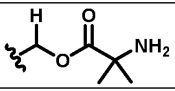
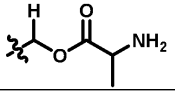
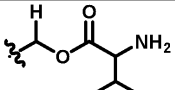
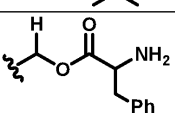
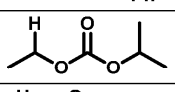
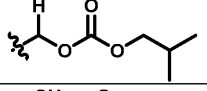
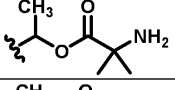
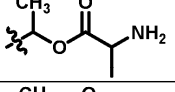
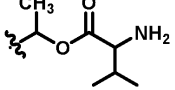
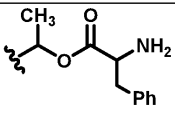
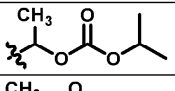
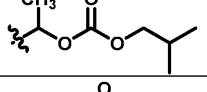


		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
	H	C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1


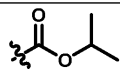
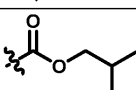
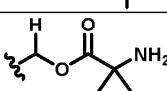
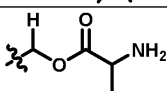
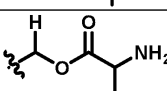
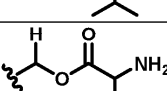
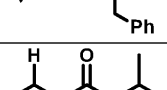
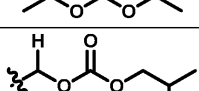
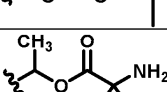
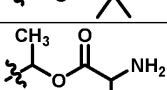
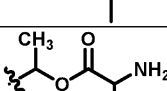
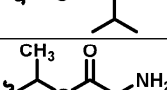
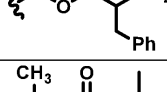
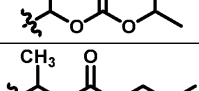
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
	H	C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1

		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		C1	C1

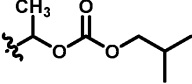





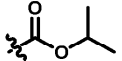

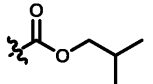

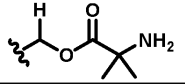

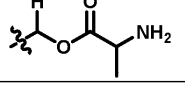

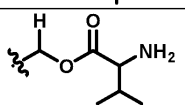

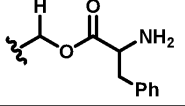

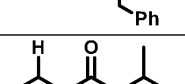

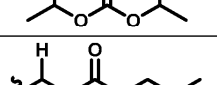

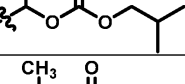

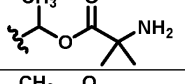

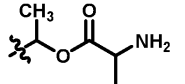

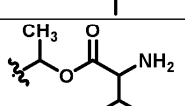

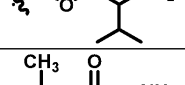
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		C1	C1


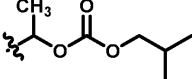



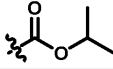
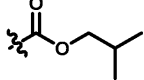
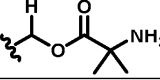
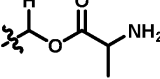
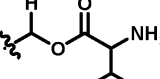
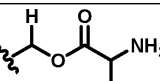
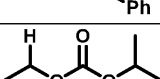
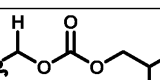
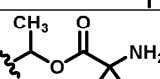
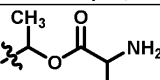
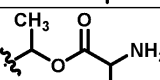
-CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1

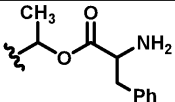
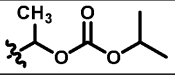
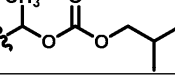




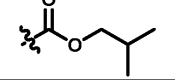
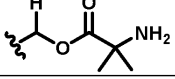
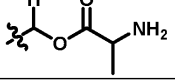
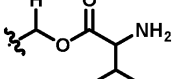
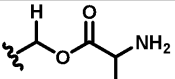
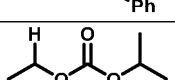
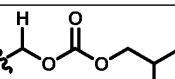
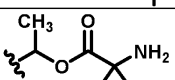
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1

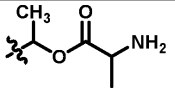
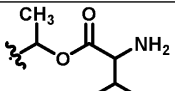
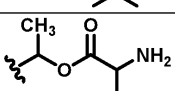
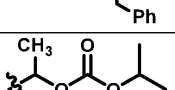
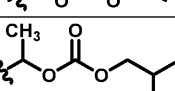





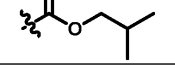
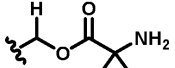
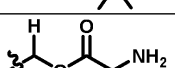
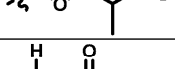
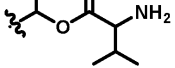
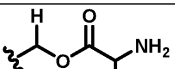
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1
-CH ₂ CHF ₂		C1	C1

$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1

$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		C1	C1
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F

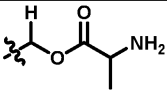
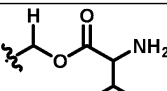
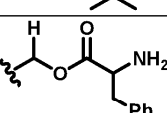
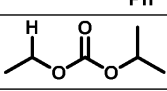
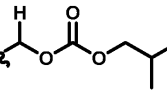
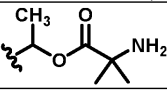
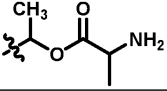
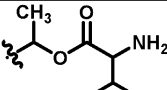
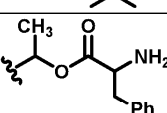
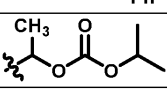
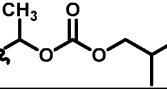









		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F

-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃	H	F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F


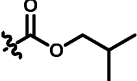

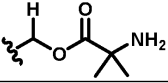

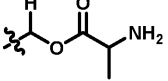

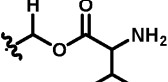

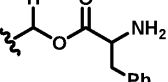

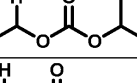

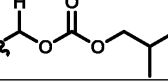

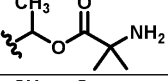

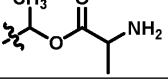

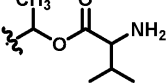

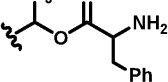

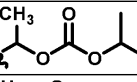

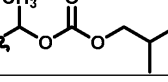





-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	F	F
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		F	F
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		F	F
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		F	F
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		F	F
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		F	F
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		F	F
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		F	F
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		F	F
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		F	F
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		F	F
-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		F	F




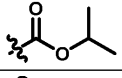

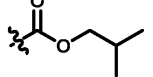

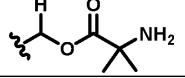

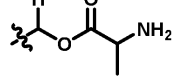

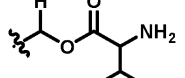

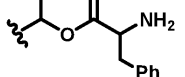

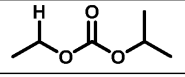

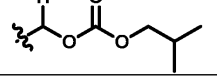

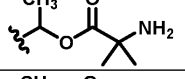

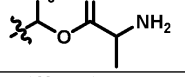

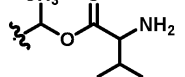

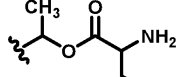

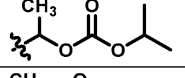

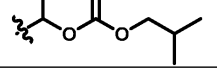

$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F

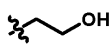

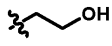

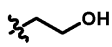

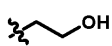

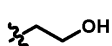

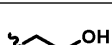

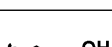





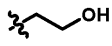



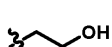

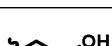

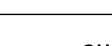





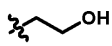

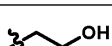

-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		F	F

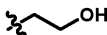
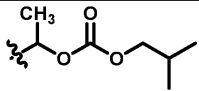



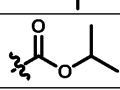
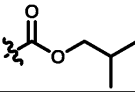
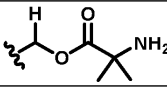
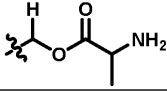
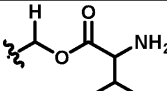
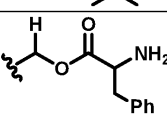
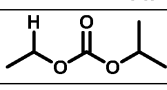
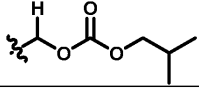
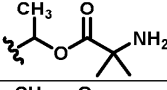
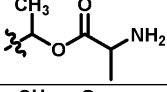
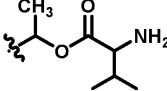
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		F	F
	H	F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F

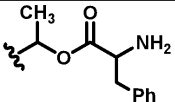
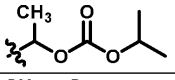
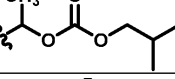



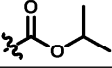
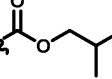
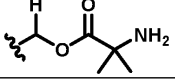
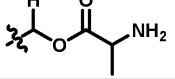
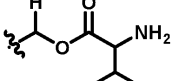
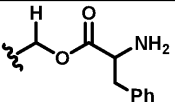
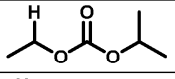
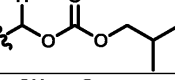
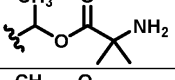
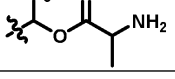
036776

		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
	H	F	F
		F	F
		F	F

		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
	H	F	F

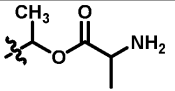
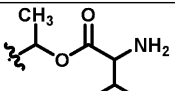
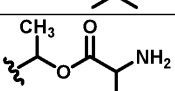
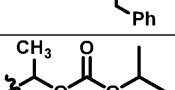
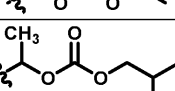
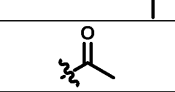
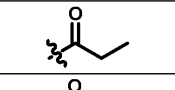
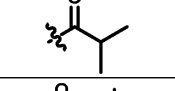
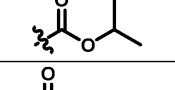
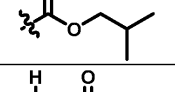
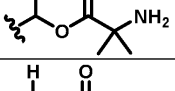
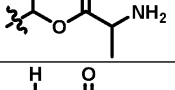
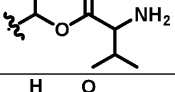
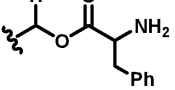
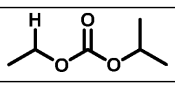
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F
		F	F

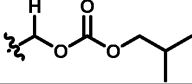
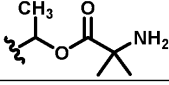
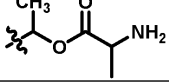
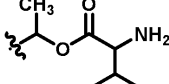
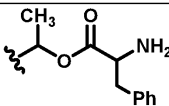
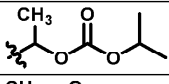
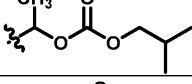



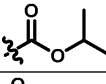
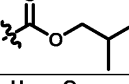
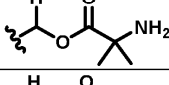
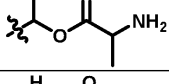
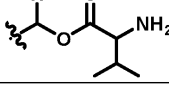
		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F

$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$		F	F

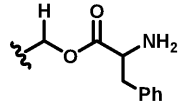
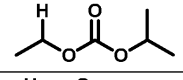
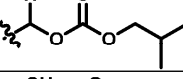
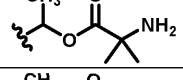
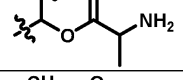
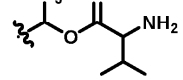
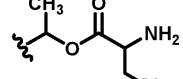
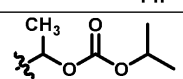
036776

-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F

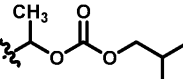
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CH ₂ CF ₃		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F

-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ CHF ₂		F	F
-CH ₂ C(CH ₃)F ₂		F	F
-CH ₂ C(CH ₃)F ₂		F	F
-CH ₂ C(CH ₃)F ₂		F	F
-CH ₂ C(CH ₃)F ₂		F	F
-CH ₂ C(CH ₃)F ₂		F	F
-CH ₂ C(CH ₃)F ₂		F	F
-CH ₂ C(CH ₃)F ₂		F	F
-CH ₂ C(CH ₃)F ₂		F	F

036776

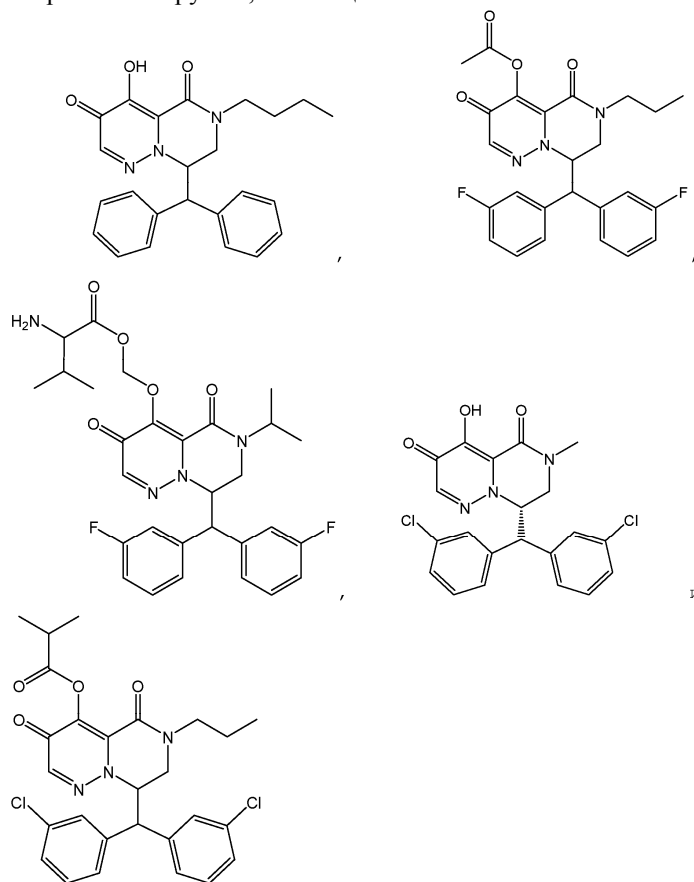
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F

И

$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$		F	F
---	--	---	---

или фармацевтически приемлемые соли любого из вышеуказанных соединений.

32. Соединение, выбранное из группы, состоящей из



или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанных соединений.

33. Фармацевтическая композиция, обладающая способностью ингибировать репликацию ортомик-

совируса, содержащая эффективное количество соединения по любому одному из пп.1-32 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, эксципиент или их комбинацию.

34. Способ снижения интенсивности или лечения инфекции, вызываемой ортомиксовирусом, включающий введение эффективного количества соединения по любому одному из пп.1-32 или его фармацевтически приемлемой соли.

35. Способ ингибирования репликации ортомиксовируса, включающий приведение клетки, инфицированной вирусом, в контакт с эффективным количеством соединения по любому одному из пп.1-32 или его фармацевтически приемлемой соли.

36. Способ снижения интенсивности или лечения инфекции, вызываемой ортомиксовирусом, включающий приведение клетки, инфицированной вирусом, в контакт с эффективным количеством соединения по любому одному из пп.1-32 или его фармацевтически приемлемой соли.

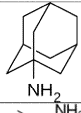

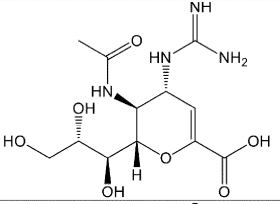
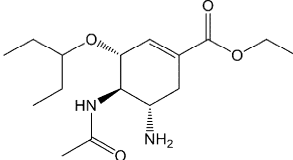
37. Способ по любому из пп. 34-36, отличающийся тем, что ортомиксовирус представляет собой вирус гриппа.

38. Способ ингибирования эндонуклеазной активности эндонуклеазы вируса гриппа, включающий приведение активного участка эндонуклеазы в контакт с эффективным количеством соединения по любому одному из пп.1-32 или его фармацевтически приемлемой соли.

39. Способ по п.37 или 38, отличающийся тем, что грипп представляет собой грипп А.

40. Способ по п.37 или 38, отличающийся тем, что вирус гриппа представляет собой вирус гриппа В или грипп С.

41. Способ по п.37 или 38, отличающийся тем, что грипп выбран из группы, состоящей из H1N1, H3N2, H5N1 и H7N9.

Название или № CAS	Название по ИЮПАК	Структура
амаптадин	адамантан-1-амин	
римантадин	(RS)-1-(1-адамантил)этанамин	
занамивир	(2R,3R,4S)-4-гуанидино-3-(проп-1-ен-2-иламино)-2-((1R,2R)-1,2,3-тригидроксипропил)-3,4-дигидро-2H-пиран-6-карбоновая кислота	
осельтамивир	этил (3R,4R,5S)-5-амино-4-ацетамидо-3-(пентан-3-илокси)-циклогекс-1-ен-1-карбоксилат	

перамивир	(1S,2S,3S,4R)-3-[(1S)-1-ацетиламино-2-этилбутил]-4-(диаминометилденамино)-2-гидроксициклопентал-1-карбоновая кислота	
ланинамивир	(4S,5R,6R)-5-ацетиламино-4-карбаминидамино-6-[(1R,2R)-3-гидрокси-2-метоксипропил]-5,6-дигидро-4Н-пиран-2-карбоновая кислота	
октаоат ланинамивира	(3R,4S)-3-ацетиламино-4-гуанидино-2-((1S,2S)-2-гидрокси-1-метокси-3-(октаноилокси)пропил)-3,4-дигидро-2Н-пиран-6-карбоновая кислота	
фавипиравир	6-фтор-3-гидрокси-2-пиазинкарбоксамид	
берапрост	4-[2-гидрокси-1-[(E)-3-гидрокси-4-метилокт-1-ен-6-инил]-2,3,8b-тетрагидро-1H-циклопента[б][1]бензофуран-5-ил] бутановая кислота	
рибавирин	1-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)оксолан-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид	
1422050-75-6	(R)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1H-пирролю[2,3-б]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4,4-диметилпентановая кислота	
VX-787	(2S,3S)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1H-пирролю[2,3-б]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоновая кислота	
	(S)-8-бензгидрил-4-гидрокси-6-изопропил-7,8-дигидро-3Н-пиазино[1,2-б]пиадазин-3,5(6H)-дион	

