

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 036995

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2021.01.25

(21) Номер заявки

201791530

(22) Дата подачи заявки

2016.02.11

(51) Int. Cl. C07D 213/71 (2006.01)
C07D 311/20 (2006.01)
C07D 215/36 (2006.01)
C07D 217/22 (2006.01)
C07C 311/00 (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01)
C07D 239/47 (2006.01)
C07D 239/48 (2006.01)
C07D 251/22 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4402 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

(54) НОВЫЕ N-АЦИЛАРИЛСУЛЬФОАМИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ
ИНГИБИТОРОВ АМИНОАЦИЛ-ТРНК СИНТЕТАЗЫ

(31) P-15-14; P-16-06

(32) 2015.02.13; 2016.02.10

(33) LV

(43) 2018.01.31

(86) PCT/LV2016/000001

(87) WO 2016/129983 2016.08.18

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ОКСФОРД ДРАГ ДИЗАЙН
ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:

Йиргенсонс Айгарс, Лоза Эйнарс (LV),
Чарльтон Майкл, Финн Пол Уильям
(GB), Рибас Де Поуплана Луис, Сен-
Леже Аделаида (ES)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(56) FENGLONG ZHANG ET AL.: "Discovery of N-(4-sulfamoylphenyl)thioureas as Trypanosoma bruceileucyl-tRNA synthetase inhibitors", ORGANIC & BIOMOLECULAR CHEMISTRY, vol. 11, no. 32, 1 January 2013 (2013-01-01), page 5310, XP055257061, GB ISSN: 1477-0520, DOI: 10.1039/c3ob40235c scheme 1; scheme 4, compounds 53a, 53b; tables 3, 4

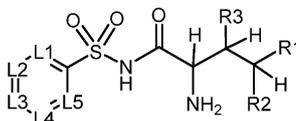
GASTON H.M. VONDENHOFF ET AL. "Aminoacyl-tRNA synthetase inhibitors as potential antibiotics", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 46, no. 11, 15 August 2011 (2011-08-15), pages 5227-5236, XP028324186, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR ISSN: 0223-5234, DOI: 10.1016/J. EJMECH.2011.08.049 [retrieved on 2011-09-16] cited in the application Figure 3, compounds (5), (6); Figure 5, compounds (25)

BHARAT GADAKH ET AL.: "Aminoacyl-tRNA synthetase inhibitors as antimicrobial agents: a patent review from 2006 till present", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, vol. 22, no. 12, 12 October 2012 (2012-10-12), pages 1453-1465, XP055257215, GB ISSN : 1354-3776, DOI: 10.1517/13543776.2012.732571 cited in the application Figure 3: compounds (7), (8), (12)

WO-A2-2005037860
FANGYUAN SHI ET AL.: "Discovery of a series of novel compounds with moderate anti-hepatitis C virus NS3 protease activity in vitro", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 23, no. 17, 1 September 2015 (2015-09-01), pages 5539-5545, XP055257093, GB ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/j.bmc.2015.07.032 scheme 1, compounds 4a-4c and table 1

CN-A-105198789
DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 22 June 2015 (2015-06-22), XP002755325, Database accession no. 1786215-48-2 RN: 1786215-48-2, 1786086-91-6, 1786212-05-2, 1786200-20-1

(57) Изобретение относится к N-ацилдиарисульфонамидам, у которых все заместители являются такими, как определено в формуле изобретения, выступающим в качестве ингибиторов бактериальной аминоксил-тРНК синтетазы. Указанные соединения можно применять в качестве лекарственных средств или в составе лекарственных средств для лечения бактериальных инфекций.



036995 B1

036995 B1

L5 независимо представляет собой C-R8 или N;

R4 независимо представляет собой H, галоген, C₁₋₆ алкил, C₆₋₁₀ карбоарил, CN или OR_a, где указанный алкил необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из N(R^a)R^b и галогена;

R5 независимо представляет собой H, галоген, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₅₋₉ гетероарил, содержащий 1, 2, 3 или 4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, C₆₋₁₀ карбоарил, CN, C(=O)R^a, C(=O)OR^a, C(=O)N(R^a)R^b, OR^a или S(O)₀₋₂R^a, где указанный алкил необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из N(R^a)R^b и галогена, и указанный гетероарил необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из OR^a, N(R^a)R^b, галогена и S(O)₀₋₂R^a; или

R4 и R5 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют C₄₋₆ гетероциклическое кольцо, C₄₋₆ карбоциклическое кольцо, C₆ ароматическое кольцо или C₅₋₆ гетероароматическое кольцо, где указанное C₄₋₆ гетероциклическое кольцо содержит 1 или 2 кольцевых гетероатома, выбранных из N и O, и необязательно замещено оксогруппой, OR^a, где указанное C₆ ароматическое кольцо необязательно замещено галогеном, C(=O)N(R^a)R^b, OR^a или N(R^a)R^b, и где указанное C₅₋₆ гетероароматическое кольцо содержит 1, 2 или 3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, и необязательно замещено галогеном или C(=O)N(R^a)R^b;

R6 независимо представляет собой H, галоген, C₂₋₆ алкил, C₆₋₁₀ карбоарил, CN или OR^a, где указанный алкил необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из N(R^a)R^b и галогена; или

R5 и R6 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют C₄₋₆ гетероциклическое кольцо, C₄₋₆ карбоциклическое кольцо, C₆ ароматическое кольцо или C₅₋₆ гетероароматическое кольцо, где указанное C₄₋₆ гетероциклическое кольцо содержит 1 или 2 кольцевых гетероатома, выбранных из N и O, и необязательно замещено оксогруппой, где указанное C₆ ароматическое кольцо необязательно замещено галогеном, C(=O)N(R^a)R^b, OR^a или N(R^a)R^b, и где указанное C₅₋₆ гетероароматическое кольцо содержит 1, 2 или 3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, и необязательно замещено галогеном или C(=O)N(R^a)R^b;

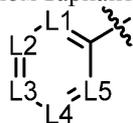
R7 независимо представляет собой H, галоген, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₅₋₉ гетероарил, содержащий 1, 2, 3 или 4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, C₆₋₁₀ карбоарил, CN, C(=O)R^a, C(=O)OR^a, C(=O)N(R^a)R^b, OR^aS(O)₀₋₂R^a или S(O)₀₋₂N(R^a)R^b, где указанный алкил необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из N(R^a)R^b и галогена, и где указанный гетероарил необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из OR^a, N(R^a)R^b, галогена и S(O)₀₋₂R^a;

R8 независимо представляет собой H, галоген, C₁₋₆ алкил, C₆₋₁₀ карбоарил, CN или OR^a, где указанный алкил необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из N(R^a)R^b и галогена;

R^a независимо представляет собой H, C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный 1-3 галогеновыми заместителями, или C₆ карбоарил;

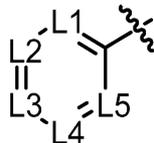
R^b независимо представляет собой H или C₁₋₆ алкил.

В одном предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения R1 представляет собой метил, R2 представляет собой метил и R3 представляет собой H. В одном предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения R1 представляет собой метил, R2 представляет собой H и R3 представляет собой метил. В одном предпочтительном варианте реализации указанный заместитель

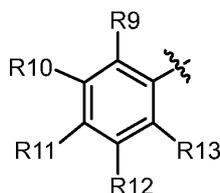


представляет собой пиридил, хинолил, изохинолил, нафтил, бензопиранил, тетрагидроизохинолил, необязательно замещенный 1-4 заместителями, выбранными из галогена, C(=O)OR^c, C(=O)N(R^c)R^d и OR^c; R^c и R^d независимо представляют собой H или C₁₋₈ алкил.

В одном предпочтительном варианте реализации указанный радикал



представляет собой



R9 независимо представляет собой H, галоген, C₁₋₆ алкил, C₆₋₁₀ карбоарил, CN или OR^e, где указанный алкил необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из N(R^e)R^f и галогена;

R10 независимо представляет собой H, галоген, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₅₋₉ гетероарил, содержащий 1, 2, 3 или 4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, C₆₋₁₀ карбоарил, CN, C(=O)R^e, C(=O)OR^e, C(=O)N(R^e)R^f, OR^e или S(O)_{0,2}R^e, где указанный алкил необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из N(R^e)R^f или галогена, и где указанный гетероарил необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из OR^e, N(R^e)R^f, галогена, S(O)_{0,2}R^e, метила, этила и фенила;

R11 независимо представляет собой H, галоген, C₂₋₆ алкил, C₆₋₁₀ карбоарил, CN или OR^e, где указанный алкил необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из N(R^e)R^f и галогена;

R12 независимо представляет собой H, галоген, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₅₋₉ гетероарил, содержащий 1, 2, 3 или 4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, C₆₋₁₀ карбоарил, CN, C(=O)R^e, C(=O)OR^e, C(=O)N(R^e)R^f, OR^e или S(O)_{0,2}R^e, где указанный алкил необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из N(R^e)R^f и галогена, и где указанный гетероарил необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из OR^e, N(R^e)R^f, галогена, S(O)_{0,2}R^e, метила, этила или фенила;

R13 независимо представляет собой H, галоген, C₁₋₆ алкил, C₆₋₁₀ карбоарил, CN или OR^e, где указанный алкил необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из N(R^e)R^f и галогена;

или R9 и R10 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют C₄₋₆ гетероциклическое кольцо, C₆ ароматическое кольцо или C₅₋₆ гетероароматическое кольцо, где указанное C₄₋₆ гетероциклическое кольцо содержит 1 или 2 кольцевых гетероатома, выбранных из N и O, и необязательно замещено оксогруппой, где указанное C₆ ароматическое кольцо необязательно замещено галогеном, C(=O)N(R^e)R^f, OR^e или N(R^e)R^f, и где указанное C₅₋₆ гетероароматическое кольцо содержит 1, 2 или 3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, и необязательно замещено галогеном, C(=O)N(R^e)R^f, оксо, OR^e, N(R^e)R^f или C₁₋₃ алкилом;

или R10 и R11 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют C₄₋₆ гетероциклическое кольцо, C₆ ароматическое кольцо или C₅₋₆ гетероароматическое кольцо, где указанное C₄₋₆ гетероциклическое кольцо содержит 1 или 2 кольцевых гетероатома, выбранных из N и O, и необязательно замещено оксогруппой, где указанное C₆ ароматическое кольцо необязательно замещено галогеном, C(=O)N(R^e)R^f, OR^e или N(R^e)R^f, и где указанное C₅₋₆ гетероароматическое кольцо содержит 1, 2 или 3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, и необязательно замещено галогеном или C(=O)N(R^e)R^f;

R^e независимо представляет собой H, C₁₋₈ алкил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из галогена, или C₆ карбоарил.

В одном предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения R9 независимо представляет собой H, галоген, C₁₋₆ алкил, C₁₀ арил.

В одном предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения R9 независимо представляет собой H, F, Cl, изопропил или фенил.

В одном предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения R10 независимо представляет собой H, галоген, C₅₋₉ гетероарил, содержащий 1, 2, 3 или 4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, C₆₋₁₀ карбоарил, где указанный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из NH₂, NMe₂, метила, этила, галогена, OH, ОС_{1,4} алкила или фенила.

В одном предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения R10 независимо представляет собой H, галоген, пиридил, пиримидил, триазинил, фенил или пуридил, где указанный гетероарил необязательно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из NH₂, NMe₂, метила, этила, галогена, OH, ОС_{1,4} алкила или фенила. В одном предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения R11 независимо представляет собой H, бутил, изопропил, фенил, фенокси.

В одном предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения R12 независимо представляет собой H, галоген, C₅₋₉ гетероарил, содержащий 1, 2, 3 или 4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, C₆₋₁₀ карбоарил, где указанный гетероарил необязательно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из NH₂, NMe₂, метила, этила, галогена, OH, ОС_{1,4} алкила или фенила.

В одном предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения R12 независимо представляет собой H, галоген, пиридил, пиримидил, триазинил, фенил или пуридил, где указанный гетероарил и карбоарил необязательно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из NH₂, NMe₂, метила, этила, галогена, OH, ОС_{1,4} алкила или фенила.

В одном предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения R13 независимо представляет собой H, C₁₋₆ алкил, C₆₋₁₀ карбоарил, O-C₆₋₁₀ карбоарил.

В одном предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения R13 независимо представляет собой H, бутил, изопропил, фенил, фенокси.

В одном предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения R9 независимо представляет собой H, галоген, C₁₋₆ алкил, C₆ арил;

R10 независимо представляет собой H, галоген, C₅₋₉ гетероарил, содержащий 1, 2, 3 или 4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, C₆₋₁₀ карбоарил, где указанный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из NH₂, NMe₂, метила, этила, галогена, OH, ОС_{1,4} алкила или фенила;

R11 независимо представляет собой H, C₁₋₆алкил, арил, О-арил;

R12 независимо представляет собой H, галоген, C₅₋₉ гетероарил, содержащий 1, 2, 3 или 4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, C₆₋₁₀ карбоарил, где указанный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из NH₂, NMe₂, метила, этила, галогена, OH, ОС₁₋₄ алкила или фенила;

R13 независимо представляет собой H, галоген, C₁₋₆ алкил, C₆ арил.

В одном предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения R9 независимо представляет собой H, F, Cl, изопропил или фенил;

R10 независимо представляет собой H, галоген, пиридил, пиримидил, триазинил, фенил или пуридил, где каждый гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из NH₂, NMe₂, метила, этила, галогена, OH, ОС₁₋₄ алкила или фенила;

R11 независимо представляет собой H, бутил, изопропил, фенил, фенокси.

R12 независимо представляет собой H, галоген, пиридил, пиримидил, триазинил, фенил или пуридил, где каждый арил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из NH₂, NMe₂, метила, этила, галогена, OH, ОС₁₋₄ алкила или фенила;

R13 независимо представляет собой H, F, Cl, изопропил или фенил.

Стереохимия.

Для многих из приведенных в настоящем документе химических структур указана одна или более конкретных стереоизомерных конфигураций. Аналогично, для многих из приведенных в настоящем документе химических структур нет указаний в этом отношении и стереоизомерная конфигурация не указана. Аналогично, для многих из приведенных в настоящем документе химических структур указаны конкретные стереоизомерные конфигурации в одном или нескольких положениях, но нет указаний относительно одного или более других положений. В тех случаях, когда для приведенной в настоящем документе химической структуры нет указаний относительно стереоизомерной конфигурации в каком-либо положении, подразумевается, что указанная структура включает все возможные стереоизомерные конфигурации в этом положении как по отдельности, как если бы каждая возможная стереоизомерная конфигурация была указана отдельно, также в виде смеси (например, рацемической смеси) стереоизомеров.

Комбинации.

Каждая совместимая комбинация вариантов реализации настоящего изобретения, описанная выше, явно описана в настоящем документе так, как если бы каждая комбинация была индивидуально и явно указана.

Биологическая активность.

В одном варианте реализации настоящее изобретение относится к способам лечения или предотвращения бактериальных, грибковых или паразитарных инфекций.

В одном варианте реализации настоящее изобретение относится к способам лечения или предотвращения бактериальной инфекции у субъекта, такого как человек или другой субъект, представляющий собой животное, при этом указанные способы включают введение эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению субъекту, как описано в настоящем документе.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное соединение вводят в фармацевтически приемлемой форме, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе. Используемый в настоящем документе термин "инфекционное расстройство" представляет собой любое расстройство, характеризующееся наличием микробной инфекции, такой как бактериальные инфекции. Указанные инфекционные заболевания включают, например, инфекции центральной нервной системы, инфекции наружного уха, инфекции среднего уха, такие как острый средний отит, инфекции внутричерепных пазух, глазные инфекции, инфекции полости рта, такие как инфекции зубов, десен и слизистой оболочки, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции нижних дыхательных путей, инфекции мочеполовой системы, желудочно-кишечные инфекции, гинекологические инфекции, сепсис, инфекции костей и суставов, инфекции кожи и кожных структур, бактериальный эндокардит, ожоги, антибактериальную профилактику хирургии и антибактериальную профилактику у пациентов с ослабленным иммунитетом, таких как пациенты, получающие химиотерапию от рака, или пациенты с трансплантированными органами.

Соединения согласно настоящему изобретению можно применять для лечения или предотвращения инфекционных заболеваний, вызванных различными бактериальными организмами. Примеры включают грамположительные и грамотрицательные аэробные и анаэробные бактерии, включая *Staphylococci*, например *S. aureus*; *Enterococci*, например *E. faecalis*; *Streptococci*, например *S. pneumoniae*; *Haemophilus*, например *H. influenza*; *Moraxella*, например *M. catarrhalis*; и *Escherichia*, например *E. coli*. Другие примеры включают *Mycobacteria*, например *M. tuberculosis*; внутриклеточные микроорганизмы, например *Chlamydia* и *Rickettsiae*; и *Mycoplasma*, например *M. pneumoniae*. Для того чтобы указанная антибактериальная противогрибковая или противопаразитарная активность проявлялась, соединения формулы I необходимо вводить в терапевтически эффективном количестве. Термин "терапевтически эффективное количество" предназначен для описания достаточного количества указанного соединения для лечения указанной инфекции с разумным соотношением польза/риск, применимым к любому такому лечению. Однако следует понимать, что лечащий врач будет определять общую суточную дозу указанного соеди-

нения в рамках здравого медицинского суждения. Конкретный терапевтически эффективный уровень дозы для любого конкретного пациента будет зависеть от множества факторов, включая заболевание, подвергающееся лечению, тяжесть указанного заболевания; активность конкретного применяемого соединения; конкретная применяемая композиция; возраст, масса тела, общее состояние здоровья, пол и рацион пациента; время введения, способ введения и скорость экскреции конкретного применяемого соединения; продолжительность лечения; препараты, применяемые в комбинации или одновременно с конкретным соединением; и подобные факторы, хорошо известные в медицине. Однако в качестве общего правила общая суточная доза обычно будет варьироваться от примерно 0,1 до примерно 5000 мг/кг/день в виде разовой дозы или в виде разделенных доз. Обычно дозы для людей будут варьироваться от примерно 10 до примерно 3000 мг в день в виде одной или нескольких доз.

Для введения указанных соединений можно применять любой способ введения, обычно применяемый для лечения инфекционных заболеваний, включая пероральный, парентеральный, местный, ректальный, трансмукозальный и интестинальный. Парентеральные введения включают инъекции для создания системного действия или инъекции непосредственно в пораженную область. Примерами парентеральных введений являются подкожные, внутривенные, внутримышечные, интрадермальные, интракальные, эпидуральные, интраокулярные, интраназальные, интравентрикулярные инъекции или инфузионные способы. Местные введения включают обработку областей, легко доступных для местного нанесения, таких как, например, глаза, уши, включая инфекции наружного и среднего уха, вагинальной области, открытых ран, кожи, включая поверхность кожи и нижележащие структуры кожи, или нижнего отдела кишечного тракта. Трансмукозальное введение включает назальные аэрозоли или ингаляции.

Составы.

Соединения согласно настоящему изобретению можно приготовить для введения любым способом для применения в медицине человека или ветеринарии по аналогии с другими биологически активными веществами, такими как антибиотики. Такие способы известны в данной области техники и приведены ниже.

Указанную композицию можно приготовить для введения любым способом, известным в данной области техники, таким как подкожный, ингаляционный, пероральный, местный или парентеральный. Указанные композиции могут быть в любой форме, известной в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими, в таблетках, капсулах, порошках, гранулах, пастилках для рассасывания, кремах или жидких составах, таких как пероральные или стерильные парентеральные растворы или суспензии. Составы для местного введения согласно настоящему изобретению могут быть представлены в виде, например, мазей, кремов или лосьонов, офтальмологических мазей/капель и ушных капель, пропитанных накладных повязок и аэрозолей, и могут содержать соответствующие обычные добавки, такие как консерванты, растворители для облегчения проникновения лекарственных средств и смягчающие вещества и т.д.

Указанные составы для местного применения могут также содержать обычные носители, такие как кремовые или мазевые основы и этанол или олеиловый спирт для лосьонов. Такие носители могут присутствовать в количестве, например, от примерно 1 до примерно 98% состава.

Таблетки и капсулы для перорального введения могут быть в единичной дозированной форме и могут содержать обычные эксципенты, такие как связующие агенты, например аравийскую камедь, желатин, сорбит, трагакантовую камедь или поливинилпирролидон; наполнители, например лактозу, сахар, кукурузный крахмал, фосфат кальция, сорбит или глицин; смазывающие агенты для таблетирования, например стеарат магния, тальк, полиэтиленгликоль или диоксид кремния; разрыхлители, например картофельный крахмал; или приемлемые смачивающие агенты, такие как лаурилсульфат натрия. На таблетки можно наносить покрытия в соответствии со способами, хорошо известными в обычной фармацевтической практике.

Пероральные жидкие составы могут быть в виде, например, водных или масляных суспензий, растворов, эмульсий, сиропов или эликсиров или могут быть представлены в виде сухого продукта для восстановления водой или другим подходящим носителем перед применением. Указанные жидкие составы могут содержать обычные добавки, такие как суспендирующие агенты, например сорбит, метилцеллюлозу, сироп глюкозы, желатин, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, гель стеарата алюминия или гидрирогенизированные пищевые жиры, эмульгирующие агенты, например лецитин, моноолеат сорбитана или аравийскую камедь; неводные носители (которые могут включать пищевые масла), например миндальное масло, жирные сложные эфиры, такие как глицерин, пропиленгликоль или этиловый спирт; консерванты, например метил п-гидроксibenзоат или пропил п-гидроксibenзоат или сорбиновую кислоту, и, при необходимости, обычные ароматизаторы или красители.

Для парентерального введения готовят жидкие единичные дозированные лекарственные формы, применяя указанное соединение и стерильный носитель, обычно воду. В зависимости от применяемого носителя и применяемой концентрации указанное соединение можно суспендировать или растворить в указанном носителе или другом подходящем растворителе. При приготовлении растворов указанное соединение можно растворить в воде для инъекций и стерилизовать посредством фильтрации, затем поместить в подходящий флакон или ампулу и герметизировать их. Преимущественно в указанном носителе

можно растворить агенты, такие как местные анестетики, консерванты и буферные агенты. Для увеличения стабильности указанную композицию можно заморозить после помещения во флаконы и удалить воду в вакууме. Затем сухой лиофилизированный порошок герметизируют во флаконе, и для приготовления для инъекций указанный флакон можно снабжать сопутствующим флаконом с водой для восстановления жидкости перед применением. Парентеральные суспензии получают, по существу, таким же способом, за исключением того, что указанное соединение суспендируют в носителе, а не растворяют, и стерилизация не может быть осуществлена путем фильтрации. Перед суспендированием в стерильном носителе указанное соединение можно стерилизовать этиленоксидом. Преимущественно для обеспечения равномерного распределения соединения в состав указанной композиции входит поверхностно-активное вещество или смачивающий агент.

Указанные композиции могут содержать, например, от примерно 0,1 до примерно 100 мас.% активного вещества в зависимости от способа введения. В случаях, когда указанные композиции содержат единичную дозированную лекарственную форму, каждая единичная дозированная форма будет содержать, например, примерно 0,5-1000 мг активного ингредиента. Если необходимо, соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с одним или более дополнительными антибактериальными агентами ("дополнительный активный агент"). Такое применение соединений согласно настоящему изобретению в комбинации с дополнительным активным агентом может быть предназначено для одновременного, раздельного или последовательного применения. Приведенные ниже примеры и составы дополнительно иллюстрируют и поясняют соединения согласно настоящему изобретению и способы получения указанных соединений. Следует понимать, что объем настоящего изобретения никоим образом не ограничен рамками следующих примеров и составов. В следующих примерах молекулы с одним хиральным центром, если не указано иное, существуют в виде рацемической смеси. Молекулы с двумя или более хиральными центрами, если не указано иное, существуют в виде рацемической смеси диастереомеров. Отдельные энантимеры/диастереомеры можно получить способами, известными специалистам в данной области.

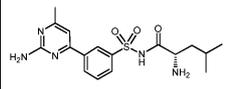
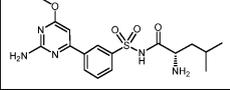
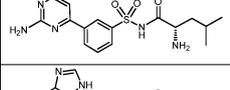
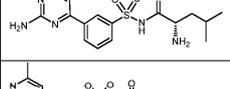
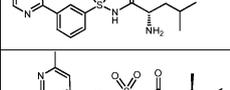
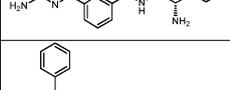
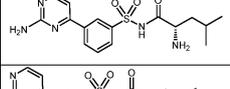
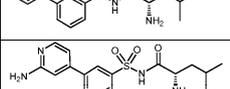
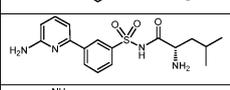
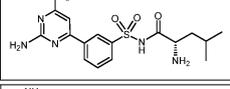
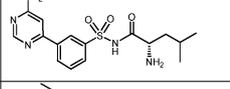
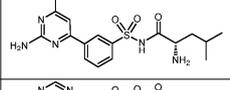
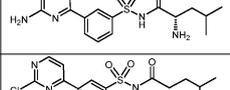
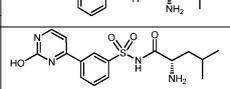
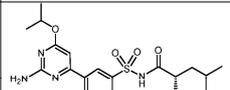
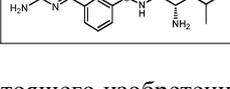
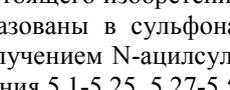
Примеры определенных вариантов реализации настоящего изобретения.

Следующие примеры дополнительно иллюстрируют настоящее изобретение, но они не должны толковаться как каким-либо образом ограничивающие объем настоящего изобретения.

В качестве примеров настоящего изобретения были получены следующие производные N-ацил-арилсульфонамида 5.1-5.50:

Идентификационный номер (ID)	Соед. №	Структура
IK-713	5.1.	
IK-718	5.2.	
LL-20	5.3.	
LL-19	5.4.	
EO-99	5.5.	
LL-23	5.6.	
MZ-377	5.7.	
IK-681	5.8.	
DL-23-340	5.9.	
IK-707	5.10.	
IK-719	5.11.	

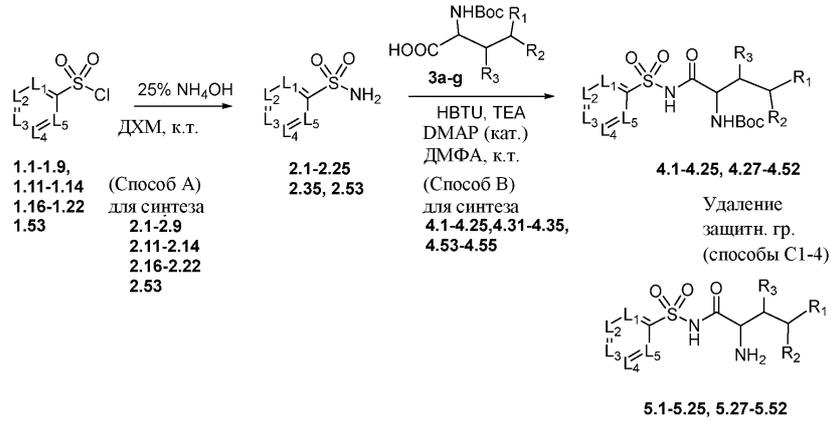
IK-666	5.12.	
IK-665	5.13.	
DG-500	5.14.	
MZ-335	5.15.	
MZ-343	5.16.	
MZ-370	5.17.	
KS-1189	5.18.	
C-2724	5.19.	
C-2775	5.20.	
MZ-368	5.21.	
IK-603	5.22.	
AC-486	5.23.	
C-2727	5.24.	
DG-459	5.25.	
DG-457	5.26.	
DG-460	5.27.	
IK-656	5.28.	
DG-466	5.29.	
DG-470	5.30.	
IK-685	5.31.	
DG-469	5.32.	

IK-580	5.33.	
IK-617	5.34.	
IK-587	5.35.	
K-615	5.36.	
IK-621	5.37.	
BM-13	5.38.	
IK-625	5.39.	
IK-636	5.40.	
IK-634	5.41.	
IK-635	5.42.	
IK-627	5.43.	
DG-435	5.44.	
DG-437	5.45.	
DG-440	5.46.	
DG-444	5.47.	
DG-445	5.48.	
DG-455	5.49.	
DG-453	5.50.	

Общий синтез.

Соединения, приведенные в качестве примеров настоящего изобретения, получали в соответствии с общей схемой 1. Сульфонилхлориды 1 были преобразованы в сульфонамиды 2, которые были N-ацилированы защищенными аминокислотами 3a-g с получением N-ацилсульфонамидов 4. После удаления защитной группы были получены конечные соединения 5.1-5.25, 5.27-5.52.

Схема 1



Несколько сульфонамидов 2.23-2.25, 2.35 получали согласно схемам 2-5.

Схема 2

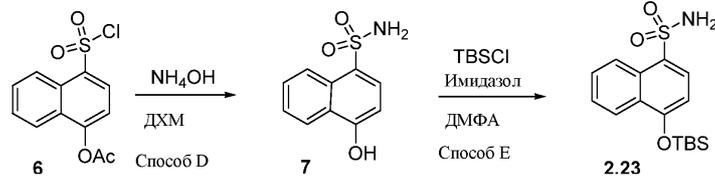


Схема 3

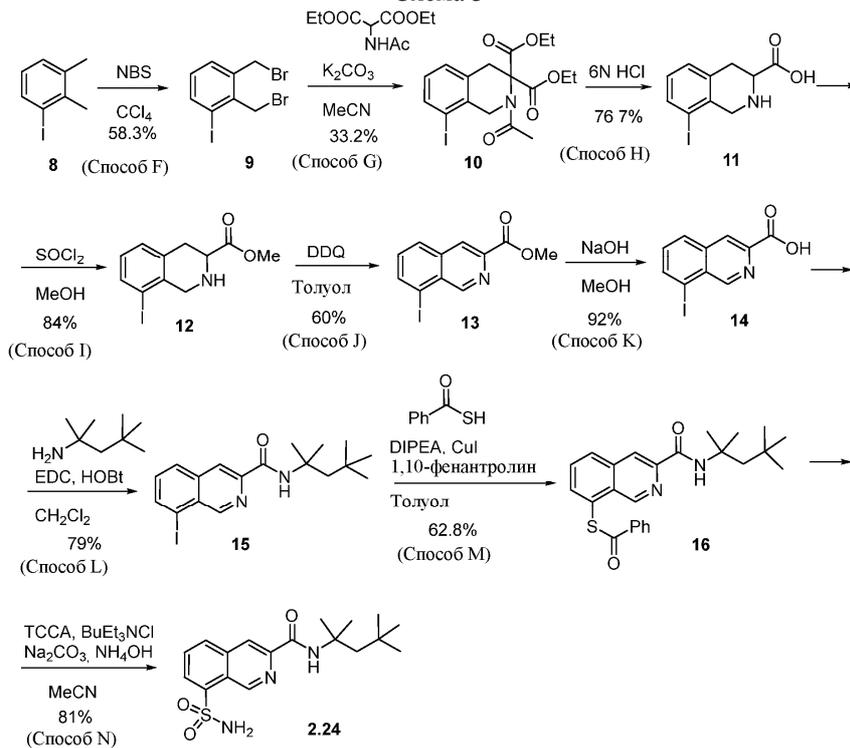
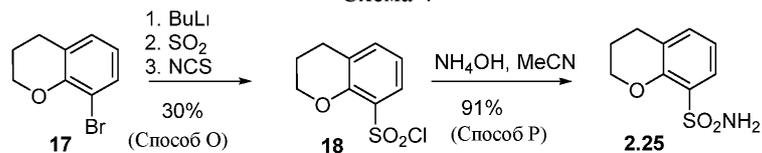
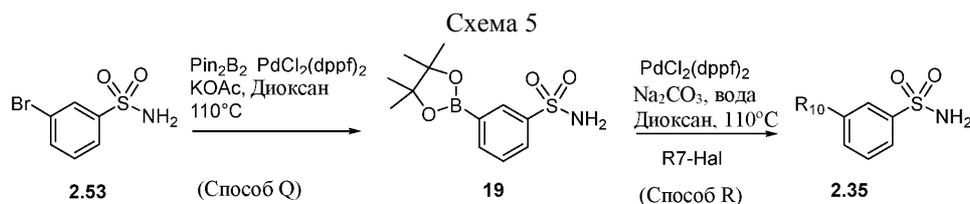
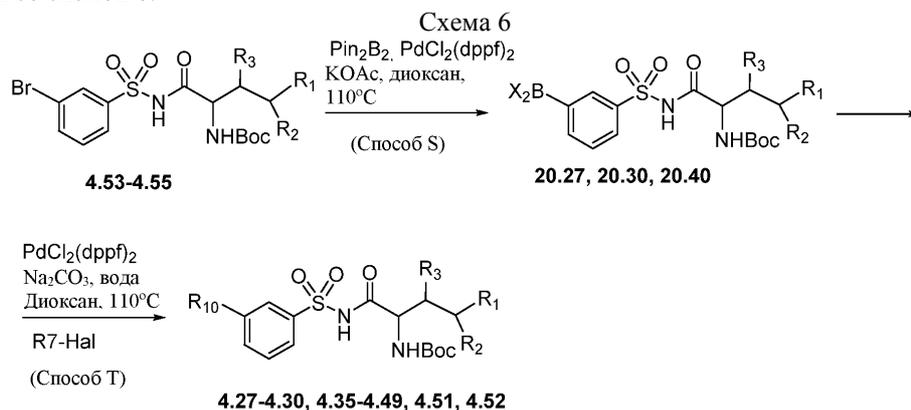


Схема 4

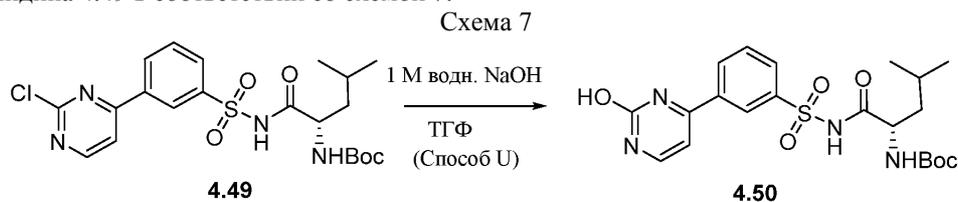




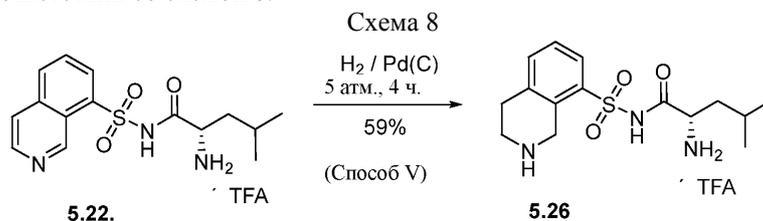
Несколько защищенных N-ацилсульфонамидов получали из промежуточных соединений 4.53-4.55 при их связывании с пинаколат дибораном с получением производных бороновой кислоты 20.27, 20.30, 20.40, которые затем переносили к защищенным N-ацилсульфонамидам 4.27-4.30, 4.35-4.49, 4.51, 4.52 в соответствии со схемой 6.



N-ацилсульфонамид 4.50 получали путем гидролитического замещения хлорида в производном хлорпиримидина 4.49 в соответствии со схемой 7.

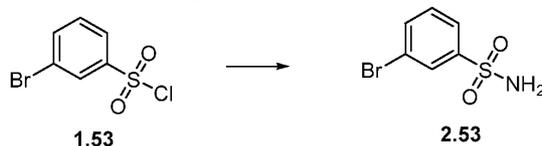


Ацилсульфонамид 5.26 получали путем частичного гидрирования изохинолинового кольца в соединении 5.22 в соответствии со схемой 8.



Общий способ А.

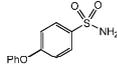
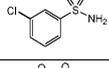
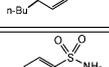
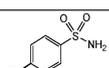
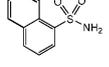
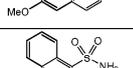
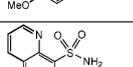
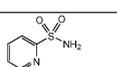
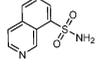
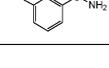
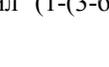
В качестве примера приведен синтез 3-бромбензолсульфонамида (2.53).



К раствору 3-бромбензол-1-сульфонилхлорида (1.53) (4,073 г, 15,94 ммоль) в ДХМ (67 мл) при температуре ледяной бани добавляли 25% раствор NH_4OH в воде (3,7 мл, 57,15 ммоль). Указанную реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 0,5 ч с последующим перемешиванием в течение 6 ч при комнатной температуре. Осажденный твердый материал отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме над P_2O_5 с получением 3-бромбензолсульфонамида (2.53) (3,270 г, 87%) в виде белых кристаллов.

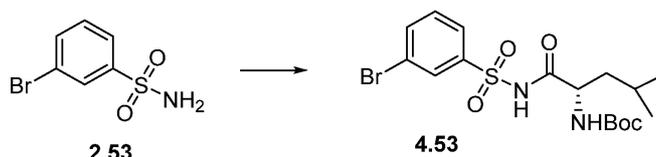
^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 7,97 (t, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,84-7,80 (m, 2H), 7,54 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,50 (b s, 2H).
ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 235,98 [M-H] $^-$.

При помощи способа, аналогичного способу А, были получены следующие соединения:

Соединение №	Способ	Предшественник	Структура
2.1	A	1.1	
2.2.	A	1.2	
2.3.	A	1.3	
2.4.	A	1.4	
2.5.	A	1.5	
2.6	A	1.6	
2.7	A	1.7	
2.8	A	1.8	
2.9	A	1.9	
2.11	A	1.11	
2.12	A	1.12	
2.13	A	1.13	
2.14	A	1.14	
2.16	A	1.16	
2.17	A	1.17	
2.18	A	1.18	
2.19	A	1.19	
2.20	A	1.20	
2.21	A	1.21	
2.22	A	1.22	
2.53	A	1.53	

Общий способ В.

В качестве примера приведен синтез (S)-трет-бутил (1-(3-бромфенилсульфонамидо)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (4.53).



К раствору моногидрата БОС-L-лейцина 3а (0,592 г, 2,37 ммоль) в ДМФ (5 мл) последовательно добавляли 3-бромбензолсульфонамид 2.53 (0,561 г, 2,37 ммоль), НВТУ (0,900 г, 2,37 ммоль), ТЕА (0,66 мл, 4,75 ммоль) и каталитическое количество DMAP (0,029 г, 0,237 ммоль). Указанную реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч и выливали в воду (70 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3×75 мл), объединенные органические экстракты промывали 1N HCl (20 мл), водой (2×100 мл), насыщенным раствором NaCl (100 мл) и сушили (Na₂SO₄). Летучие вещества выпаривали и остаток (0,988 г) очищали с помощью системы очистки Biotage (колонка C18HS 40+M, элюент вода-метанол, градиент от 1:1 до 0:100) с получением 0,660 г (61,8%) (S)-трет-бутил (1-(3-бромфенилсульфонамидо)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (4.53) в виде пены.

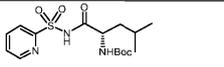
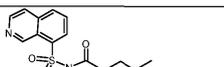
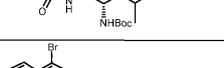
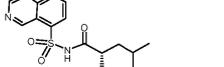
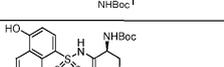
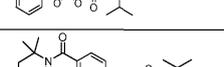
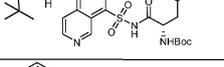
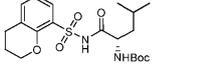
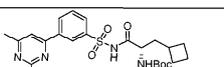
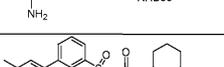
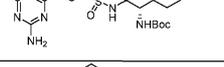
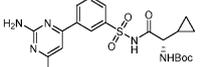
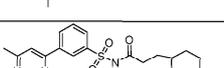
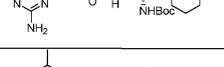
¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 9,57 (b s, 1H), 8,16 (t, J=1,8 Гц, 1H), 8,00 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,75 (ddd, J=7,9, 1,8, 1,0 Гц, 1H), 7,40 (t, J=7,9 Гц, 1H), 4,70 (неразрешенный d, J=6,4 Гц, 1H), 4,06-3,92 (m, 1H), 1,70-1,52 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 0,91 (d, J=6,3 Гц, 3H), 0,87 (d, J=6,3 Гц, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 449,2 [M-H].

При помощи способа, аналогичного способу В, были получены следующие соединения:

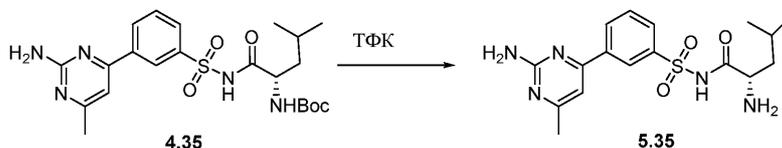
Соединение №	Способ	Предшественник	Структура
4.1	В	2.1	
4.2	В	2.2	
4.3	В	2.3	
4.4	В	2.4	

4.5	B	2.5	
4.6	B	2.6	
4.7	B	2.7	
4.8	B	2.8	
4.9	B	2.9	
4.10	B	2.9	
4.11	B	2.11	
4.12	B	2.12	
4.13	B	2.13	
4.14	B	2.14	
4.15	B	2.14	
4.16	B	2.16	
4.17	B	2.17	
4.18	B	2.18	
4.19	B	2.19	

4.20	B	2.20	
4.21	B	2.21	
4.22	B	2.22	
4.23	B	2.23	
4.24	B	2.24	
4.25	B	2.25	
4.31	B	2.35	
4.32	B	2.35	
4.33	B	2.35	
4.34	B	2.35	
4.35	B	2.35	
4.53	B	2.53	
4.54	B	2.53	
4.55	B	2.53	

Общий способ С1.

В качестве примера приведен синтез (S)-2-амино-N-((3-(2-амино-6-метилпиримидин-4-ил)фенил)сульфонил)-4-метилпентанамида (5.35).



(S)-трет-бутил (1-(3-(2-амино-6-метилпиримидин-4-ил)фенил)сульфонамидо)-4-метил-1-оксопентан-2-илкарбамат (4.35) (0,246 г, 0,515 ммоль) растворяли в 5% растворе ТФК в дихлорметане (12 мл) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Указанную реакционную смесь концентрировали в вакууме и маслянистый остаток коричневого цвета (0,396 г) очищали с помощью системы очистки Biotage (колонка C18HS 40+M, элюент вода-ацетонитрил, градиент от 95:5 до 60:40) с получением 0,162 г (83%) (S)-2-амино-N-((3-(2-амино-6-метилпиримидин-4-ил)фенил)сульфонил)-4-метилпентанамида (5.35) в виде белых кристаллов, т.пл. 241-242°C (с разл.).

¹H ЯМР (DMCO-d₆, HMDSO) δ 8,50 (t, J=1,7 Гц, 1H), 8,05 (ddd, J=7,8, 1,7, 1,2 Гц, 1H), 7,88 (ddd, J=7,8, 1,7, 1,2 Гц, 1H), 7,67 (b s, 3H), 7,50 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,63 (s, 2H), 3,37-3,30 (m, 1H, перекрывается водой), 2,31 (s, 3H), 1,73-1,60 (m, 1H), 1,58 (ddd, J=13,7, 8,4, 5,6 Гц, 1H), 1,38 (ddd, J=13,7, 8,3, 5,8 Гц, 1H), 0,83 (d, J=6,3 Гц, 3H), 0,81 (d, J=6,3 Гц, 3H).

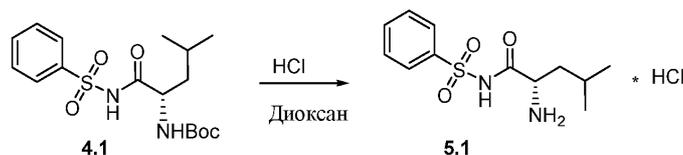
ЖХ-МС (ИЭР) m/z 378,2 [M+H]⁺.

Аналит рассчитано для C₁₇H₂₃N₅O₃S × 0,09 CF₃COOH (2,5%) × 1,12 H₂O (4,9%) C 50,59, H, 6,26, N

17,17 Обнаружено С 50,59, Н, 6,32, N 17,23.

Общий способ С2.

В качестве примера приведен синтез гидрохлорида (S)-2-амино-4-метил-N-(фенилсульфонил) пентанамида (5.1)



К раствору трет-бутил (S)-((4-метил-1-оксо-1-(фенилсульфонамидо)пентан-2-ил)карбамата (4.1) (0,160 г, 0,43 ммоль) в диоксане (5 мл) в атмосфере аргона по каплям добавляли 4N раствор HCl в диоксане (2,5 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток растирали с диэтиловым эфиром (4×5 мл). Твердый материал фильтровали, промывали диэтиловым эфиром (5 мл) и сушили в вакууме над P₂O₅ с получением 0,076 г (57%) соединения (5.1) в виде белых кристаллов, т.пл. 192°C.

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 13,05 (b s, 1H), 8,43 (b s, 3H), 7,98-7,94 (m, 2H), 7,76-7,70 (m, 1H), 7,67-7,61 (m, 2H), 3,93-3,83 (m, 1H), 1,67-1,48 (m, 3H), 0,82 (d, J=6,0 Гц, 3H), 0,81 (d, J=6,1 Гц, 3H).

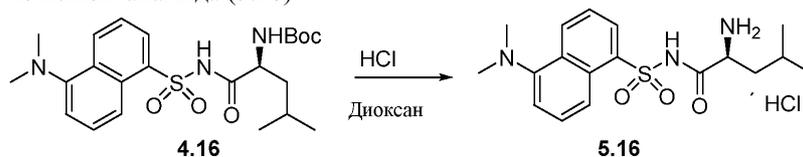
¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ: 169,1, 138,9, 133,9, 129,2, 127,6, 51,3, 23,4, 22,6, 21,7.

ЖХ-МС (ИЭК) m/z: 271,2 [M+H]⁺.

Аналит. вычислено для C₁₂H₁₈N₂O₃S × HCl (11,8%) × 0,06 H₂O (0,4%): С 46,81; Н, 6,26; N 9,10. Обнаружено: С 46,81; Н, 6,21; N 9,02.

Общий способ С3.

В качестве примера приведен синтез гидрохлорида (S)-2-амино-N-((5-(диметиламино)нафтаген-1-ил)сульфонил)-4-метилпентанамида (5.16)



трет-Бутил (S)-((5-(диметиламино)нафтаген)-1-сульфонамидо)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (4.16) (0,155 г, 0,33 ммоль) растворяли в диоксане (6,5 мл). Указанный раствор охлаждали до температуры, составляющей 0-5°C и по каплям добавляли 4N раствор HCl в диоксане (1,95 мл). Указанный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Указанную реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью системы очистки Biotage (колонка C18HS 40+M, элюент вода-ацетонитрил, градиент от 100:0 до 50:50) с получением 0,099 г соединения 5.16 (77%) в виде белого порошка, т.пл. 178-180°C.

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 8,65 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,40-8,32 (m, 2H), 8,29 (b s, 3H), 7,74 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,71 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,45 (d, J=7,5 Гц, 1H), 3,82 (m, перекрывается водой, 1H), 2,92 (s, 6H), 1,46-1,25 (m, 3H), 0,70 (d, J=5,8 Гц, 3H), 0,65 (d, J=5,8 Гц, 3H).

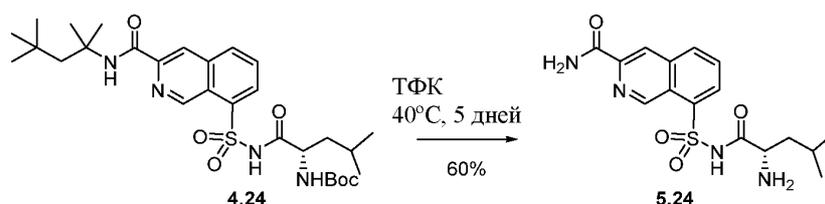
¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ: 168,9, 154,8, 143,8, 133,9, 131,6, 130,5, 128,7, 128,4, 127,9, 124,3, 117,1, 51,3, 45,5, 23,2, 22,5, 21,6.

ЖХ-МС (ИЭК) m/z: 364,3 [M+H]⁺.

Аналит. вычислено для C₁₈H₂₅N₃O₃S × 2,9 HCl (21,9%) × 0,75 H₂O (2,8%): С 44,79; Н, 6,14; N 8,70. Обнаружено: С 44,77; Н, 6,14; N 8,47.

Общий способ С4.

В качестве примера приведен синтез 8-(N-(L-лейцил)сульфамоил)изохинолин-3-карбоксамид (5.24)



трет-Бутил (S)-((4-метил-1-оксо-1-((3-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)карбамоил)изохинолин)-8-сульфонамидо)пентан-2-ил)карбамат (4.24) (0,042 г, 0,073 ммоль) растворяли в ТФК (трифторуксусная кислота) (2 мл) и полученный раствор перемешивали при температуре, составляющей 40°C, в течение 5 дней. Указанную реакционную смесь концентрировали в вакууме и маслянистый остаток коричневого цвета очищали с помощью системы очистки Biotage (колонка C18HS 40+M, элюент вода-ацетонитрил, градиент от 95:5 до 80:20) с получением 0,016 г (60%) соединения (5.24) в виде кристаллов белого цвета, т.пл. 222,9°C (обнаружение с помощью OptiMelt).

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 10,11 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,27 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,24 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,24 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,87 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,76 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,63 (b s, 3H), 3,31 (dd, J=7,7, 5,6 Гц, 1H), 1,52-1,44 (m, 2H), 1,26-1,19 m, 1H), 0,74 (d, J=5,9 Гц, 3H), 0,71 (d, J=5,9 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 173,2, 166,2, 150,4, 143,8, 142,3, 136,0, 131,1, 130,0, 129,7, 124,5, 119,8, 53,4, 40,6, 23,7, 22,5, 21,8.

ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 365,2 [M+H]⁺.

Аналит. вычислено для C₁₆H₂₀N₄O₄S × 0,08 CF₃COOH (2,3%) × 1,1 H₂O (5,0%): C 49,34; H 5,71; N 14,24; S 8,15. Обнаружено: C 49,34; H 5,77; N 14,16; S 7,92.

При помощи способа, аналогичного способу С, были получены следующие соединения:

Соединение №	Способ	Предшественник	Структура
5.1	C2	4.1	
5.2	C2	4.2	
5.3	C2	4.3	
5.4	C2	4.4	
5.5	C2	4.5	
5.6	C2	4.6	
5.7	C2	4.7	
5.8	C3	4.8	
5.9	C2	4.9	
5.10	C2	4.10	
5.11	C2	4.11	
5.12	C2	4.12	
5.13	C2	4.13	
5.14	C2	4.14	
5.15	C2	4.15	
5.16	C3	4.16	
5.17	C3	4.17	
5.18	C3	4.18	
5.19	C2	4.19	
5.20	C3	4.20	

5.21	C2	4.21	
5.22	C2	4.22	
5.23	C3	4.23	
5.24	C4	4.24	
5.25	C2	4.25	
5.27	C3	4.27	
5.28	C3	4.28	
5.29	C3	4.29	
5.30	C3	4.30	
5.31	C3	4.31	
5.32	C3	4.32	
5.33	C2	4.33	
5.34	C3	4.34	
5.35	C1	4.35	
5.36	C1	4.36	
5.37	C1	4.37	
5.38	C1	4.38	
5.39	C1	4.39	
5.40	C1	4.40	
5.41	C1	4.41	
5.42	C2	4.42	
5.43	C2	4.43	
5.44	C2	4.44	
5.45	C2	4.45	

5.46	C2	4.46		
5.47	C2	4.47		5
5.48	C2	4.48		
5.49	C2	4.49		10
5.50	C2	4.50		
5.51	C2	4.51		15
5.52	C2	4.52		20

Синтез 4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)нафтален-1-сульфонамида (2.23) (схема 2).

Способ D.

4-(Хлорсульфонил)нафтален-1-ил ацетат (6) (полученный из 4-гидроксинафтален-1-сульфоната натрия, как описано в литературе [Thea, S. et al. J. Org. Chem. 1985, 50, 2158]), растворяли в дихлорметане (20 мл). Раствор охлаждали до температуры 0-5°C и добавляли 25% водный раствор NH₄OH (5 мл). Указанную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и выпаривали досуха в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc/H₂O (50 мл/20 мл). Органический слой отделяли, промывали рассолом (20 мл), сушили, выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюент CH₂Cl₂/EtOH от 100/0 до 100/2. С получением промежуточного соединения 7, выход 0,62 г (65,3%).

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 11,07 (s, 1H), 8,55 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,21 (dd, J=8,3, 1,5 Гц, 1H), 7,98 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,66 (ddd, J=8,5, 6,9, 1,5 Гц, 1H), 7,57 (ddd, J=8,3, 6,9, 1,1 Гц, 1H), 7,35 (s, 2H), 6,90 (d, J=8,2 Гц, 1H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 224 [M+H]⁺.

Способ E.

Промежуточное соединение 7 превращали в 4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)нафталин-1-сульфонамид (2.23), полученный в соответствии со способом, описанным в патенте [Corbett, T.H. et al. международная заявка РСТ, 2002098848, 12 декабря 2002], применяемым для получения амида 4-((трет-бутилдиметилсиланилокси)бензол-1-сульфоновой кислоты. Выход 74,3%.

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 8,63-8,57 m, 1H), 8,26-8,20 m, 1H), 8,04 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,70 (ddd, J=8,5, 6,9, 1,7 Гц, 1H), 7,66 (ddd, J=8,3, 6,9, 1,5 Гц, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,04 (d, J=8,2 Гц, 1H), 1,06 (s, 9H), 0,34 (s, 6H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 338 [M+H]⁺.

Синтез 8-сульфамойл-N-(2,4,4-триметилпентан-2-ил)изохинолин-3-карбоксамида (4.24) (схема 3).

Способ F. 1,2-бис(Бромметил)-3-иодбензол (9).

К раствору 1-иод-2,3-диметилбензола (8) [полученный согласно Chen, Y. et al. Org. Lett. 2007, 9, 1899] (1,93 г, 8,32 ммоль) в четырёххлористом углероде (40 мл) добавляли NBS (3,67 г, 20,62 ммоль), AIBN (0,070 г, 0,43 ммоль) и полученную смесь осторожно нагревали с обратным холодильником облучением галогеновой лампой (500 Вт) в течение 4 ч. Осадок фильтровали и промывали небольшим количеством четырёххлористого углерода. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток растворяли в EtOAc (100 мл), последовательно промывали 10% раствором NaOH (20 мл), водой (2×20 мл), 10% раствором Na₂S₂O₃ (20 мл), водой (20 мл), насыщенным соевым раствором (20 мл) и сушили (Na₂SO₄). Растворитель выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент петролейный эфир) с получением 1,89 г (58,3%) соединения 9.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,84 (dd, J= 8,1, 1,1 Гц, 1H), 7,33 (dd, J= 7,6, 1,1 Гц, 1H), 6,97 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,66 (s, 2H).

Продукт содержал примерно 15-20% неотделимой примеси (предположительно 1-бром-2,3-бис(бромметил)бензол).

Способ G. Диэтил 2-ацетил-8-иод-1,4-дигидроизохинолин-3,3(2H)-дикарбоксилат (10).

Смесь 1,2-бис(бромметил)-3-иодбензола (9) (2,50 г, 6,41 ммоль), диэтил 2-ацетамидомалоната (1,39 г, 6,41 ммоль) и K₂CO₃ (2,22 г, 16,06 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 70 ч. Указанную смесь оставляли для остывания до температуры окружающей среды, осадок отфильтровывали и промывали небольшим количеством ацетонитрила. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток растворяли в EtOAc (100 мл), последовательно промывали

вали насыщенным раствором NaHCO_3 (30 мл), водой (2×30 мл), насыщенным соевым раствором (30 мл) и сушили (Na_2SO_4). Растворитель выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент петролейный эфир-этилацетат, градиент от 20:1 до 20:6) с получением 2 г масла. Указанное масло растворяли в диэтиловом эфире и хранили в холодильнике в течение ночи. Осадок отфильтровывали и сушили с получением 0,4 г (14%) региоизомера диэтил 2-ацетил-5-иод-1,4-дигидроизохиолин-3,3(2H)-дикарбоксилата.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,76 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,13 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,94 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,19 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,16 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,22 (t, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,22 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).

ЖХ-МС (ИЭК) m/z : 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент петролейный эфир-этилацетат, градиент от 20:1 до 20:6) с получением 0,95 г (33,2%) соединения (10).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,73 (dd, $J=7,9$, 1,0 Гц, 1H), 7,14 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,95 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,17 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,15 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,17 (t, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,17 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).

ЖХ-МС (ИЭК) m/z : 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Структуры региоизомеров определяли спектроскопией ядерного эффекта Оверхаузера (NOESY). Продукт содержал примерно 15-20% неотделимой примеси (предположительно соответствующее бромпроизводное диэтил 2-ацетил-8-бром-1,4-дигидроизохиолин-3,3(2H)-дикарбоксилата).

ЖХ-МС (ИЭК) m/z : 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ Н. 8-Иод-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-3-карбоновая кислота (11).

Раствор диэтил 2-ацетил-8-иод-1,4-дигидроизохиолин-3,3(2H)-дикарбоксилата (10) (0,585 г, 1,31 ммоль) в 6N растворе HCl (10 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. Указанную смесь охлаждали и добавляли концентрированный водный раствор NH_4OH до pH среды ~ 7 . Осадок фильтровали, промывали небольшим количеством воды и сушили с получением 0,305 г (76,7%) соединения (11). Из-за низкой растворимости указанного продукта в обычных дейтерированных органических растворителях и оксиде дейтерия спектр ^1H ЯМР не был информативным. ЖХ-МС (ИЭК) m/z : 304 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Продукт содержал примерно 15-20% неотделимой примеси (предположительно соответствующее бромпроизводное 8-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-3-карбоновой кислоты). ЖХ-МС (ИЭК) m/z : 256 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ I. Метил 8-иод-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-3-карбоксилат (12).

К суспензии 8-иод-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-3-карбоновой кислоты (11) (0,645 г, 2,13 ммоль) в метаноле (18 мл) в течение 10 мин медленно добавляли SOCl_2 (1,07 мл, 14,92 ммоль). Указанную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, выпаривали и остаток растворяли в смеси 1N раствора NaHCO_3 (30 мл) и EtOAc (50 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×15 мл). Органические экстракты объединяли, последовательно промывали водой (20 мл), рассолом (20 мл) и сушили (Na_2SO_4). Растворители выпаривали с получением соединения 12 (0,570 г, 84%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,67 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,87 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 4,07 (d, 16,6 Гц, 1H), 3,87 (d, $J=16,6$ Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,71 (dd, $J=9,4$, 5,0 Гц, 1H), 3,04 (dd, $J=16,5$, 5,0 Гц, 1H), 2,97 (dd, $J=16,5$, 9,4 Гц, 1H).

ЖХ-МС (ИЭК) m/z : 318 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Указанный продукт содержал примерно 15-20% неотделимой примеси (предположительно соответствующее бромпроизводное метил-8-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-3-карбоксилата).

ЖХ-МС (ИЭК) m/z : 270 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ J. Метил 8-иодизохиолин-3-карбоксилат (13).

Смесь метил 8-иод-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-3-карбоксилата (12) (0,570 г, 1,8 ммоль) и 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона (DDQ) (0,449 г, 2,0 ммоль) в толуоле (20 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч. К реакционной смеси добавляли еще одну порцию DDQ (0,100 г, 0,45 ммоль) и нагрев с обратным холодильником продолжали в течение 16 ч. Указанную смесь оставляли для остывания до температуры окружающей среды; осадок отфильтровывали и промывали небольшим количеством толуола. Фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент петролейный эфир-этилацетат, градиент от 100:0 до 100:15) с получением 0,34 г (60%) соединения 13.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 9,50 (t, $J=0,8$ Гц, 1H), 8,46 (dd, $J=0,8$, 0,4 Гц, 1H), 8,28 (dd, $J=7,4$, 1,0 Гц, 1H), 7,96 (dtd, $J=8,2$, 0,9, 0,4 Гц, 1H), 7,48 (dd, $J=8,2$, 7,4 Гц, 1H), 4,07 (s, 3H).

ЖХ-МС (ИЭК) m/z : 314 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Указанный продукт содержал примерно 15-20% неотделимой примеси (предположительно соответствующее бромпроизводное метил 8-бромизохиолин-3-карбоксилата).

ЖХ-МС (ИЭК) m/z : 266 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ K. 8-Иодизохиолин-3-карбоновая кислота (14).

Смесь метил 8-иодизохиолин-3-карбоксилата (13) (0,237 г, 0,777 моль), 1M раствора NaOH (1,14

мл, 1,14 ммоль) и метанола (15 мл) перемешивали в закрытом сосуде при температуре, составляющей 40°C, в течение 16 ч. Указанную реакционную смесь выпаривали, смешивали с водой (10 мл) и добавляли 2N раствор HCl до тех пор, пока pH среды не составил ~5. Указанную смесь экстрагировали EtOAc (25 мл, 2×10 мл), объединенные экстракты промывали водой (10 мл), насыщенным соевым раствором (10 мл) и сушили (Na₂SO₄). Растворитель выпаривали и остаток сушили в вакууме с получением 0,210 г (92%) соединения 14.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 9,43 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,34 (dd, J=7,4, 0,9 Гц, 1H), 8,03 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,55 (dd, J = 8,2, 7,4 Гц, 1H).

ЖХ-МС (ИЭК) m/z: 300 [M+H]⁺.

Указанный продукт содержал примерно 15-20% неотделимой примеси (предположительно соответствующее бромпроизводное 8-бромизохинолин-3-карбоновой кислоты).

ЖХ-МС (ИЭК) m/z: 352 [M+H]⁺.

Способ L. 8-Иод-N-(2,4,4-триметилпентан-2-ил)изохинолин-3-карбоксамид (15)/

К суспензии 8-иодизохинолин-3-карбоновой кислоты (14) (0,150 г, 0,500 ммоль) в дихлорметане (12 мл) в атмосфере аргона добавляли HOBt (0,111 г, 0,625 ммоль) с последующим добавлением хлорида EDC (0,157 г, 0,625 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. К указанной смеси добавляли трет-октиламин (0,106 г, 0,625 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 2 ч. Летучие вещества выпаривали и остаток (0,609 г) очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюент петролейный эфир-этилацетат, 4:1) с получением 0,163 г (79%) соединения 15.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 9,33 (t, J=0,8 Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,31 (b s, 1H), 8,21 (dd, J=7,4, 1,0 Гц, 1H), 7,95 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,43 (dd, J=8,2, 7,4 Гц, 1H), 1,92 (s, 2H), 1,60 (s, 6H), 1,05 (s, 9H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 411,21 [M+H]⁺.

Продукт содержал примерно 15-20% неотделимой примеси (предположительно соответствующее бромпроизводное 8-бром-N-(2,4,4-триметилпентан-2-ил)изохинолин-3-карбоксамид).

ЖХ-МС (ИЭК) m/z: 363,18 [M+H]⁺.

Способ M. S-(3-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)карбамоил)изохинолин-8-ил)бензотиоат (16).

Смесь 8-иод-N-(2,4,4-триметилпентан-2-ил)изохинолин-3-карбоксамид (15) (0,160 г, 0,39 ммоль), тиобензойной кислоты (0,065 г, 0,47 ммоль), 1,10-фенантролина (0,014 г, 0,078 ммоль), DIPEA (0,100 г, 0,78 ммоль), CuI (0,007 г (0,039 ммоль) и толуола (3 мл) перемешивали в атмосфере аргона в закрытом сосуде при температуре, составляющей 110°C, в течение 18 ч. Указанную смесь выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент петролейный эфир-этилацетат, градиент от до 6:1) с получением 0,103 г (62,8%) соединения 16.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 9,51 (t, J = 0,8 Гц, 1H), 8,63 (d, J=0,7 Гц, 1H), 8,30 (b s, 1H), 8,12-8,09 (m, 3H), 7,91 (dd, J=7,2, 1,1 Гц, 1H), 7,80 (dd, J=8,2, 7,2 Гц, 1H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,57-7,52 (m, 2H), 1,90 (s, 2H), 1,58 (s, 6H), 1,04 (s, 9H).

ЖХ-МС (ИЭК) m/z: 421,26 [M+H]⁺.

Способ N. 8-Сульфамойл-N-(2,4,4-триметилпентан-2-ил)изохинолин-3-карбоксамид (2.24).

К раствору S-(3-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)карбамоил)изохинолин-8-ил)бензотиоата (16) (0,060 г, 0,143 ммоль), хлорида бензилтриэтиламония (0,110 г, 0,485 ммоль) и воды (0,0064 г, 0,356 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) при температуре 0°C в течение 1 мин добавляли трихлоризоциануровую кислоту (0,040 г, 0,172 ммоль) в виде твердого вещества. Указанную реакционную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 30 мин и затем добавляли 25% раствор NH₄OH (0,40 мл, 0,856 ммоль). Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 1 ч, смесь разбавляли ацетонитрилом (8 мл). Указанную смесь фильтровали, фильтрат выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент петролейный эфир-этилацетат, 1:1) с получением 0,042 г (81%) соединения 2.24.

ЖХ-МС (ИЭК) m/z: 364,20 [M+H]⁺.

Синтез хроман-8-сульфонамида (2.25) (схема 4).

Способ O. Хроман-8-сульфонилхлорид (18).

8-Бромхроман (17) получали из коммерчески доступного 2,6-дибромфенола в соответствии со способом, описанным в литературе [Kerrigan, F.; Martin, C.; Thomas, G.H. *Tetrah. Lett.* 1998, 39, 2219]. К 8-бромхроману (17) (0,18 г, 0,84 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (2 мл) при температуре, составляющей -78°C, в атмосфере аргона добавляли 2,5M раствор n-BuLi в гексанах (0,34 мл, 0,85 ммоль). Указанную реакционную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 30 мин и затем SO₂ (г) барботировали через раствор в течение 3 мин. Указанную реакционную смесь перемешивали при температуре, составляющей -78°C, затем нагревали до комнатной температуры и выпаривали растворитель. Остаток растворяли в 2 мл ДХМ и добавляли NCS (0,112 г, 0,84 ммоль) при комнатной температуре, реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем разбавляли 15 мл ДХМ, промывали водой, рассолом, сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент петролейный эфир-этилацетат, 3:1) с получением 0,054 г (30%) соедине-

ния 18. Соединение было неустойчивым в условиях ГХ-МС и ЖХ-МС.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,78-7,75 (m, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 6,95 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,46 (t, $J=5,4$ Гц, 2H), 2,88 (t, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,16-2,09 (m, 2H).

Способ Р. Хроман-8-сульфонамид (2.25).

К хроман-8-сульфонилхлориду (18) (0,053 г, 0,23 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли водный раствор NH_4OH (1 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин, затем растворитель выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент хлороформ-метанол, 30:1) с получением 0,044 г (91%) соединения 2.25.

^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ : 7,51 (dd, $J=7,8$, 1,6 Гц, 1H), 7,28 (dd, $J=7,6$, 1,6 Гц, 1H), 6,96 (b s, 2H), 6,95 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 4,28 (t, $J=5,3$ Гц, 2H), 2,80 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,98-1,91 (m, 2H).

ЖХ-МС (ИЭК) m/z : 213,0 $[\text{M-H}]^-$.

Синтез 3-(2-амино-6-метилпиримидин-4-ил)бензолсульфонамида (2.35) (схема 5).

Способ Q. 3-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамид (19).

Через смесь 3-бромбензолсульфонамида (2.53) (0,620 г, 2,63 ммоль) KOAc (1,032 г, 10,52 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (0,100 г, 0,137 ммоль) в диоксане (20 мл) в течение 10 мин барботировали аргон. К указанной реакционной смеси добавляли бис(пинаколато)дибор (1,000 г, 3,94 ммоль), реакционный сосуд закрывали и содержимое перемешивали при температуре, составляющей 110°C , в течение 24 ч. Указанную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюент петролейный эфир-этилацетат, градиент от 4:1 до 1:1) с получением 0,633 г (89%) 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамида (19) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (DMCO-d_6 , ГМДСО (гексаметилдисилоксан)) δ : 8,14 (ddd, $J=2,0$, 1,1, 0,5 Гц, 1H), 7,93 (ddd, $J=7,9$, 2,0, 1,3 Гц, 1H), 7,85 (td, $J=1,2$, 7,4 Гц, 1H), 7,59 (ddd, $J=7,9$, 7,4, 0,5 Гц, 1H), 1,32 (s, 12H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 284,0 $[\text{M+H}]^+$.

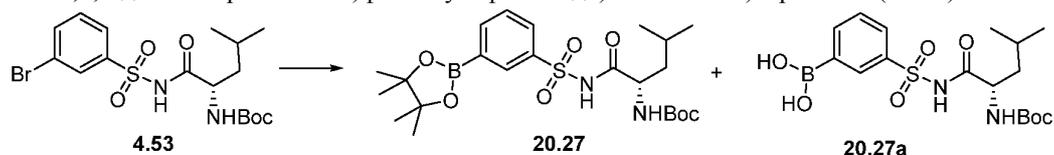
Способ R. 3-(2-Амино-6-метилпиримидин-4-ил)бензолсульфонамид (2.35).

К раствору 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамида (19) (0,030 г, 0,106 ммоль) в диоксане (3 мл) последовательно добавляли 2-амино-4-хлор-6-метилпиримидин (0,015 г, 0,105 ммоль), Na_2CO_3 (0,034 г, 0,321 ммоль) и воду (0,15 мл). Через полученную смесь в течение 10 мин барботировали аргон, затем к указанной смеси добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (0,004 г, 0,005 ммоль), реакционный сосуд закрывали и содержимое перемешивали при температуре, составляющей 100°C , в течение 16 ч. Указанную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюент хлороформ-метанол, градиент от 100:5 до 90:10) с получением 0,014 г (50%) 3-(2-амино-6-метилпиримидин-4-ил)бензолсульфонамида (2.35).

^1H ЯМР (DMCO-d_6 , ГМДСО) δ : 8,54 (t, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,23 (ddd, $J=7,8$, 1,5, 1,1 Гц, 1H), 7,92 (ddd, $J=7,8$, 1,7, 1,1 Гц, 1H), 7,69 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,67 (s, 2H), 2,32 (s, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 265,1 $[\text{M+H}]^+$.

Общий способ S. В качестве примера приведен синтез (S)-трет-бутил (4-метил-1-оксо-1-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилсульфонамидо)пентан-2-ил)карбамата (20.27).



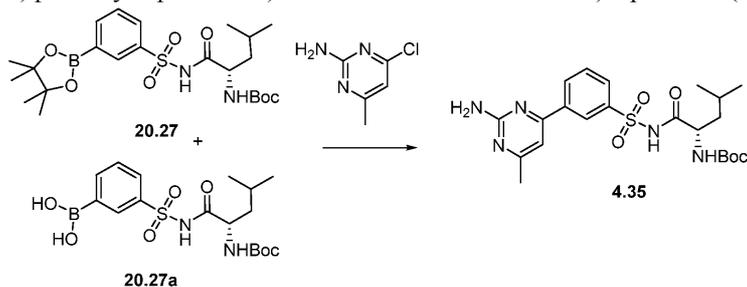
Через смесь (S)-трет-бутил (1-(3-бромфенилсульфонамидо)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (4.53) (1,000 г, 2,23 ммоль), KOAc (0,874 г, 8,9 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (0,18 г, 0,22 ммоль) в диоксане (40 мл) барботировали аргон в течение 10 мин. К указанной реакционной смеси добавляли бис(пинаколато)дибор (0,85 г, 3,35 ммоль), реакционный сосуд закрывали и содержимое перемешивали при температуре, составляющей 110°C , в течение 17 ч. Указанную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и темный маслянистый остаток (3,0 г) очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент петролейный эфир-этилацетат, градиент от 4:1 до 1:1) с получением 1,281 г смеси (S)-трет-бутил (4-метил-1-оксо-1-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилсульфонамидо)пентан-2-ил)карбамата (20.27) и (S)-3-(N-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпентаноил)сульфамоил)фенил)борной кислоты (20.27a) в виде стекловидного материала. Полученную смесь применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 495,28 $[\text{M-H}]^-$ (20.27, время удерживания 3,939 мин) и 413,22 $[\text{M-H}]^-$ (20.27a, время удерживания 2,750).

При помощи способа, аналогичного способу S, были получены следующие соединения:

Соединение №	Способ	Предшественник	Структура
20.27	S	4.53	
20.30	S	4.54	
20.40	S	4.55	

Общий способ Т. В качестве примера приведен синтез (S)-трет-бутил (1-(3-(2-амино-6-метилпиримидин-4-ил)фенилсульфонамидо)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (4.35)



Смесь (S)-трет-бутил (4-метил-1-оксо-1-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенилсульфонамидо)пентан-2-ил)карбамата (20.27) и (S)-3-(N-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпентаноил)сульфамидо)фенилбороновой кислоты (20.27a) (0,600 г), полученную на предыдущей стадии, растворяли в диоксане (34 мл) и к полученному раствору добавляли 2-амино-4-хлор-6-метилпиримидин (0,174 г, 1,21 ммоль), Na_2CO_3 (0,385 г, 3,63 ммоль) и воду (1,7 мл). Через полученную смесь в течение 10 мин барботировали аргон, затем к указанной смеси добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (0,045 г, 0,061 ммоль), реакционный сосуд закрывали и содержимое перемешивали при температуре, составляющей 110°C , в течение 18 ч. Указанную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и остаток (0,76 г) очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент хлороформ-метанол, градиент от 100:1 до 100:2) с получением 0,246 г (49,4%, расчет по отношению к 3.1) (S)-трет-бутил(1-(3-(2-амино-6-метилпиримидин-4-ил)фенилсульфонамидо)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (4.35).

^1H ЯМР(ДМСО- d_6) δ 12,33 (b s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,31 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,71 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,01 (b s, 1H), 6,70 (s, 2H), 4,00-3,90 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,63-1,19 (m, 3H), 1,28 (s, 9H), 0,80 (d, $J=6,7$ Гц, 3H), 0,78 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 478,36 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

При помощи способа, аналогичного способу Т, были получены следующие соединения:

Соединение №	Способ	Предшественник	Структура
4.27	T	20.27	
4.28	T	20.27	
4.29	T	20.27	
4.30	T	20.30	
4.35	T	20.27	
4.36	T	20.27	
4.37	T	20.27	
4.38	T	20.27	
4.39	T	20.27	
4.40	T	20.27	
4.41	T	20.27	
4.42	T	20.27	
4.43	T	20.27	
4.44	T	20.27	
4.45	T	20.27	
4.46	T	20.27	
4.47	T	20.27	
4.48	T	20.27	
4.49	T	20.27	
4.51	T	20.27	
4.52	T	20.27	

Способ U. Синтез (S)-трет-бутил (1-(3-(2-гидроксипиримидин-4-ил)фенилсульфонамидо)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (4.50).

К раствору (S)-трет-бутил (1-(3-(2-хлорпиримидин-4-ил)фенилсульфонамидо)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (4.49) (0,189 г, 0,39 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли 1N водный раствор NaOH (22 мл) и полученную эмульсию перемешивали при температуре, составляющей 55°C, в течение 1,5 ч. Указанную смесь охлаждали до температуры, составляющей 0°C, и подкисляли до pH 3-4 путем добавления холодного 2N водного раствора HCl (11 мл). Осадок фильтровали, фильтрат экстрагировали EtOAc (3×25 мл) и экстракт сушили (N₂SO₄). Растворители выпаривали, остаток объединяли с осадком и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент хлороформ-метанол, 10:3) с получением 0,110 г (60,5%) (S)-трет-бутил (1-(3-(2-гидроксипиримидин-4-ил)фенилсульфонамидо)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (4.50) в виде пены.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, ГМДСО) δ: 12,38 (b s, 1H), 12,05 (s, 1H), 8,63 и 8,58 (s и s, вместе 1H), 8,40-8,28 (m, 1H), 8,10 (d, J=6,3 Гц, 1H), 8,03 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,71 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,01 (d, J=6,3 Гц, 1H), 6,85 и 6,53 (b s и b s, вместе 1H), 3,94-3,85 и 3,84-3,73 (m и m, вместе 1H), 1,66-1,18 (m, 3H), 1,28 (s, 9H), 0,80 (d, J=6,2 Гц, 3H), 0,78 (d, J=6,2 Гц, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 465,4 [M+H]⁺.

Способ U. (S)-2-амино-4-метил-N-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)сульфонил)пентанамид трифторацетат (5.26).

Смесь (S)-2-амино-N-(изохинолин-8-илсульфонил)-4-метилпентанамид трифторацетата (5.22) (0,050 г, 0,11 ммоль) и 10% Pd/C (5 мг) в метаноле (2 мл) гидрировали при 5 атм в течение 4 ч. Катализатор удаляли при помощи фильтрования, растворитель выпаривали в вакууме и остаток очищали с помощью системы очистки Biotage (колонка C18HS 40+M, элюент вода-ацетонитрил, градиент от 95:5 до 60:40) с получением 0,030 г (59%) соединения 5.26, т. пл. 90-92°C.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, ГМДСО) δ: 0,86 (3H, d, J=6,2 Гц), 0,88 (3H, d, J=6,2 Гц), 1,43 (1H, ddd, J=5,5, 8,8, 13,8 Гц), 1,62 (1H, ddd, J=5,2, 8,7, 13,8 Гц), 1,67-1,77 (1H, m), 3,04 (2H, t, J=6,3 Гц), 3,29-3,40 (3H, m, перекрывается водой), 4,67 (2H, s), 7,30 (1H, dd, J=1,8, 7,6 Гц), 7,33 (1H, t, J=7,5 Гц), 7,72 (3H, b s), 7,75 (1H, dd, J=1,8, 7,4 Гц), 9,03 (2H, b s).

ЖХ-МС (ИЭК) m/z: 326,2 [M+H]⁺.

Аналит. вычислено для C₁₅H₂₃N₃O₃S × 1,24 CF₃COOH (30,3 C 44,98, H 5,23, N 9,00). Обнаружено: C 44,99; H 5,38; N 9,23.

Все соединения были охарактеризованы ¹H-ЯМР спектроскопией, иногда ¹³C-ЯМР спектроскопией, выполненными на спектрометре Varian Mercury (400 МГц) с величинами химических сдвигов (δ) в ppm относительно внутреннего стандарта, при помощи спектрометра ЖХ/МС на основе СВЭЖХ Water Acquity в сочетании с масс-селективным детектором SQ, при помощи элементного анализа и иногда точки плавления.

Физико-химическая характеристика соединений 5.1-5.52

ID соединения	Соединение №	Физико-химическая характеристика
IK-698	5.1.	Т. пл. 192 °С. ¹ H ЯМР (DMCO-d ₆) δ: (DMCO-d ₆)δ: 13,05 (b s, 1H), 8,43 (b s, 3H), 7,98-7,94 (m, 2H), 7,76-7,70 (m, 1H), 7,67-7,61 (m, 2H), 3,93-3,83 (m, 1H), 1,67-1,48 (m, 3H), 0,82 (d, J=6,0 Гц, 3H), 0,81 (d, J=6,1 Гц, 3H); ¹³ C ЯМР (DMCO-d ₆) δ: 169,1, 138,9, 133,9, 129,2, 127,6, 51,3, 23,4, 22,6, 21,7. ЖХ-МС ИЭР (m/z): 271,2 [M+H] ⁺ . Аналит. вычислено для C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₃ S × HCl (11,8%) × 0,06 H ₂ O (0,4%): C 46,81; H, 6,26; N 9,10. Обнаружено: C 46,81, H 6,21, N 9,02
IK-713	5.2.	Т. пл. 224-225 °С. ¹ H ЯМР (DMCO-d ₆) δ: 8,38 (b s, 3H), 7,94 (искаженный d, J=9,0 Гц, 2H), 7,49 (искаженный dd, J=8,5, 7,4 Гц, 2H), 7,28 (искаженный t, J=7,4 Гц, 1H), 7,16-7,11 (m, 4H), 3,84 (b s, 1H), 1,65-1,47 (m, 3H), 0,84 (d, J=6,0 Гц, 3H), 0,83 (d, J=6,1 Гц, 3H). ¹³ C ЯМР (DMCO-d ₆)δ: 169,0, 161,7, 154,5, 132,6, 130,5, 125,2, 120,3, 117,2, 51,3, 23,4, 22,6, 21,7. ЖХ-МС ИЭР ⁺ (m/z): 363,2 [M+H] ⁺ . Аналит. рассчитано для C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₄ S × HCl (9,1%) × 0,15 H ₂ O (0,7%): C 53,83; H, 5,85; N 6,98 S 7,98; Обнаружено: C 53,80; H, 5,85; N 6,98 S 7,62.
IK-718	5.3.	Т. пл. 143 °С (с разлож.). ¹ H ЯМР (DMCO-d ₆) δ: 12,50 (b s, 1H), 8,11 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,92 (b s, 3H), 7,65-7,46 (m, 2H), 7,46-7,30 (m, 5H), 7,27-7,18 (m, 1H), -3,5-3,2 (1H, перекрывается водой), 1,72-1,58 (m, 1H), 1,44-1,28 (m,

		2H), 0,85 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 0,81 (d, J = 6,4 Гц, 3H). ¹³ C ЯМР(ДМСО-d ₆)δ: 171,0, 140,2, 132,2, 129,6, 129,4, 127,3, 127,1, 52,3, 23,5, 23,0, 21,1. ЖХ-МС ИЭР ⁺ (m/z): 347,26 [M+H] ⁺ . Аналит. рассчитано для C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₃ S × HCl (9,0%) × 1,2 H ₂ O (5,3%): C 53,45; H, 6,33; N 6,93 S 7,93. Обнаружено: C 53,52, H 6,03, N 6,76, S 7,41.
LL-20	5.4.	¹ H ЯМР (CD ₃ OD) δ: 7,92 (s, 1H), 7,83 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,55 – 7,39 (m, 2H), 3,55 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 1,81 – 1,60 (m, 2H), 1,52 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 0,94 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 0,92 d, J = 6,0 Гц, 3H). ЖХ-МС ИЭР ⁺ (m/z): 305,8 [M+H] ⁺
LL-19	5.5.	¹ H ЯМР (CD ₃ OD) δ: 8,22 (dd, J = 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,75 – 7,58 (m, 2H), 7,53 (ddd, J = 7,8, 6,6, 2,0 Гц, 1H), 4,00 – 3,80 (m, 1H), 1,77 – 1,59 (m, 2H), 1,34 – 1,22 (m, 1H), 0,97 (d, J = 6,5, 6H). ЖХ-МС ИЭР ⁺ (m/z): 305,8 [M+H] ⁺
EO-99	5.6.	¹ H ЯМР (CD ₃ OD) δ: δ 8,04 (td, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,86 – 7,66 (m, 1H), 7,49 – 7,24 (m, 2H), 3,86 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 1,77 – 1,57 (m, 3H), 1,05 – 0,89 (m, 6H). ЖХ-МС ИЭР ⁺ (m/z): 289,34 [M+H] ⁺
LL-23	5.7.	¹ H ЯМР (CD ₃ OD) δ: 7,94 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,40 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 3,86 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 2,70 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 1,70 – 1,46 (m, 4H), 1,44 – 1,21 (m, 3H), 1,02 – 0,76 (m, 9H). ЖХ-МС ИЭР ⁺ (m/z): 327,46 [M+H] ⁺
MZ-377	5.8.	Т. пл. 235-236 °С. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 7,84 (искаженный dd, J = 8,9, 5,6 Гц, 2H), 7,68 (b s, 3H), 7,21 (искаженный t, J = 8,9 Гц, 2H), 3,32 (dd, J = 8,4, 5,7 Гц, 1H), 1,74-1,60 (m, 1H), 1,56 (ddd, J = 13,8, 8,3, 5,7 Гц, 1H), 1,38 (ddd, J = 13,8, 8,4, 6,0 Гц, 1H), 0,83 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 0,82 (d, J = 6,4 Гц, 3H). ¹³ C ЯМР(ДМСО-d ₆)δ: 172,7, 163,0 (¹ J _{CF} = 246,9 Гц), 141,8 (¹ J _{CF} = 2,9 Гц), 129,7 (³ J _{CF} = 8,9 Гц), 114,5 (² J _{CF} = 22,1 Гц), 53,4, 40,5, 23,7, 22,7, 21,8. ЖХ-МС ИЭР ⁺ (m/z): 289,3 [M+H] ⁺ . Аналит. рассчитано для C ₁₂ H ₁₇ FN ₂ O ₃ S × 0,11 H ₂ O (0,7%): C 49,65, H 5,98, N 9,65; Обнаружено: C 49,66; H, 6,01; N 9,61.
IK-681	5.9.	Т. пл. 149°С (с разлож.). ¹ H ЯМР(ДМСО-d ₆) δ: 8,19 (b s, 3H), 8,16 (q, J = 1,5 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,73 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,72-7,68 (m, 2H), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,48-7,43 (m, 1H), 3,86-3,74 (m, 1H), 1,64-1,45 (m, 3H), 0,82 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 0,81 (d, J = 6,0 Гц, 3H). ЖХ-МС ИЭР ⁺ (m/z): 347,1 [M+H] ⁺ . Аналит. рассчитано для C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₃ S × HCl (8,3%) × 0,12 H ₂ O (0,5%) × 0,6 C ₄ H ₈ O ₂ (12,1%): C 55,95; H, 6,45; N 6,40 S 7,32. Обнаружено: C 55,94; H, 6,45; N 6,61 S 7,52.
DL-23-340	5.10.	Т. пл. 214,4 °С (одна точка, обнаруженная ОрпiMelt). ¹ H ЯМР (CD ₃ OD) δ: 8,31 (td, J = 1,9, 0,5 Гц, 1H), 8,03 (ddd, J = 7,9, 1,9, 1,1 Гц, 1H), 7,99 (ddd, J = 7,9, 1,9, 1,1 Гц, 1H), 7,70 (td, J = 7,9, 0,5 Гц, 1H), 7,69-7,64 (m, 2H), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,46-7,40 (m, 1H), 3,93 (t, J = 6,3 Гц, 1H), 1,75 (dt, J = 14,6, 6,8 Гц, 1H), 1,72 (ddd, J = 14,6, 6,9, 6,2 Гц, 1H), 0,68-0,57 (m, 1H), 0,51-0,36 (m, 2H), 0,10-0,00 (m, 2H). ¹³ C ЯМР (CD ₃ OD) δ: 169,1, 143,6, 140,8, 140,3, 133,7, 130,8, 130,3, 129,5, 128,1, 127,9, 127,9, 55,3, 36,7, 6,8, 5,3, 4,8. ЖХ-МС ИЭР ⁺ (m/z): 345,31 [M+H] ⁺ . Аналит. рассчитано для C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₃ S × HCl (9,5%) × 0,16 H ₂ O (0,8%): C 56,34, H 5,60, N 7,30; Обнаружено: C 56,33; H, 5,46; N 7,22.
IK-707	5.11.	Т. пл. 212 °С (с разлож.). ¹ H ЯМР(ДМСО-d ₆) δ: 8,17 (b s, 3H), 8,01 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,91 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,56-7,50 (m, 2H), 7,48-7,43 (m, 1H), 3,87-3,73 (m, 1H), 1,66-1,46 (m, 3H), 0,84 (d, J = 6,2 Гц, 3H), 0,84 (d, J = 6,2 Гц, 3H). ¹³ C ЯМР(ДМСО-d ₆)δ: 169,2, 145,3, 138,3, 137,7, 129,2, 128,7, 128,4, 127,3, 127,1, 51,4, 23,4, 22,6, 21,6. ЖХ-МС ИЭР ⁺ (m/z): 347,3 [M+H] ⁺ . Аналит. рассчитано для C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₃ S × 1,15 HCl (9,2%) × 0,75 H ₂ O (3,4%): C 54,54; H, 6,23; N 7,07 S 8,09. Обнаружено: C 54,54; H, 6,34; N 7,23 S 7,37.
IK-719	5.12.	Т. пл. 217 °С. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 7,67 (b s, 3H), 7,01 (s,

		2H), 4,58 (септет, $J = 6,4$ Гц, 2H), 3,36-3,27 (m, 1H, перекрывается водой), 2,82 (септет, $J = 6,6$ Гц, 1H), 1,83-1,63 (m, 2H), 1,48-1,34 (m, 1H), 1,22-1,08 (m, 18H), 0,87 (d, $J = 5,8$ Гц, 6H). ^{13}C ЯМР(ДМСО- d_6): 172,4, 148,8, 148,6, 139,6, 122,0, 53,0, 40,8, 33,3, 28,0, 24,8, 23,7, 23,0, 21,2. ЖХ-МС ИЭР+ (m/z): 397,43 [M+H] ⁺ . Аналит. рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} \times 0,3 \text{ HCl}$ (2,7%): C 61,89; H 8,98; N 6,87 S 7,87. Найдено, %: C 62,03; H 9,03; N 6,65 S 7,48.
IK-666	5.13.	^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,64 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 8,33-8,20 (m, 2H), 8,08 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,96 (b s, 3H), 7,76-7,62 (m, 3H), 3,72-3,58 (m, 1H), 1,50-1,36 (m, 2H), 1,31-1,19 (m, 1H), 0,73 (d, $J = 5,7$ Гц, 3H), 0,70 (d, $J = 5,7$ Гц, 3H). ЖХ-МС ИЭР (m/z): 321,2 [M+H] ⁺ .
IK-665	5.14.	Т. пл. 215 °С (с разлож.). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 13,08 (bs, 1H), 8,65 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,31 (b s, 3H), 8,24 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 8,17 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,07 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,92 (dd, $J = 8,8, 1,9$ Гц, 1H), 7,75 (ddd, $J = 8,1, 6,9, 1,4$ Гц, 1H), 7,70 (ddd, $J = 8,1, 6,9, 1,4$ Гц, 1H), 3,91-3,81 (m, 1H), 1,64-1,44 (m, 3H), 0,81 (d, $J = 6,1$ Гц, 6H). ^{13}C ЯМР(ДМСО- d_6): 169,2, 136,0, 134,7, 131,4, 129,6, 129,5, 2), 129,3, 129,2, 127,8, 122,5, 51,4, 40,0, 23,4, 22,6, 21,5. ЖХ-МС ИЭР (m/z): 321,2 [M+H] ⁺ . Аналит. рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} \times \text{HCl}$ (9,5%) $\times 0,3 \text{ C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ (6,9%) $\times 0,1 \text{ H}_2\text{O}$ (0,5%): C 53,65; H 6,18; N 7,27 S 8,33. Обнаружено: C 53,65; H 6,21; N 7,34 S 8,56.
DG-500	5.15.	Т. пл. 229,7 °С (224,6-237,4°С). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 13,07 (b s, 1H), 8,66 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,36 (b s, 3H), 8,24 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 8,16 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,07 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,92 (dd, $J = 8,8, 1,9$ Гц, 1H), 7,75 (ddd, $J = 8,2, 7,0, 1,4$ Гц, 1H), 7,70 (ddd, $J = 8,2, 7,0, 1,4$ Гц, 1H), 3,80 (b s, 1H), 1,91-1,79 (m, 1H), 1,28-1,15 (m, 1H), 1,07-0,92 (m, 1H), 0,79 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H), 0,71 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H). ^{13}C
		ЯМР(ДМСО- d_6): 168,1, 135,9, 134,7, 131,4, 129,5, 129,4, 129,2, 129,2, 127,8, 127,7, 122,5, 56,8, 36,0, 23,6, 14,5, 11,1. ЖХ-МС ИЭР (m/z): 321,2 [M+H] ⁺ . Аналит. рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} \times \text{HCl}$ (9,1%) $\times \text{H}_2\text{O}$ (4,5%) $\times 0,3 \text{ C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ (6,6%): C 51,48; H 6,38; N 6,98. Обнаружено: C 51,50; H 6,02; N 6,70.
MZ-335	5.16.	Т.пл. 178-180 °С. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,65 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,40-8,32 (m, 2H), 8,29 (b s, 3H), 7,74 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,71 (t, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 3,82 (m, перекрывается водой, 1H), 2,92 (s, 6H), 1,46-1,25 (m, 3H), 0,70 (d, $J = 5,8$ Гц, 3H), 0,65 (d, $J = 5,8$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР(ДМСО- d_6): 168,9, 154,8, 143,8, 133,9, 131,6, 130,5, 128,7, 128,4, 127,9, 124,3, 117,1, 51,3, 45,5, 23,2, 22,5, 21,6. ЖХ-МС ИЭР (m/z): 364,3 [M+H] ⁺ . Аналит. рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \times 2,9 \text{ HCl}$ (21,9%) $\times 0,75 \text{ H}_2\text{O}$ (2,8%): C 44,79; H 6,14; N 8,70; Обнаружено: C 44,77; H 6,14; N 8,47.
MZ-343	5.17.	Т. пл. 230-232 °С. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,28 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,81 (dd, $J = 8,7, 1,6$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,67 (b s, 3H), 7,34 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,21 (dd, $J = 9,0, 2,5$ Гц, 1H), 3,33 (dd, $J = 8,4, 5,6$ Гц, 1H, перекрывается водой), 1,76-1,62 (m, 1H), 1,58 (ddd, $J = 13,8, 8,3, 5,6$ Гц, 1H), 1,38 (ddd, $J = 13,8, 8,4, 5,9$ Гц, 1H), 0,83 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H), 0,82 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6): 172,5, 158,3, 140,4, 135,0, 130,3, 127,0, 126,7, 126,0, 124,6, 119,1, 105,8, 55,3, 53,4, 40,6, 23,7, 22,7, 21,8. ЖХ-МС ИЭР (m/z): 351,2 [M+H] ⁺ . Аналит. рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} \times 1,02 \text{ H}_2\text{O}$ (5,0%): C 55,36; H 6,57; N 7,60. Обнаружено: C 55,35; H 6,48; N 7,60.
MZ-370	5.18.	Т. пл. 253-255 °С. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,74 (ddd, $J = 8,5, 1,4, 0,7$ Гц, 1H), 8,16 (ddd, $J = 8,2, 1,6, 0,7$ Гц, 1H), 8,05 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,60 (b s, 3H), 7,54 (ddd, $J = 8,5, 6,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,49 (ddd, $J = 8,2, 6,8, 1,4$ Гц, 1H), 6,97 (d, $J = 8,2$ Гц,

		1H), 3,26 (dd, $J = 8,0, 5,7$ Гц, 1H), 1,63-1,49 (m, 1H), 1,50 (ddd, $J = 13,5, 8,0, 6,0$ Гц, 1H), 1,21 (ddd, $J = 13,5, 8,0, 5,7$ Гц, 1H), 0,77 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H), 0,73 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H). ¹³ C ЯМР (ДМСO-d ₆): 172,3, 156,6, 133,3, 129,5, 128,7, 126,7, 126,4, 125,1, 124,9, 121,7, 102,3, 55,9, 53,4, 40,6, 23,7, 22,5, 21,8. ЖХ-МС ИЭР ⁺ (m/z): 351,4 [M+H] ⁺ . Аналит. рассчитано для C ₁₇ H ₂₂ N ₃ O ₄ S: C 58,27; H, 6,33; N 7,99. Обнаружено: C 58,30; H, 6,31; N 7,99.
KS-1189	5.19.	¹ H ЯМР (ДМСO-d ₆) δ 9,12 (dd, $J = 4,2, 1,6$ Гц, 1H), 8,59 (dd, $J = 8,4, 1,7$ Гц, 1H), 8,52 (dd, $J = 7,4, 1,4$ Гц, 1H), 8,40 (dd, $J = 8,2, 1,4$ Гц, 1H), 8,27 (bs, 1H), 8,15 (bs, 3H), 7,83 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,76 (dd, $J = 8,3, 4,2$ Гц, 1H), 1,52 – 1,29 (m, 2H), 1,27 – 1,13 (m, 1H), 0,76 (d, $J = 5,5$ Гц, 3H), 0,69 (d, $J = 5,6$ Гц, 3H).
MZ-375	5.20.	Т. пл. 203-205 °С. ¹ H ЯМР (ДМСO-d ₆) δ: 8,76-8,73 (m, 1H), 8,50 (b s, 3H), 8,18-8,11 (m, 2H), 7,77-7,70 (m, 1H), 3,89 (b s, 1H), 1,76-1,50 (m, 3H), 0,86 (d, $J = 8,5$ Гц, 3H), 0,86 (d, $J = 8,5$ Гц, 3H). ¹³ C ЯМР (ДМСO-d ₆): 169,6, 155,5, 150,2, 138,8, 128,2, 123,4, 51,3, 39,5, 23,4, 22,7, 21,7. ЖХ-МС ИЭР ⁺ (m/z): 372,3 [M+H] ⁺ . Аналит. рассчитано для C ₁₁ H ₁₇ N ₃ O ₃ S HCl (11.8%): C 42,93; H, 5,89; N 13,65. Обнаружено: C 43,00, H 6,04, N 13,23
C-2724	5.21.	Т. пл. 55-57°С. ¹ H ЯМР (ДМСO-d ₆) δ: 0,73 (3H, d, $J = 6,2$ Гц), 0,74 (3H, d, $J = 6,2$ Гц), 1,20-1,34 (1H, m), 1,41-1,52 (2H, m), 3,48 (1H, m), 7,79 (3H, b s), 8,01 (1H, dd, $J = 7,3, 8,2$ Гц), 8,18 (1H, d, $J = 5,8$ Гц), 8,28 (1H, d, $J = 8,2$ Гц), 8,34 (1H, dd, $J = 1,1, 7,3$ Гц), 8,68 (1H, d, $J = 5,8$ Гц), 10,15 (1H, s). ЖХ-МС ИЭР ⁺ (m/z): 322,1 [M+H] ⁺ . Аналит. рассчитано для C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₃ S × 2,7 CF ₃ COOH (46,4%) × H ₂ O (2,7%) × 0,12 Leu (2,4%): C 38,26; H, 3,84; N 6,59. Обнаружено, %: C 38,32; H, 3,86; N 6,41.
C-2775	5.22.	Т. пл. 137-139°С. ¹ H ЯМР (ДМСO-d ₆) δ: 10,12 (1H, s), 8,74 (1H, d, $J = 5,9$ Гц), 8,27 (1H, d, $J = 7,9$ Гц), 8,14 (1H, d, $J = 7,9$ Гц), 8,06 (1H, dd, $J = 5,9, 0,8$ Гц), 7,73 (3H, b s), 3,47-
		3,37 (1H, m), 1,56-1,40 (2H, m), 1,30-1,20 (1H, m), 0,74 (3H, d, $J = 6,3$ Гц), 0,73 (3H, d, $J = 6,3$ Гц). ЖХ-МС ИЭР ⁺ (m/z): 400,0 [M+H] ⁺ . Аналит. рассчитано для C ₁₅ H ₁₈ BrN ₃ O ₃ S × 1,22 CF ₃ COOH (25,6%) × 0,2 H ₂ O (0,7%): C 38,58; H, 3,64; N 7,74. Обнаружено: C 38,60; H, 3,66; N 7,74.
MZ-368	5.23.	Т. пл. 250-252 °С. ¹ H ЯМР (ДМСO-d ₆) δ: 10,60 (b s, 1H), 8,91 (ddd, $J = 8,4, 1,2, 0,6$ Гц, 1H), 8,15 (ddd, $J = 8,2, 1,6, 0,6$ Гц, 1H), 7,94 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,60 (b s, 3H), 7,50 (ddd, $J = 8,4, 6,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,44 (ddd, $J = 8,2, 6,8, 1,2$ Гц, 1H), 6,83 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 3,27 (dd, $J = 7,7, 5,8$ Гц, 1H), 1,64-1,46 (m, 2H), 1,23 (ddd, $J = 13,3, 8,0, 5,8$ Гц, 1H), 0,77 (d, $J = 6,2$ Гц, 3H), 0,73 (d, $J = 6,2$ Гц, 3H). ¹³ C ЯМР (ДМСO-d ₆): 172,1, 155,6, 131,6, 130,1, 129,0, 126,5, 126,2, 124,6, 124,4, 122,0, 105,8, 53,4, 40,7, 23,7, 22,5, 21,8. ЖХ-МС ИЭР ⁺ (m/z): 337,3 [M+H] ⁺ . Аналит. рассчитано для C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₄ S × 0,2 CF ₃ COOH (1,0%) × 0,2 H ₂ O (2,0%): C 55,40; H, 6,01; N 8,58. Обнаружено: C 55,31, H 5,98, N 8,76.
IK-603	5.24.	Т. пл. 222,9°С. ¹ H ЯМР (ДМСO-d ₆) δ: 10,11 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,24 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 8,24 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,87 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,76 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,63 (b s, 3H), 3,31 (dd, $J = 7,7, 5,6$ Гц, 1H), 1,52-1,44 (m, 2H), 1,26-1,19 (m, 1H), 0,74 (d, $J = 5,9$ Гц, 3H), 0,71 (d, $J = 5,9$ Гц, 3H). ¹³ C ЯМР (ДМСO-d ₆): 173,2, 166,2, 150,4, 143,8, 142,3, 136,0, 131,1, 130,0, 129,7, 124,5, 119,8, 53,4, 40,6, 23,7, 22,5, 21,8. ЖХ-МС ИЭР ⁺ (m/z): 365,2 [M+H] ⁺ . Аналит. рассчитано для C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O ₄ S × 0,08 CF ₃ COOH (2,3%) × 1,1 H ₂ O (5,0%): C 49,34; H, 5,71; N 14,24 S 8,15. Обнаружено: C 49,34, H 5,77, N 14,16, S 7,92
AC-486	5.25.	Т. пл. 165°С (с разлож.) ¹ H ЯМР (ДМСO-d ₆) δ: 0,87 (3H, d, $J = 6,3$ Гц), 0,88 (3H, d, $J = 6,3$ Гц), 1,38 (1H, ddd, $J = 5,9, 8,7, 14,0$ Гц), 1,65 (1H, ddd, $J = 5,7, 8,7, 14,0$ Гц), 1,75 (1H, m), 1,84-1,91 (2H, m), 2,73 (2H, t, $J = 6,5$ Гц), 3,28 (1H, dd,

		J = 5,7, 8,7 Гц, перекрывается водой), 4,06-4,13 (2H, m), 6,76 (1H, t, J = 7,6 Гц), 7,06 (1H, d, J = 7,5 Гц), 7,54 (1H, dd, J = 7,8, 1,7 Гц), 7,62 (3H, b s). ЖХ-МС ИЭР (m/z): 327,1 [M+H] ⁺ . Аналит. рассчитано для C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₄ S × 1,2 C ₂ HF ₃ O ₂ (28,6%) × 0,8 H ₂ O (3,0%): C 43,75, H 5,23, N 5,86. Обнаружено: C 43,78; H, 4,98; N 6,30.
C-2727	5.26.	Т. пл. 90-92°C. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 0,86 (3H, d, J = 6,2 Гц), 0,88 (3H, d, J = 6,2 Гц), 1,43 (1H, ddd, J = 5,5, 8,8, 13,8 Гц), 1,62 (1H, ddd, J = 5,2, 8,7, 13,8 Гц), 1,67-1,77 (1H, m), 3,04 (2H, t, J = 6,3 Гц), 3,29-3,40 (3H, m, перекрывается водой), 4,67 (2H, s), 7,30 (1H, dd, J = 1,8, 7,6 Гц), 7,33 (1H, t, J = 7,5 Гц), 7,72 (3H, b s), 7,75 (1H, dd, J = 1,8, 7,4 Гц), 9,03 (2H, b s). ЖХ-МС ИЭР (m/z): 326,2 [M+H] ⁺ . Аналит. рассчитано для C ₁₅ H ₂₃ N ₃ O ₃ S × 1,24 CF ₃ COOH (30,3%): C 44,98, H 5,23; N 9,00. Обнаружено: C 44,99, H 5,38, N 9,23.
DG-459	5.27.	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 12,62 (b s, 1H), 8,65 (b s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,95 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,74 (b s, 3H), 7,60 (t, J = 7,7 Гц, 1H), -8,2-7,1 (b s, 2H), 6,44 (s, 1H), 3,44-3,26 (m, 1H, перекрывается водой), 2,91 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 1,77-1,61 (m, 1H), 1,58 (ddd, J = 13,8, 8,1, 5,7 Гц, 1H), 1,41 (ddd, J = 13,8, 8,2, 6,2 Гц, 1H), 0,83 (d, J = 6,3 Гц, 3H), 0,82 (d, J = 6,3 Гц, 3H). ¹³ C ЯМР (ДМСО-d ₆)δ: 172,9, 170,1, 163,7, 163,6, 158,3, 158,1, 146,4, 129,7, 128,7, 128,2, 125,0, 53,4, 40,4, 27,5, 23,7, 22,7, 21,9. ЖХ-МС ИЭР (m/z): 393,2 [M+H] ⁺ . Аналит. рассчитано для C ₁₇ H ₂₄ N ₆ O ₃ S × HCl (8,3%) × 0,6 H ₂ O (2,5%): C 46,43, H 6,01, N 19,11. Обнаружено: C 46,46, H 6,22, N 19,02.
DG-457	5.28.	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 12,63 (b s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,96 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,76 (b s, 3H), 7,58 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,34 (b s, 2H), 6,59 (s, 1H), 3,45-3,30 (m, 1H, перекрывается водой), 3,19 (s, 6H), 1,79-1,63 (m, 1H), 1,59 (ddd, J = 13,7, 8,2, 5,7 Гц, 1H), 1,41 (ddd, J = 13,7, 8,2, 6,0 Гц, 1H), 0,84 (d, J = 6,2 Гц, 3H), 0,83 (d, J = 6,2 Гц, 3H).
		¹³ C ЯМР (ДМСО-d ₆)δ: 172,8, 162,7, 162,6, 146,2, 129,6, 128,8, 128,4, 125,1, 91,4, 53,3, 40,4, 37,5, 23,7, 22,7, 21,8. ЖХ-МС ИЭР (m/z): 407,3 [M+H] ⁺ . Аналит. рассчитано для C ₁₈ H ₂₆ N ₆ O ₃ S × HCl (7,8%) × H ₂ O (3,8%) × 0,1 C ₄ H ₈ O ₂ (1,9%): C 47,04; H, 6,39; N 17,89. Обнаружено: C 46,95; H, 6,33; N 17,79.
DG-460	5.29.	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,51 (s, 1H), 8,07 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,87 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,68 (b s, 3H), 7,50 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,80 (b s, 2H), 3,50-3,25 (m, 1H, перекрывается водой), 2,52 (s, 3H), 1,77-1,51 (m, 2H), 1,45-1,31 (m, 1H), 0,83 (d, J = 6,2 Гц, 3H), 0,82 (d, J = 6,2 Гц, 3H). ¹³ C ЯМР (ДМСО-d ₆)δ: 172,7, 171,1, 162,9, 161,8, 145,9, 136,5, 128,9, 128,5, 128,0, 125,5, 102,2, 53,4, 40,5, 23,7, 22,7, 21,8, 11,8. ЖХ-МС ИЭР (m/z): 410,2 [M+H] ⁺ . Аналит. рассчитано для C ₁₇ H ₂₃ N ₅ O ₃ S ₂ × 0,5 HCl (3,8%) × 0,12 C ₁₆ H ₃₀ ClN ₅ O ₃ S (10,0%): C 47,79; H, 5,49; N 16,50. Обнаружено: C 48,04, H 5,65, N 16,46.
IK-656	5.30.	Т. пл. >192 °C (с разлож.). ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,76 (t, J = 1,8 Гц, 1H), 8,47 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,43 (b s, 3H), 8,19 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,86 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), -9-7 (b s, 3H), 4,03-3,91 (m, 1H), 2,50 (s, 3H, перекрывается с ДМСО), 1,72 (td, J = 6,7, 14,4 Гц, 1H), 1,60 (td, J = 6,8, 14,4 Гц, 1H), 0,69-0,57 (m, 1H), 0,33-0,16 (m, 2H), 0,04--0,13 (m, 2H). ¹³ C ЯМР (ДМСО-d ₆)δ: 168,8, 168,7, 140,0, 138,1, 135,8, 132,9, 131,1, 130,2, 126,9, 125,8, 106,2, 53,2, 34,9, 20,4, 5,8, 4,5, 4,0. ЖХ-МС ИЭР (m/z): 376,2 [M+H] ⁺ . Аналит. рассчитано для C ₁₇ H ₂₁ N ₅ O ₃ S × 2,5 HCl (18,5%) × 1,5 H ₂ O (5,5%): C 41,37, H 5,41, N 14,19. Обнаружено: C 41,35; H, 5,31; N 14,27.
DG-466	5.31.	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,75 (t, J = 1,7 Гц, 1H), 8,48 (ddd, J = 7,9, 1,6, 1,0 Гц, 1H), 8,43 (b s, 3H), 8,20 (ddd, J = 7,9, 1,9, 1,0 Гц, 1H), 7,87 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 9,1-7,5 (b s, 2H), 3,90-3,79 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,27 (septet, J = 7,7

		Гц, 1H), 1,96-1,76 (m, 4H), 1,76-1,53 (m, 3H), 1,45 (квинтет, $J = 9,0$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 168,9, 166,6, 162,1, 157,4, 140,1, 135,5, 133,0, 131,3, 130,2, 126,9, 106,3, 51,5, 37,1, 30,4, 27,7, 27,3, 20,0, 17,8. ЖХ-МС ИЭР (m/z): 390,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Аналит. рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \times 2,5 \text{ HCl}$ (17,2%) $\times 0,36 \text{ C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ (6,0%) $\times 1 \text{ H}_2\text{O}$ (3,4%): C 44,03; H, 5,77; N 13,20. Обнаружено: C 44,29; H, 5,74; N 12,71.
DG-470	5.32.	^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : (ДМСО- d_6) δ : 8,75 (s, 1H), 8,48 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,39 (b s, 3H), 8,18 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,86 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,65-7,56 (m, 1H), -9,1-7,3 (b s, 2H), 3,87-3,74 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,85-1,68 (m, 1H), 1,68-1,49 (m, 3H), 1,49-1,35 (m, 2H), 1,15-0,86 (m, 5H). ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6) δ : (ДМСО- d_6) δ : 168,6, 166,9, 162,8, 158,1, 140,5, 136,0, 133,3, 131,7, 130,6, 127,3, 106,7, 57,3, 39,4, 28,3, 27,8, 25,8, 25,7, 25,7, 20,6. ЖХ-МС ИЭР (m/z): 404,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Аналит. рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \times 2,7 \text{ HCl}$ (16,6%) $\times 1,1 \text{ H}_2\text{O}$ (3,3%) $\times 0,8 \text{ C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ (11,9%): C 45,02, H 6,18, N 11,83, S 5,41; Обнаружено: C 45,03; H, 6,19; N 12,15 S 4,99.
IK-685	5.33.	Т. пл. 158°C (с разлож.). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,73 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,35 (b s, 3H), 8,15 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,84 (искаженный t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,45 (b s, 1H), -8,8-7,0 (b s, 2H), 3,32-3,17 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 0,97-0,87 (m, 1H), 0,85-0,73 (m, 1H), 0,63-0,49 (m, 2H), 0,48-0,40 (m, 1H). ЖХ-МС ИЭР (m/z): 362,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Аналит. рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \times 2 \text{ HCl}$ (14,6%) $\times 1,7 \text{ H}_2\text{O}$ (6,1%) $\times 0,4 \text{ C}_4\text{H}_8\text{O}_2$: C 42,26; H, 5,56; N 14,00 S 6,41. Обнаружено: C 42,18; H, 5,33; N 13,84 S 6,44.
DG-469	5.34.	^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,75 (t, $J = 1,7$ Гц, 1H), 8,48 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 8,45 (b s, 3H), 8,18 (ddd, $J = 7,7, 1,7, 0,8$ Гц, 1H), 7,86 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), -9,3-7,5 (b s, 2H), 4,00-3,90 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,62-1,45 (m, 7H), 1,27-1,14 (m, 1H), 1,14-0,97 (m, 3H), 0,87-0,68 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 169,4, 166,6, 162,3, 157,5, 140,1, 135,6, 132,9, 131,2, 130,2, 126,9, 106,2, 50,8, 37,8, 32,6, 32,2, 32,0, 25,7,
		25,5, 25,3, 20,1. ЖХ-МС ИЭР (m/z): 418,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Аналит. рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \times 2,8 \text{ HCl}$ (17,1%) $\times 0,45 \text{ H}_2\text{O}$ (1,4%) $\times 0,8 \text{ C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ (11,8%): C 46,58, H 6,25, N 11,71. Обнаружено, %: C 46,61; H, 6,29; N 11,42.
IK-580	5.35.	Т. пл. 241-242°C (с разлож.). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , ГМДСО) δ : 8,50 (t, $J = 1,7$ Гц, 1H), 8,05 (ddd, $J = 7,8, 1,7, 1,2$ Гц, 1H), 7,88 (ddd, $J = 7,8, 1,7, 1,2$ Гц, 1H), 7,67 (b s, 3H), 7,50 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,63 (s, 2H), 3,37-3,30 (m, 1H, перекрывается водой), 2,31 (s, 3H), 1,73-1,60 (m, 1H), 1,58 (ddd, $J = 13,7, 8,4, 5,6$ Гц, 1H), 1,38 (ddd, $J = 13,7, 8,3, 5,8$ Гц, 1H), 0,83 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H), 0,81 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 378,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Аналит. вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \times 0,09 \text{ CF}_3\text{COOH}$ (2,5%) $\times 1,12 \text{ H}_2\text{O}$ (4,9%): C 50,59; H, 6,26; N 17,17. Обнаружено: C 50,59; H, 6,32; N 17,23.
IK-617	5.36.	Т. пл. 87-88°C (с разлож.). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,60 (1H, br s), 8,40-7,90 (5H, br m), 7,73 (1H, неразрешенный t, $J = 7,5$ Гц), 7,50-6,75 (2H, m), 6,66 (1H, br s), 3,89 (3H, br s), 3,78 (1H, br s), 1,68-1,40 (3H, m), 0,93-0,71 (6H, br s). ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 171,4, 169,7, 163,0, 158,5, 158,2, 140,3, 137,2, 131,6, 129,6, 129,3, 125,9, 92,7, 53,5, 51,7, 23,4, 22,6, 21,3. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 394,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Аналит. вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S} \times 2,6 \text{ CF}_3\text{COOH}$ (42,7%) $\times 0,25 \text{ H}_2\text{O}$ (0,6%): C 38,40; H, 3,79; N 10,09. Обнаружено: C 38,42; H, 4,16; N 9,70.
IK-587	5.37.	Т. пл. 224-226°C (с разлож.). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , ГМДСО) δ : 0,81 (3H, d, $J = 6,5$ Гц), 0,83 (3H, d, $J = 6,5$ Гц), 1,38 (1H, ddd, $J = 5,8, 8,3, 13,7$ Гц), 1,58 (1H, ddd, $J = 5,6, 8,3, 13,7$ Гц), 1,67 (1H, m), 3,32 (1H, dd, $J = 5,6, 8,3$ Гц, перекрывается водой), 6,75 (2H, s), 7,09 (1H, d, $J = 5,2$ Гц), 7,52 (1H, t, $J = 7,8$ Гц), 7,67 (3H, b s), 7,89 (1H, ddd, $J = 0,9, 1,6, 7,8$ Гц), 8,06 (1H, ddd, $J = 0,9, 1,6, 7,8$ Гц), 8,33 (1H, d, $J = 5,2$ Гц), 8,53 (1H, t, $J = 1,6$ Гц). ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 21,8, 22,7, 23,7, 40,5, 53,4, 105,8, 125,3, 125,4, 128,3, 128,9,

		136,6, 146,0, 159,3, 163,0, 163,9, 172,7. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 364,1 [M+H] ⁺ . Аналит. вычислено для C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₃ S × 0,05 CF ₃ COOH (1,5%) × 0,85 H ₂ O (4,0%): C 50,30; H, 5,96; N 18,22. Обнаружено: C 50,31; H, 5,98; N 18,17.
К-615	5.38.	Т. пл. 117°C (с разлож.). ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 9,32 (1H, s), 9,03 (1H, d, J = 7,6 Гц), 8,25 (1H, s), 8,16 (3H, b s), 8,10 (1H, d, J = 7,6 Гц), 7,83 (1H, t, J = 7,6 Гц), 6,8-3,4 (широкий сигнал воды) 3,82 (1H, b s), 1,64-1,42 (3H, m), 0,84-0,76 (6H, b m). ¹³ C ЯМР (ДМСО-d ₆)δ: 169,4, 160,0, 156,0, 150,5, 142,0, 139,5, 136,7, 134,0, 129,5, 129,4, 128,1, 123,6, 51,6, 23,4, 22,6, 21,3. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 404,2 [M+H] ⁺ . Аналит. рассчитано для C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₃ S × 2,65 CF ₃ COOH (42,6%) × 0,2 H ₂ O (0,5%): C 37,77; H, 3,42; N 13,82 S 4,52. Обнаружено: C 37,87; H, 3,46; N 13,76 S 4,00.
КК-621	5.39.	Т. пл. 246 °С. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , ГМДСО) δ: 9,11 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 8,61 (t, J = 1,6 Гц, 1H), 8,21 (ddd, J = 7,8, 1,6, 1,1 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,94 (ddd, J = 7,8, 1,5, 1,1 Гц, 1H), 7,67 (b s, 3H), 7,58 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 3,36-3,34 (m, 1H, перекрывается водой), 2,55 (s, 3H), 1,67 (нонет, J = 6,6 Гц, 1H), 1,59 (ddd, J = 13,7, 8,1, 5,7 Гц, 1H), 1,38 (ddd, J = 13,7, 8,1, 5,9 Гц, 1H), 0,83 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 0,81 (d, J = 6,6 Гц, 3H). ¹³ C ЯМР (ДМСО-d ₆)δ: 173,2, 168,4, 162,1, 158,8, 146,8, 136,1, 129,8, 128,9, 128,9, 126,0, 116,8, 53,8, 41,0, 24,2, 24,1, 23,1, 22,2. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 363,1 [M+H] ⁺ . Аналит. рассчитано для C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₃ S × 0,3 H ₂ O (1,5%): C 55,51; H, 6,19; N 15,23. Обнаружено: C 55,51; H, 6,25; N 15,19.
ВМ-13	5.40.	Т. пл. 97°C. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , ГМДСО) δ 8,67 (t, J = 1,7 Гц, 1H), 8,32 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,04 (ddd, J = 7,8, 1,7, 1,0 Гц, 1H), 7,95 (b s, 3H), 7,73 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,20 (b s, 3H), 3,76-3,68 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,86-1,75 (m, 1H), 1,25-1,14 (m, 1H), 1,09-0,96 (m, 1H), 0,79 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 0,73 (t, J = 7,4 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 378,2 [M+H] ⁺ . Аналит. вычислено для C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₃ S × 2,56
		CF ₃ COOH (43,1%) × 0,4 H ₂ O (1,1%): C 39,27; H, 3,93; N 10,35. Обнаружено: C 39,28; H, 3,91; N 10,44.
КК-625	5.41.	Т. пл. 186-188 °С (с разлож.). ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , ГМДСО) δ: 8,76 (s, 1H), 8,54-8,48 (m, 1H), 8,25-8,19 (m, 2H), 8,08-7,94 (m, 4H), 7,79-7,72 (m, 2H), 7,57-7,52 (m, 3H), 6,91 (b s, 2H), 3,76-3,65 (m, 1H, перекрывается водой), 1,65-1,42 (m, 3H), 0,83 (d, J = 6,2 Гц, 3H), 0,82 (d, J = 6,2 Гц, 3H). ¹³ C ЯМР (ДМСО-d ₆)δ: 169,6, 165,3, 163,9, 163,1, 158,5, 158,1, 138,1, 136,9, 132,1, 130,8, 129,6, 129,4, 128,7, 127,0, 126,0, 102,1, 51,6, 23,4, 22,6, 21,3. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 440,3 [M+H] ⁺ . Аналит. рассчитано для C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₃ S × 2,1 CF ₃ COOH (34,3%) × 1,05 H ₂ O (2,7%): C 45,09; H, 4,22; N 10,03. Обнаружено: C 45,05; H, 4,26; N 9,83.
КК-636	5.42.	Т. пл. 151 °С (с разлож.). ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , ГМДСО) δ: 9,01 (b s, 2H), 8,49 (b s, 3H), 8,44 (s, 1H), 8,39 (b s, 2H), 8,33 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,89 (t, J = 7,4 Гц, 1H), ~9,4-7,2 (b s, 1H), 3,93 (b s, 1H), 1,68-1,51 (m, 3H), 0,83 (d, J = 5,7 Гц, 3H), 0,82 (d, J = 6,0 Гц, 3H). ¹³ C ЯМР (ДМСО-d ₆)δ: 169,9, 153,2, 143,7, 140,9, 136,2, 133,6, 131,1, 130,3, 127,2, 124,7, 51,8, 23,9, 22,9, 22,2. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 348,2 [M+H] ⁺ . Аналит. рассчитано для C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₃ S × 2 HCl (15,9%) × 2,1 H ₂ O (8,3%): C 44,56; H, 5,98; N 9,17. Обнаружено: C 44,54; H, 5,57; N 9,06.
КК-634	5.43.	Т. пл. 141 °С (с разлож.). ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , ГМДСО) δ: 13,86 (b s, 1H), 8,36-8,02 (m, 9H), 7,80 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,22 (dd, J = 6,7, 1,6 Гц, 1H), 8,36-7,10 (b s, 1H), 3,74 (m, перекрывается водой, 1H), 1,67-1,43 (m, 3H), 0,82 (d, J = 6,2 Гц, 3H), 0,82 (d, J = 6,3 Гц, 3H). ¹³ C ЯМР (ДМСО-d ₆)δ: 170,0, 154,4, 152,2, 141,1, 136,7, 136,1, 131,9, 130,4, 129,4, 125,9, 110,4, 110,2, 51,7, 23,4, 22,5, 21,7. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 363,2 [M+H] ⁺ . Аналит. рассчитано для C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₃ S × 3 HCl (22,0%) × 1,45 H ₂ O

		(5,2%): С 41,01; Н 5,65; N 11,25. Обнаружено: С 41,01; Н 5,62; N 11,20.
ИК-635	5.44.	Т. пл. 148 °С (с разлож.). ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆ , ГМДСО) δ: 8,42 (t, J = 1,7 Гц, 1Н), 7,96 (ddd, J = 7,8, 1,7, 1,1 Гц, 1Н), 7,77 (ddd, 7,7, 1,7, 1,1 Гц, 1Н), 7,65 (b s, 3Н), 7,47 (dd, J = 8,1, 7,5 Гц, 1Н), 7,43 (t, J = 7,7 Гц, 1Н), 7,01 (dd, J = 7,5, 0,7 Гц, 1Н), 6,43 (dd, J = 8,1, 0,7 Гц, 1Н), 6,05 (b s, 2Н), 3,35-3,29 (m, перекрывается водой, 1Н), 1,75-1,61 (m, 1Н), 1,59 (ddd, J = 13,8, 8,4, 5,4 Гц, 1Н), 1,38 (ddd, J = 13,8, 8,5, 5,8 Гц, 1Н), 0,83 (d, J = 6,7 Гц, 3Н), 0,81 (d, J = 6,7 Гц, 3Н). ¹³ С ЯМР (ДМСО-d ₆)δ: 172,6, 159,6, 153,7, 146,7, 138,9, 138,0, 127,7, 127,7, 126,8, 125,0, 108,3, 107,3, 53,4, 40,6, 23,7, 22,7, 21,8. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 363,2 [M+H] ⁺ . Аналит. рассчитано для C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₅ S × 0,36 HCl (3,5%): С 54,37; Н 6,00; N 14,92. Обнаружено: С 54,39; Н 6,10; N 14,82.
ИК-627	5.45.	Т. пл. 234 °С (с разлож.). ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆ , ГМДСО) δ: 13,11 (b s, 1Н), 8,51 (b s, 1Н), 8,31 (b s, 3Н), 8,28 (s, 1Н), 8,22 (d, J = 7,9 Гц, 1Н), 8,14 (d, J = 7,9 Гц, 1Н), 7,84 (t, J = 7,9 Гц, 1Н), 8,70-7,50 (b s, 4Н), 6,53 (s, 1Н), 3,87 (b s, 1Н), 1,69-1,49 (m, 3Н), 0,85 (d, J = 6,0 Гц, 3Н), 0,84 (d, J = 6,1 Гц, 3Н). ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 379,2 [M+H] ⁺ . Аналит. рассчитано для C ₁₆ H ₂₂ N ₆ O ₅ S × 3 HCl (20,4%) × 2,7 H ₂ O (9,1%): С 35,82; Н 5,71; N 15,67. Обнаружено: С 35,78; Н 5,62; N 15,22.
DG-435	5.46.	¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆ , ГМДСО) δ: 8,71 (не разрешенный d, J = 0,7 Гц, 1Н), 8,63 (b s, 2Н), 8,44 (t, J = 1,8 Гц, 1Н), 8,29 (b s, 3Н), 8,23 (ddd, J = 8,0, 1,8, 1,0 Гц, 1Н), 8,15 (ddd, J = 8,0, 1,8, 1,0 Гц, 1Н), 7,85 (t, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,14 (d, J = 0,7 Гц, 1Н), -9,5-7,0 (b s, 1Н), 3,84 (b s, 1Н, перекрывается водой), 1,68-1,47 (m, 3Н), 0,84 (d, J = 6,2 Гц, 3Н), 0,83 (d, J = 6,3 Гц, 3Н). ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 364,2 [M+H] ⁺ . Аналит. рассчитано для C ₁₆ H ₂₁ N ₅ O ₅ S × 3 HCl (22,0%) × 1,3 H ₂ O (4,7%): С 38,73; Н 5,40; N 14,11. Обнаружено: С 39,07; Н 5,28; N 13,64.
DG-437	5.47.	¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆ , ГМДСО) δ: 8,50 (s, 1Н), 8,07 (d, J = 7,8 Гц, 1Н), 7,88 (d, J = 7,6 Гц, 1Н), 7,67 (b s, 3Н), 7,50 (t, J = 7,7 Гц, 1Н), 7,00 (s, 1Н), -9,0-6,9 (b s, 1Н), 6,64 (s, 2Н), 3,45-3,25 (m, 1Н, перекрывается водой), 2,59 (q, J = 7,6 Гц, 2Н), 1,77-1,52 (m, 2Н), 1,44-1,33 (m, 1Н), 1,22 (t, J = 7,6 Гц, 3Н), 0,85-0,79 (m, 6Н). ¹³ С ЯМР (ДМСО-d ₆)δ: 173,2, 172,7, 163,8, 163,1, 146,0, 136,9, 128,7, 128,3, 128,0, 125,3, 104,0, 53,4, 40,5, 30,3, 23,7, 22,7, 21,8, 12,8. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 392,2 [M+H] ⁺ .
DG-440	5.48.	¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆ , ГМДСО) δ: 8,91 (t, J = 1,8 Гц, 1Н), 8,66 (s, 1Н), 8,62 (ddd, J = 7,9, 1,6, 1,1 Гц, 1Н), 8,39 (не разрешенный d, J = 5,9 Гц, 3Н), 8,16 (ddd, J = 7,9, 2,0, 1,1 Гц, 1Н), 7,93 (b s, 1Н), 7,88 (b s, 1Н), 7,82 (t, J = 7,9 Гц, 1Н), -9,5-7,0 (b s, 1Н), 3,91 (m, 1Н, перекрывается водой), 1,63-1,49 (m, 3Н), 0,81 (d, J = 6,1 Гц, 3Н), 0,81 (d, J = 6,1 Гц, 3Н). ¹³ С ЯМР (ДМСО-d ₆)δ: 169,1, 168,1, 166,5, 166,4, 139,3, 136,6, 133,0, 131,1, 129,9, 127,3, 51,3, 23,4, 22,5, 21,7. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 365,2 [M+H] ⁺ . Аналит. рассчитано для C ₁₅ H ₂₀ N ₆ O ₅ S × 3 HCl (20,6%) × 0,3 H ₂ O (4,2%) × 0,4 C ₂ H ₅ O ₂ (6,6%): С 40,24; Н 5,54; N 15,82. Обнаружено: С 40,64; Н 5,63; N 15,99.
DG-444	5.49.	Т. пл. 231-238 °С (с разлож.). ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆ , ГМДСО) δ: 8,93 (d, J = 5,2 Гц, 1Н), 8,73 (t, J = 1,8 Гц, 1Н), 8,52 (ddd, J = 7,9, 1,7, 1,0 Гц, 1Н), 8,34 (b s, 3Н), 8,27 (d, J = 5,2 Гц, 1Н), 8,17 (ddd, J = 7,9, 1,9, 1,0 Гц, 1Н), 7,86 (t, J = 7,9 Гц, 1Н), 3,91-3,80 (m, 1Н), 1,65-1,47 (m, 3Н), 0,83 (d, J = 6,1 Гц, 6Н). ¹³ С ЯМР (ДМСО-d ₆)δ: 169,5, 164,3, 161,9, 160,6, 140,4, 135,4, 132,5, 130,8, 130,3, 126,2, 116,6, 66,3, 51,5, 23,4, 22,5, 21,6. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 383,2 [M+H] ⁺ . Аналит. рассчитано для C ₁₆ H ₁₉ ClN ₄ O ₅ S × HCl (8,6%) × 0,3 H ₂ O (1,3%): С 45,25; Н 4,89; N 13,19. Обнаружено: С 45,48; Н 4,72; N 12,73.

DG-445	5.50.	Т. пл. 191-221 °С (с разлож.). ¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆ , ГМДСО) δ: 8,65 (неразрешенный t, J = 1,7 Гц, 1H), 8,49-8,38 (m, 4H), 8,21 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 8,15 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,82 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 6,3 Гц, 1H), ~8,8-7,0 (b s, 1H), 3,95-3,86 (m, 1H), 1,66-1,50 (m, 3H), 0,81 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 0,81 (d, J = 5,9 Гц, 3H). ¹³ С ЯМР (ДМСО-d ₆)δ: 169,2, 168,6, 155,7, 149,7, 139,5, 136,3, 133,1, 130,7, 130,1, 126,7, 100,7, 51,3, 23,4, 22,5, 21,7. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 365,2 [M+H] ⁺ . Аналит. рассчитано для C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O ₄ S × 2 HCl (15,2%) × 1,5 H ₂ O (5,6%) × 0,2 Et ₂ O (3,1%): C 42,11; H, 5,68; N 11,69. Обнаружено: C 41,93; H, 5,21; N 11,23.
DG-455	5.51.	¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,48 (t, J = 1,7 Гц, 1H), 8,00 (ddd, J = 7,8, 1,6, 1,0 Гц, 1H), 7,85 (ddd, J = 7,8, 1,6, 1,0 Гц, 1H), 7,60 (b s, 3H), 7,46 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 6,66 (b s, 2H), 6,45 (s, 1H), 5,31 (септет, J = 6,2 Гц, 1H), 3,40-3,27 (m, 1H, перекрывается водой), 1,74-1,61 (m, 1H), 1,58 (ddd, J = 13,7, 8,3, 5,5 Гц, 1H), 1,38 (ddd, J = 13,7, 8,3, 5,9 Гц, 1H), 1,29 (d, J = 6,2 Гц, 6H), 0,83 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 0,82 (d, J = 6,5 Гц, 3H). ¹³ С ЯМР (ДМСО-d ₆)δ: 172,9, 170,2, 164,2, 163,6, 145,8, 136,8, 128,5, 128,1, 127,9, 125,3, 92,4, 67,6, 53,4, 40,7, 23,7, 22,7, 21,9, 21,8. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 422,2 [M+H] ⁺ . Аналит. рассчитано для C ₁₉ H ₂₇ N ₅ O ₄ S × 0,4 HCl (3,3%): C 52,33; H 6,33; N 16,06. Обнаружено: C 52,56; H, 6,41; N 15,99.
DG-453	5.52.	¹ Н ЯМР (ДМСО-d ₆ , ГМДСО) δ: 8,63 (t, J = 1,6 Гц, 1H), 8,36 (ddd, J = 8,1, 1,6, 1,0 Гц, 1H), 8,32 (b s, 3H), 8,10 (ddd, J = 7,8, 1,6, 1,0 Гц, 1H), 7,80 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,46 (искаженный t, J = 7,8 Гц, 2H), 7,27 (искаженный t, J = 7,4 Гц, 1H), (искаженный d, J = 7,6 Гц, 2H), 6,89 (s, 1H), 3,94-3,82 (m, 1H, перекрывается водой), 3,8-3,2 (2H, перекрывается водой), 1,67-1,47 (m, 3H), 0,83 (d, J = 5,7 Гц, 3H), 0,83 (d, J = 5,7 Гц, 3H). ¹³ С ЯМР (ДМСО-d ₆)δ: 171,4, 169,3, 161,6, 161,0, 152,2, 139,7, 135,4, 132,4, 130,1, 130,1, 129,9, 126,2, 125,7, 121,7, 94,2, 66,4, 51,4, 23,4, 22,6.
		21,6. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 456,3 [M+H] ⁺ . Аналит. рассчитано для C ₂₃ H ₂₅ N ₅ O ₄ S × 2 HCl (12,9%) × 2 H ₂ O (6,4%): C 46,81; H, 5,54; N 12,41. Обнаружено: C 46,89; H, 5,36; N 12,01.

Анализ in vitro.

Соединения тестировали на антибактериальную активность in vitro в качестве ингибиторов аминоксил-тРНК-синтетаз (aaRS), следуя следующей процедуре.

aaRSs-мишени.

Лейцил-, валил- и изолейцил-тРНК синтетазы (LRS, VRS и IRS соответственно) из *Escherichia coli* (Eco) и *Staphylococcus aureus* (Sau).

Экспрессия и очистка белка.

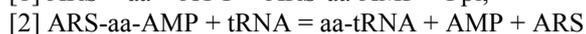
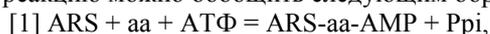
Клетки *Escherichia coli* M15, трансформированные плазмидой pQE-60 или pQE-70, содержащей открытую рамку считывания одного aaRS, выбранного в качестве мишени, индуцировали 1 mM IPTG (изо-пропил β-D-1-тио-галактопиранозид) в течение 3 ч при температуре, составляющей 37°C. Клетки бактерий собирали и лизировали 20 mM NaH₂PO₄ (pH 8,0), 200 mM NaCl, 10 mM имидазола и смесью ингибитора протеазы (Roche). Патогенные aaRS очищали стандартной аффинной хроматографией на никеле. Концентрацию белка определяли при помощи спектрофотометрии.

Транскрипция тРНК in vitro.

тРНК^{Leu}, тРНК^{Val} и тРНК^{Ile} из *E. coli* и *S. aureus* считывали in vitro в течение 4 ч при температуре, составляющей 37°C, с использованием T7 РНК-полимеразы. Реакция транскрипции содержала 40 mM Трис-НСl (pH 8,0), 22 mM MgCl₂, 1 mM спермидина, 5 mM DTT, 0,01% Triton X-100, 4 mM GTP, 4 mM АТФ, 4 mM UTP, 4 mM CTP, 16 mM GMP, 250 мкМ T7 РНК-полимеразы и 150 мкг BstNI расщепленной плазмиды. После завершения реакции реакционную смесь наносили на 6% полиакриламидный-8М мочевиный гель в условиях денатурации для очистки транскрибированной тРНК и удаления любых примесей. Количество очищенной тРНК определяли с помощью Nanodrop 2000 (Thermo Scientific).

Определение IC₅₀.

Реакция аминокислотирования, катализируемая аминоксил-тРНК-синтетазами (aaRS), происходила в две стадии. На первой стадии aaRS активует свою родственную аминокислоту при помощи АТФ; на второй стадии указанная активированная аминокислота загружается в соответствующую тРНК. Указанную реакцию можно обобщить следующим образом:



(ARS - аминоксил-тРНК синтетаза; aa - аминокислота; ARS-aa-AMP - фермент-связанный аминоксил-аденилат; aa-тРНК - аминоксил-тРНК).

Активность патогенных aaRS контролировали измерением скорости потребления АТФ, поскольку указанное потребление прямо пропорционально активности aaRS. Если тестируемое соединение в точке концентрации 50 мкМ ингибирует реакцию аминокислирования, то происходит уменьшение потребления АТФ по сравнению с контрольной реакцией без соединения, что позволяет рассчитывать коэффициент ингибирования.

Когда соотношение ингибирования для определенного соединения составляло выше 80%, определение IC₅₀ проводили тем же ферментным анализом (с использованием коммерческого набора Kinase RR от BioThema AB, Швеция) в присутствии серийных разведений ингибитора. В качестве положительного контроля для анализа применяли известные ингибиторы LRS, VRS или IRS. Значение IC₅₀ рассчитывали на основе нелинейного регрессионного анализа.

Значения IC₅₀ для выбранных ингибиторов аминоксил-тРНК синтетаз

Соед. №	Идент. номер (ID)	IC ₅₀ EcoLRS (мкМ)	IC ₅₀ EcoIRS (мкМ)	IC ₅₀ EcoVRS (мкМ)	IC ₅₀ SauLRS (мкМ)	IC ₅₀ SauIRS (мкМ)	IC ₅₀ SauVRS (мкМ)
IK-698	5.1.	0,035	не активн.	не активн.	5,4	не активн.	не активн.
IK-713	5.2.	0,713	не активн.	не активн.	16,3	не активн.	не активн.
IK-718	5.3.	0,159	не активн.	не активн.	14,8	не активн.	не активн.
LL-20	5.4.	0,031	не активн.	не активн.	0,92	не активн.	не активн.
			активн.	активн.		активн.	активн.
LL-19	5.5.	0,121	не активн.	не активн.	13,2	не активн.	не активн.
EO-99	5.6.	0,233	не активн.	не активн.	17,0	не активн.	не активн.
LL-23	5.7.	0,668	не активн.	не активн.	4,9	не активн.	не активн.
IK-681	5.9.	0,032	не активн.	не активн.	0,65	не активн.	не активн.
DL-23-340	5.10.	47,6	не активн.				
IK-707	5.11.	27,6	не активн.	не активн.	11,3	не активн.	не активн.
IK-719	5.12.	32,7	не активн.				
IK-666	5.13.	0,059	не активн.	не активн.	16,1	не активн.	не активн.
IK-665	5.14.	0,065	не активн.	не активн.	1,0	не активн.	не активн.
DG-500	5.15.	не активн.					
MZ-335	5.16.	4,1	не активн.				
MZ-343	5.17.	0,92	не активн.	не активн.	2,0	не активн.	не активн.
KS-1189	5.19.	0,78	не активн.	не активн.	16,8	не активн.	не активн.
C-2724	5.21.	0,483	не активн.	не активн.	3,42	не активн.	не активн.
C-2775	5.22.	2,4	не активн.	не активн.	11,5	не активн.	не активн.
IK-603	5.24.	0,011	не активн.	не активн.	8,5	не активн.	не активн.
AC-486	5.25.	0,149	не активн.	не активн.	14,1	не активн.	не активн.
C-2727	5.26.	0,176	не активн.	не активн.	20,0	не активн.	не активн.

DG-459	5.27.	0,051	не активн.	не активн.	0,26	не активн.	не активн.
DG-457	5.28.	1,6	не активн.	не активн.	4,8	не активн.	не активн.
DG-460	5.29.	0,021	не активн.	не активн.	1,2	не активн.	не активн.
IK-656	5.30.	14,0	не активн.				
DG-466	5.31.	6,2	не активн.				
DG-470	5.32.	38,0	не активн.	не активн.	не активн.	65,2	не активн.
IK-685	5.33.	40% при 50 мкМ	не активн.				
DG-469	5.34.	не активн.	не активн.	не активн.	не активн.	не активн.	не активн.
IK-580	5.35.	0,014	не опред.	не активн.	4,34	не активн.	не активн.
IK-617	5.36.	0,012	не опред.	не активн.	3	не активн.	не активн.
IK-587	5.37.	0,054	не опред.	не активн.	2,18	не активн.	не активн.
K-615	5.38.	0,084	не опред.	не активн.	1,11	не активн.	не активн.
IK-621	5.39.	0,045	не опред.	не активн.	2,0	не активн.	не активн.
BM-13	5.40.	21,8	не опред.	не активн.	не активн.	не активн.	не активн.
IK-625	5.41.	0,22	не опред.	не активн.	3,0	не активн.	не активн.
IK-636	5.42.	0,013	не опред.	не активн.	0,81	не активн.	не активн.
IK-634	5.43.	0,002	не опред.	не активн.	0,33	не активн.	не активн.
IK-635	5.44.	0,006	не опред.	не активн.	1,64	не активн.	не активн.
IK-627	5.45.	0,02	не опред.	не активн.	0,72	не активн.	не активн.
DG-435	5.46.	0,01	не опред.	не активн.	1,3	не активн.	не активн.
DG-437	5.47.	0,011	не опред.	не активн.	2,15	не активн.	не активн.
DG-440	5.48.	0,0034	не опред.	не активн.	0,53	не активн.	не активн.
DG-444	5.49.	0,064	не опред.	не активн.	6,23	не активн.	не активн.
DG-445	5.50.	0,063	не опред.	не активн.	13,9	не активн.	не активн.
DG-455	5.51.	102% при 50 мкМ	не опред.				
DG-453	5.52.	104% при 50 мкМ	не опред.				

не активн. - неактивно при концентрации ниже 50 мкМ;
не опред. - не определено.

Понятия и определения.

Если не оговорено иное, научные и технические термины, используемые в настоящем документе, имеют значения, понятные обычному специалисту в данной области. Термин "алкил", отдельно или в

комбинации, означает ациклическую насыщенную углеводородную группу формулы C_nH_{2n+1} , которая может быть линейной или разветвленной. Примеры таких групп включают метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изоамил и гексил и т.п. Если не указано иное, алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода. Количество атомов углерода в алкиле и различных других углеводородсодержащих фрагментах обозначено префиксом, обозначающим нижнее и верхнее число атомов углерода во фрагменте, т.е. префикс C_{i-j} указывает на фрагмент, содержащий атомы углерода, количество которых составляет от целого числа "i" до целого числа "j", включительно. Таким образом, например, термин C_{1-6} алкил относится к алкилу, содержащему от одного до шести атомов углерода включительно.

Термины "циклоалкил" и "карбоциклический" представляют собой синонимы, и каждый означает моноциклическую насыщенную углеводородную группу формулы C_nH_{2n-1} .

Примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил. Если не указано иное, циклоалкильная группа содержит от 3 до 8 атомов углерода. Термины "гетероциклический" и "гетероцикл" являются синонимами, и каждый из них обозначает насыщенную или ненасыщенную (но не ароматическую) моноциклическую, конденсированную, мостиговую или спиробициклическую гетероциклическую кольцевую систему. Моноциклические гетероциклические кольца содержат от 3 до 12 атомов в кольце, при этом в составе кольца может находиться от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, предпочтительно от 3 до 7 атомов. В этом контексте префиксы (например, C_{3-20} , C_{5-7} , C_{5-6} и т.д.) обозначают количество атомов кольца или диапазон, в котором находится количество атомов кольца, будь-то атомы углерода или гетероатомы. Например, термин " C_{5-6} гетероциклил", используемый в настоящем документе, относится к гетероциклической группе, содержащей 5 или 6 атомов кольца. Примеры гетероциклических групп включают циклические простые эфиры (оксираны), такие как этиленоксид, тетрагидрофуран, диоксан. Гетероциклы, содержащие азот, представляют собой группы, такие как пирролидин, пиперидин, пиперазин, тетрагидротриазин, тетрагидропиразол. Типичные серосодержащие гетероциклы включают тетрагидротиофен, дигидро-1,3-дитиол-2-ил и гексагидротиофен-4-ил. Для гетероциклов, содержащих серу, включены также оксидированные серные гетероциклы, содержащие группы SO или SO_2 . Примеры включают сульфоксидные и сульфоновые формы тетрагидротиофена. Другие обычно применяемые гетероциклы включают дигидрооксадиол-4-ил, дигидро-1H-изоиндол, тетрагидрооксазолил, тетрагидрооксадиазолил, тетрагидродиазолил, тетрагидрооксадиазолил, гексагидротриазинил, тетрагидрооксазинил, морфолинил и тиоморфолинил.

Используемый в настоящем документе термин "алкенил" в качестве группы или части группы относится к неразветвленной или разветвленной углеводородной группе, содержащей одну или более углерод-углеродных двойных связей и содержащей указанное количество атомов углерода. Примеры таких групп включают этенил, пропенил, бутенил, пентенил или гексенил и т.п.

Используемый в настоящем документе термин "алкинил" в качестве группы или части группы относится к неразветвленной или разветвленной углеводородной группе, содержащей одну или более углерод-углеродных тройных связей и содержащей указанное количество атомов углерода. Примеры таких групп включают этинил, пропинил, бутинил, пентинил или гексинил и т.п. Термин "оксо" означает соединенный двойной связью кислород.

Термин "галоген" означает фтор, хлор, бром или йод.

Используемый в настоящем документе термин "арил" относится к моновалентному фрагменту, полученному путем удаления атома водорода от атома ароматического кольца ароматического соединения, причем указанное соединение содержит одно кольцо или два или более колец (например, конденсированных), при этом по меньшей мере одно из указанных колец представляет собой ароматическое кольцо. Предпочтительно каждое кольцо содержит от 5 до 7 кольцевых атомов. В этом контексте префиксы (например, C_{3-20} , C_{5-7} , C_{5-6} и т.д.) обозначают количество атомов кольца или диапазон, в котором находится количество атомов кольца, будь-то атомы углерода или гетероатомы.

Например, термин " C_{5-6} арил", используемый в настоящем документе, относится к арильной группе, содержащей 5 или 6 кольцевых атомов. Примеры арильных групп включают C_{3-20} арил, C_{5-7} арил, C_{5-6} арил.

Атомы кольца могут все представлять собой атомы углерода, как в "карбоарильных группах" (например, C_{5-20} карбоарил).

Примеры карбоарильных групп включают, но не ограничиваются ими, производные от бензола (например, фенил) (C_6), нафтадена (C_{10}), азулена (C_{10}), антрацена (C_{14}), фенантрена (C_{14}), нафтацена (C_{18}) и пирена (C_{16}).

Примеры арильных групп, которые содержат конденсированные кольца, по меньшей мере одно из которых представляет собой ароматическое кольцо, включают, но не ограничиваются ими, группы, производные от индена (C_9), изоиндена (C_9) и флуорена (C_{13}).

Альтернативно, атомы кольца могут содержать один или более гетероатомов, включая, но не ограничиваясь ими, кислород, азот и серу, как в "гетероарильных группах". В этом случае указанную группу удобно назвать " C_{5-20} гетероарильной" группой, где " C_{5-20} " обозначает атомы кольца, будь-то атомы углерода или гетероатомы. Предпочтительно каждое кольцо содержит от 5 до 7 кольцевых атомов, из кото-

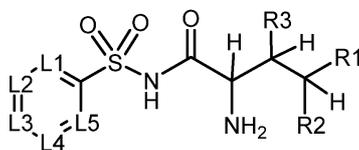
рых от 0 до 4 являются гетероатомами кольца.

Примеры моноциклических гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими, производные от

- N1: пиррола (азола) (C5), пиридина (азина) (C6);
- O1: фурана (оксола) (C5);
- S1: тиофена (тиола) (C5);
- N1O1: оксазола (C5), изоксазола (C5), изоксазина (C6);
- N2O1: оксадиазола (фуразана) (C5);
- N3O1: оксатриазола (C5);
- N1S1: тиазола (C5), изотиазола (C5);
- N2: имидазола (1,3-диазола) (C5), пиразола (1,2-диазола) (C5), пиридазина (1,2-диазина) (C6), пиримидина (1,3-диазина) (C6) (например, цитозина, тимина, урацила), пиразина (1,4-диазина) (C6);
- N3: триазола (C5), триазина (C6) и
- N4: тетразола (C5).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, выбранное из соединений формулы I



или их фармацевтически приемлемых солей, где

- R1 представляет собой C₁₋₄алкил;
- R2 представляет собой C₁₋₄алкил или H;
- R3 представляет собой C₁₋₄алкил или H;

R1 и R2 совместно с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать 3-6-членное карбоциклическое кольцо,

R1 и R3 совместно с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать 3-6-членное карбоциклическое кольцо,

при условии, что R2 и R3 не представляют собой одновременно водород;

при условии, что R1, R2 и R3 не образуют цикл совместно с L1 или L5;

L1 независимо представляет собой C-R4 или N;

L2 независимо представляет собой C-R5 или N;

L3 независимо представляет собой C-R6 или N;

L4 независимо представляет собой C-R7 или N;

L5 независимо представляет собой C-R8 или N;

при условии, что только один из L1, L2, L3, L4 и L5 может представлять собой N;

R4 независимо представляет собой H, галоген, C₁₋₆алкил, C₆₋₁₀карбоарил, CN или OR^a,

где указанный алкил необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из N(R^a)R^b и галогена;

R5 независимо представляет собой H, галоген, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C_{5,9}гетероарил, содержащий 1, 2, 3 или 4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, C₆₋₁₀карбоарил, CN, C(=O)R^a, C(=O)OR^a, C(=O)N(R^a)R^b, OR^a или S(O)₀₋₂R^a,

где указанный алкил необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из N(R^a)R^b и галогена, и

где указанный гетероарил необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из OR^a, N(R^a)R^b, галогена и S(O)₀₋₂R^a; или

R4 и R5 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют C₄₋₆ гетероциклическое кольцо, C₄₋₆ карбоциклическое кольцо, C₆ ароматическое кольцо или C₅₋₆ гетероароматическое кольцо, где указанное C₄₋₆ гетероциклическое кольцо содержит 1 или 2 кольцевых гетероатома, выбранных из N и O, и необязательно замещено оксогруппой,

где указанное C₆ ароматическое кольцо необязательно замещено галогеном, C(=O)N(R^a)R^b, OR^a или N(R^a)R^b, и

где указанное C₅₋₆ гетероароматическое кольцо содержит 1, 2 или 3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, и необязательно замещено галогеном или C(=O)N(R^a)R^b;

R6 независимо представляет собой H, галоген, C₂₋₆алкил, C₆₋₁₀карбоарил, CN или OR^a,

где указанный алкил необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из N(R^a)R^b и галогена; или

R5 и R6 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют C₄₋₆ гетероциклическое кольцо, C₄₋₆ карбоциклическое кольцо, C₆ ароматическое кольцо или C₅₋₆ гетероароматическое кольцо,

где указанное C_{4-6} гетероциклическое кольцо содержит 1 или 2 кольцевых гетероатома, выбранных из N и O, и необязательно замещено оксогруппой,

где указанное C_6 ароматическое кольцо необязательно замещено галогеном, $C(=O)N(R^a)R^b$, OR^a или $N(R^a)R^b$, и

где указанное C_{5-6} гетероароматическое кольцо содержит 1, 2 или 3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, и необязательно замещено галогеном или $C(=O)N(R^a)R^b$;

R7 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{5-9} гетероарил, содержащий 1, 2, 3 или 4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, C_{6-10} карбоарил, CN, $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^a$, $C(=O)N(R^a)R^b$, OR^a или $S(O)_{0-2}R^a$,

где указанный алкил необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из $N(R^a)R^b$ и галогена, и

где указанный гетероарил необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из OR^a , $N(R^a)R^b$, галогена и $S(O)_{0-2}R^a$;

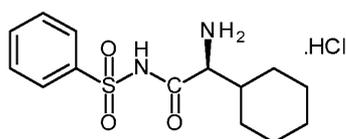
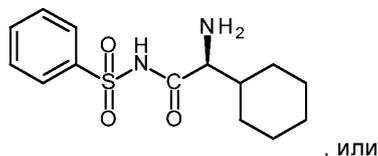
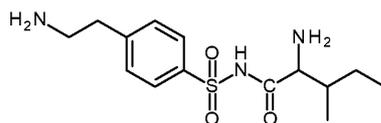
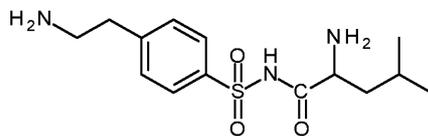
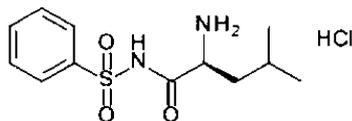
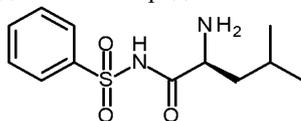
R8 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{6-10} карбоарил, CN или OR^a ,

где указанный алкил необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из $N(R^a)R^b$ и галогена;

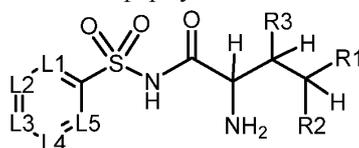
R^a независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 галогеновыми заместителями, или C_6 карбоарил;

R^b независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил;

при условии, что указанное соединение не представляет собой



2. Соединение, выбранное из соединений формулы I



или их фармацевтически приемлемых солей, где

R1 представляет собой C_{1-4} алкил;

R2 представляет собой C_{1-4} алкил или H;

R3 представляет собой C₁₋₄алкил или H;

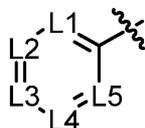
R1 и R2 совместно с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать 3-6-членное карбоциклическое кольцо;

R1 и R3 совместно с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать 3-6-членное карбоциклическое кольцо;

при условии, что R2 и R3 одновременно не представляют собой водород;

при условии, что R1, R2 и R3 не образуют цикл совместно с L1 или L5; и

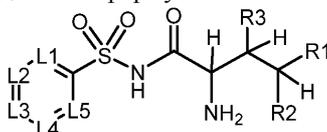
где заместитель



представляет собой пиридил, хинолил, изохинолил, нафтил, бензопиранил или тетрагидроизохинолил, необязательно замещенный 1-4 заместителями, выбранными из галогена, C(=O)OR^c, C(=O)N(R^c)R^d и OR^c;

при этом R^c и R^d независимо представляют собой H или C₁₋₈алкил.

3. Соединение, выбранное из соединений формулы I



или их фармацевтически приемлемых солей, где

R1 представляет собой C₁₋₄алкил;

R2 представляет собой C₁₋₄алкил или H;

R3 представляет собой C₁₋₄алкил или H;

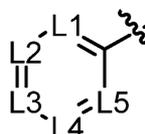
R1 и R2 совместно с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать 3-6-членное карбоциклическое кольцо;

R1 и R3 совместно с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать 3-6-членное карбоциклическое кольцо;

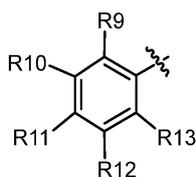
при условии, что R2 и R3 одновременно не представляют собой водород;

при условии, что R1, R2 и R3 не образуют цикл совместно с L1 или L5; и

где заместитель



представляет собой



где R9 независимо представляет собой H, галоген, C₁₋₆алкил, C₆₋₁₀карбоарил, CN или OR^e,

где указанный алкил необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из N(R^e)R^f и галогена;

R10 независимо представляет собой H, галоген, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₅₋₉гетероарил, содержащий 1, 2, 3 или 4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, C₆₋₁₀карбоарил, CN, C(=O)R^e, C(=O)OR^e, C(=O)N(R^e)R^f, OR^e или S(O)₀₋₂R^e,

где указанный алкил необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из N(R^e)R^f или галогена, и

где указанный гетероарил необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из OR^e, N(R^e)R^f, галогена, S(O)₀₋₂R^e, метила, этила и фенила;

R11 независимо представляет собой H, галоген, C₂₋₆алкил, C₆₋₁₀карбоарил, CN или OR^e,

где указанный алкил необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из N(R^e)R^f и галогена;

R12 независимо представляет собой H, галоген, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₅₋₉гетероарил, содержащий 1, 2, 3 или 4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, C₆₋₁₀карбоарил, CN, C(=O)R^e, C(=O)OR^e, C(=O)N(R^e)R^f, OR^e или S(O)₀₋₂R^e,

где указанный алкил необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из

$N(R^e)R^f$ и галогена, и

где указанный гетероарил необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из OR^e , $N(R^e)R^f$, галогена, $S(O)_{0-2}R^e$, метила, этила или фенила;

R^{13} независимо представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{6-10} карбоарил, CN или OR^e ,

где указанный алкил необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из $N(R^e)R^f$ и галогена;

или R^9 и R^{10} совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют C_{4-6} гетероциклическое кольцо, C_6 ароматическое кольцо или C_{5-6} гетероароматическое кольцо,

где указанное C_{4-6} гетероциклическое кольцо содержит 1 или 2 кольцевых гетероатома, выбранных из N и O, и необязательно замещено оксогруппой,

где указанное C_6 ароматическое кольцо необязательно замещено галогеном, $C(=O)N(R^e)R^f$, OR^e или $N(R^e)R^f$, и

где указанное C_{5-6} гетероароматическое кольцо содержит 1, 2 или 3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, и необязательно замещено галогеном, $C(=O)N(R^e)R^f$, оксо, OR^e , $N(R^e)R^f$ или C_{1-3} алкилом;

или R^{10} и R^{11} совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют C_{4-6} гетероциклическое кольцо, C_6 ароматическое кольцо или C_{5-6} гетероароматическое кольцо,

где указанное C_{4-6} гетероциклическое кольцо содержит 1 или 2 кольцевых гетероатома, выбранных из N и O, и необязательно замещено оксогруппой,

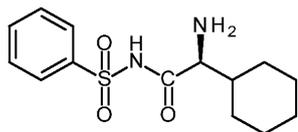
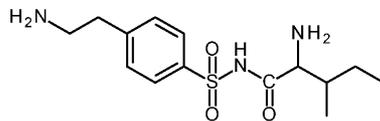
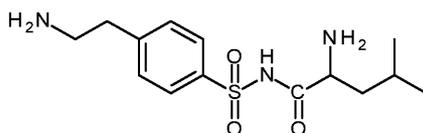
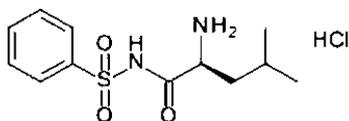
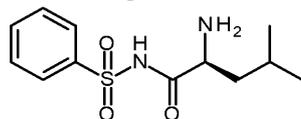
где указанное C_6 ароматическое кольцо необязательно замещено галогеном, $C(=O)N(R^e)R^f$, OR^e или $N(R^e)R^f$, и

где указанное C_{5-6} гетероароматическое кольцо содержит 1, 2 или 3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, и необязательно замещено галогеном или $C(=O)N(R^e)R^f$;

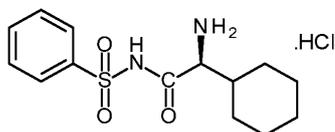
R^e независимо представляет собой H, C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1-3 галогеновыми заместителями, или C_6 карбоарил; и

R^f независимо представляет собой H или C_{1-8} алкил;

при условии, что указанное соединение не представляет собой



, или



4. Соединение по п.3, отличающееся тем, что R^9 независимо представляет собой H, F, Cl, изопропил или фенил.

5. Соединение по п.3, отличающееся тем, что R10 независимо представляет собой H, галоген, C₅₋₉ гетероарил или C₆₋₁₀карбоарил, где указанный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из NH₂, NMe₂, SMe, метила, этила, галогена, OH, ОС₁₋₄алкила и фенила.

6. Соединение по п.3, отличающееся тем, что R10 независимо представляет собой H, галоген, пиридил, пиримидил, триазирил, фенил или пуририл, где указанный пиридил, пиримидил, триазирил, фенил или пуририл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из NH₂, NMe₂, SMe, метила, этила, галогена, OH, ОС₁₋₄алкила и фенила.

7. Соединение по п.3, отличающееся тем, что R11 независимо представляет собой H, бутил, изопропил, фенил или фенокси.

8. Соединение по п.3, отличающееся тем, что R12 независимо представляет собой H, галоген, C₅₋₉ гетероарил или C₆₋₁₀карбоарил, где указанный гетероарил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из NH₂, NMe₂, SMe, метила, этила, галогена, OH, ОС₁₋₄алкила и фенила.

9. Соединение по п.3, отличающееся тем, что R12 независимо представляет собой H, галоген, пиридил, пиримидил, триазирил, фенил или пуририл, где указанный пиридил, пиримидил, триазирил, фенил или пуририл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из NH₂, NMe₂, SMe, метила, этила, галогена, OH, ОС₁₋₄алкила и фенила.

10. Соединение по п.3, отличающееся тем, что R13 независимо представляет собой H, бутил, изопропил, фенил или фенокси.

11. Соединение по п.3, отличающееся тем, что

R9 независимо представляет собой H, F, Cl, изопропил или фенил;

R10 независимо представляет собой H, галоген, пиридил, пиримидил, триазирил, фенил или пуририл,

где каждый пиридил, пиримидил, триазирил, фенил или пуририл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из NH₂, NMe₂, метила, этила, галогена, OH, ОС₁₋₄алкила и фенила;

R11 независимо представляет собой H, бутил, изопропил, фенил или фенокси;

R12 независимо представляет собой H, галоген, пиридил, пиримидил, триазирил, фенил или пуририл,

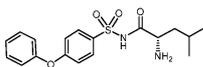
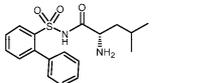
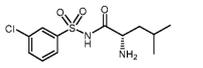
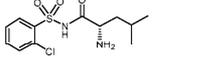
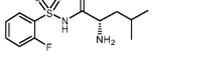
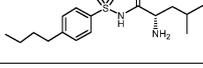
где каждый пиридил, пиримидил, триазирил, фенил или пуририл необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из NH₂, NMe₂, метила, этила, галогена, OH, ОС₁₋₄алкила и фенила; и

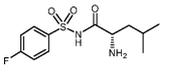
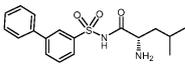
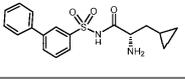
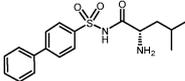
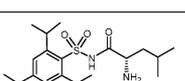
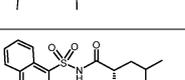
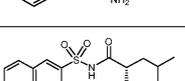
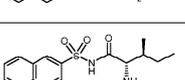
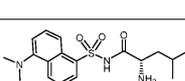
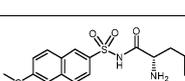
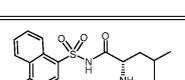
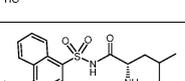
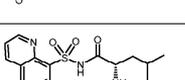
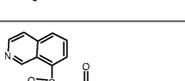
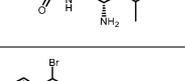
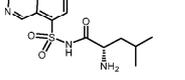
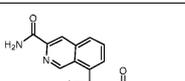
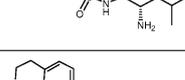
R13 независимо представляет собой H, F, Cl, изопропил или фенил.

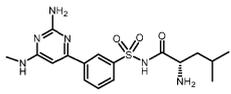
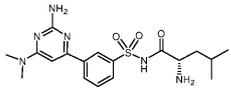
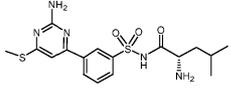
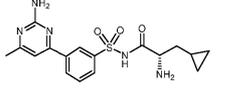
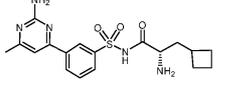
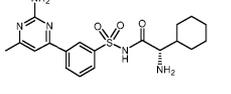
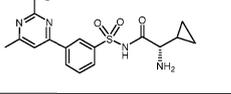
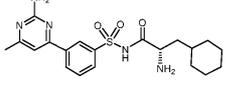
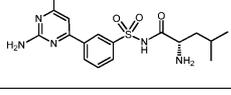
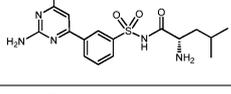
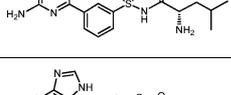
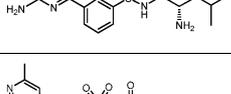
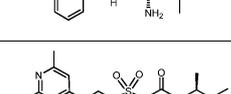
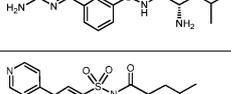
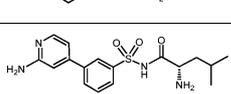
12. Соединение по любому из пп.1-11, отличающееся тем, что R1 представляет собой метил, R2 представляет собой метил, и R3 представляет собой H.

13. Соединение по любому из пп.1-11, отличающееся тем, что R1 представляет собой метил, R2 представляет собой H, и R3 представляет собой метил.

14. Соединение по п.3, выбранное из следующих соединений и их фармацевтически приемлемых солей:

Идентификационный номер (ID)	Структура
IK-713	
IK-718	
LL-20	
LL-19	
EO-99	
LL-23	

MZ-377	
IK-681	
DL-23-340	
IK-707	
IK-719	
IK-666	
IK-665	
DG-500	
MZ-335	
MZ-343	
MZ-368	
MZ-370	
KS-1189	
C-2724	
C-2775	
IK-603	
C-2727	
AC-486	

DG-459	
DG-457	
DG-460	
IK-656	
DG-466	
DG-470	
IK-685	
DG-469	
IK-580	
IK-617	
IK-587	
K-615	
IK-621	
BM-13	
IK-625	
IK-636	
IK-634	

IK-635	
IK-627	
DG-435	
DG-437	
DG-440	
DG-444	
DG-445	
DG-455	
DG-453	

15. Фармацевтическая композиция для лечения состояния, восприимчивого к медиации тРНК-синтетазой, содержащая по меньшей мере одно соединение по любому из пп.1-14 в смеси с одним или более фармацевтически приемлемым носителем и/или вспомогательным веществом.

16. Применение соединения по любому из пп.1-14 для лечения человека или животного, страдающего от состояния, восприимчивого к медиации тРНК-синтетазой.

17. Применение соединения по любому из пп.1-14 для лечения расстройства, вызванного бактериальным организмом.

18. Применение по п.17, где бактериальный организм выбран из группы, состоящей из грамположительных, грамотрицательных и анаэробных бактерий.

19. Применение по п.17, где указанное расстройство представляет собой инфекционное заболевание, выбранное из инфекций центральной нервной системы, инфекций наружного уха, инфекций среднего уха, таких как острый средний отит, инфекций внутричерепных пазух, глазных инфекций, инфекций полости рта, таких как инфекции зубов, десен и слизистой оболочки, инфекций верхних дыхательных путей, инфекций нижних дыхательных путей, инфекций мочеполовой системы, желудочно-кишечных инфекций, гинекологических инфекций, сепсиса, инфекций костей и суставов, инфекций кожи и кожных структур и бактериального эндокардита.

20. Применение соединения по любому из пп.1-14 для антибактериальной профилактики у прооперированных пациентов или пациентов с ослабленным иммунитетом.

21. Применение по п.20, где пациентами с ослабленным иммунитетом являются пациенты, проходящие химиотерапию для лечения рака, и пациенты с трансплантированными органами.

22. Способ лечения человека или животного, страдающего от состояния, восприимчивого к медиации тРНК-синтетазой, включающий введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-14.

23. Способ лечения расстройства, вызванного бактериальным организмом, включающий введение пациенту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-14.

24. Способ по п.23, где бактериальный организм выбран из группы, состоящей из грамположительных, грамотрицательных и анаэробных бактерий.

25. Способ по п.23, отличающийся тем, что указанное расстройство представляет собой инфекционное заболевание, выбранное из инфекций центральной нервной системы, инфекций наружного уха,

инфекций среднего уха, таких как острый средний отит, инфекций внутричерепных пазух, глазных инфекций, инфекций полости рта, таких как инфекции зубов, десен и слизистой оболочки, инфекций верхних дыхательных путей, инфекций нижних дыхательных путей, инфекций мочеполовой системы, желудочно-кишечных инфекций, гинекологических инфекций, сепсиса, инфекций костей и суставов, инфекций кожи и кожных структур и бактериального эндокардита.

26. Способ антибактериальной профилактики у прооперированных пациентов или пациентов с ослабленным иммунитетом, включающий введение пациенту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-14.

27. Способ по п.26, где пациентами с ослабленным иммунитетом являются пациенты, проходящие химиотерапию для лечения рака, и пациенты с трансплантированными органами.

