

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202191409 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.06.17

(51) Int. Cl. *A61P 31/04* (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
C07H 17/08 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.11.18

(54) C₁₀-АЛКИЛЕН-ЗАМЕЩЕННЫЕ 13-ЧЛЕННЫЕ МАКРОЛИДЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 62/769,383

(32) 2018.11.19

(33) US

(86) PCT/US2019/062030

(87) WO 2020/106627 2020.05.28

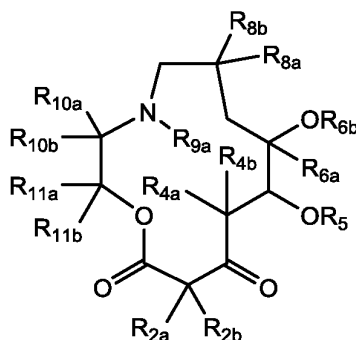
(71) Заявитель:
ЗИКАНИ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.;
ПРЕЗИДЕНТ ЭНД ФЕЛЛОУЗ ОФ
ГАРВАРД КОЛЛЕДЖ (US)

(72) Изобретатель:

Кларк Роджер Б., Элм Ричард, Остин
Уэсли Фрэнсис, Хоган Филип, Джуетт
Иван, Лахири Сушмита Д., Лоуренс
Джонатан Ф., Ли Сибэнь, Ши Шухао,
Ван Вэньин, Итикава Йоситака,
Майерс Эндрю Дж., Чжан Цзыян,
Карлсен Петер Нильс, Санчес Андре
(US), Дхандапани Ганапатхи (IN),
Нитипалли Тхримуртулу, Рахман Мд.
Атаур (US), Лепитр Томас (CA)

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

(57) Предложены 13-членные макролиды для лечения инфекционных заболеваний. Описанные в данном документе 13-членные макролиды представляют собой азакетолиды. Также предложены способы получения 13-членных макролидов, фармацевтические композиции, содержащие 13-членные макролиды, и способы лечения инфекционных заболеваний и, в частности, заболеваний, вызванных грамотрицательными бактериями, с использованием описанных макролидов.



A1

202191409

202191409

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-568757EA/061

C₁₀-АЛКИЛЕН-ЗАМЕЩЕННЫЕ 13-ЧЛЕННЫЕ МАКРОЛИДЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

Перекрестная ссылка на родственные заявки

[0001] Данная заявка заявляет преимущество даты подачи согласно 35 U.S.C. § 119 (е) предварительной заявки США № 62/769383, поданной 19 ноября 2018 г. Раскрытие данной предшествующей заявки считается частью раскрытия данной заявки и полностью включено в данный документ посредством ссылки.

Уровень техники

[0002] Возникающая устойчивость к существующим антибиотикам быстро развивается как кризис глобального масштаба, особенно в отношении инфекций, исходящих от устойчивых к лекарствам грамотрицательных бактерий. Патогенные бактерии могут передавать гены, кодирующие устойчивость к антибиотикам, как вертикально (своим потомкам), так и горизонтально (соседним бактериям разных линий), и в результате устойчивость к антибиотикам может быстро развиваться, особенно в нозокомиальных (больничных) условиях. См., *например*, Wright, *Chem. Commun.* (2011) 47:4055-4061. Ежегодно более 99 000 человек умирают в США от внутрибольничных инфекций больше, чем все жертвы в результате автомобильных аварий, ВИЧ и рака груди вместе взятых, что создает предполагаемое бремя расходов на здравоохранение в США до 45 миллиардов долларов. См., *например*, Klevens *et al.*, *Public Health Rep* (2007) 122:160-166. Нынешний кризис усугубляется сокращением исследований по разработке новых антибиотиков большинством крупных фармацевтических компаний. См., *например*, Projan, *Curr. Opin. Microbiol.* (2003) 6:427-430. Текущие темпы внедрения новых антибиотиков не позволяют адекватно решить проблему растущей резистентности, а с учетом легкости международных поездок и увеличения плотности населения потребность в инновациях в этой области как никогда высока.

[0003] Макролиды представляют собой один из немногих основных клинически важных классов антибиотиков, для которых единственный практический доступ был через полусинтез или химическое воздействие на структурно сложные продукты ферментации, в путях длиной до 16 стадий. См., *например*, Paterson, *Tetrahedron* (1985) 41:3569-3624; Omura, Ed., *Macrolide Antibiotics: Chemistry, Biology, and Practice, Second Edition*; Academic Press, 2002. Антибиотики класса макролидов оказались безопасными и эффективными в борьбе с патогенными бактериями с момента открытия эритромицина более 60 лет назад. См., *например*, Wu *et al.*, *Curr. Med. Chem.* (2001) 8:1727-1758. Эритромицин проявляет

спектр антибактериальной активности против грамположительных бактерий, аналогичный таковому у пенициллина, но имеет меньшую склонность к аллергическим взаимодействиям, и его обычно назначают при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей и урогенитальных инфекциях. См., *например*, Washington *et al.*, *Mayo. Clin. Proc.* (1985) 60:189-203; Washington *et al.*, *Mayo. Clin. Proc.* (1985) 60:271-278. Однако известно, что эритромицин подвергается стимулируемой кислотой внутренней кетализации (циклизации гидроксильных групп C6 и C12 на кетон C9) в кишечнике, что приводит к неблагоприятным желудочно-кишечным явлениям. См., *например*, Kurath *et al.*, *Experientia* (1971) 27:362. Макролидные антибиотики второго поколения, кларитромицин и азитромицин, направлены на решение проблем кислотной нестабильности и были получены полусинтетически в 4-6 стадий из эритромицина, который легко доступен путем крупномасштабной ферментации. См., *например*, Ma *et al.*, *Curr. Med. Chem.* (2011) 18:1993-2015; Wu *et al.*, *Curr. Pharm. Des.* (2000) 6:181-223; Ma *et al.*, *Mini-Rev. Med. Chem.* (2010) 10:272-286; Asaka *et al.*, *Curr. Top. Med. Chem. (Sharjah, United Arab Emirates)* (2003) 3:961-989; Morimoto *et al.*, *J. Antibiot.* (1990) 43:286-294; Morimoto *et al.*, *J. Antibiot.* (1984) 37:187-189; Watanabe *et al.*, *J. Antibiot.* (1993) 46: 1163-1167; Watanabe *et al.*, *J. Antibiot.* (1993) 46:647-660; Bright *et al.*, *J. Antibiot.* (1988) 41: 1029-1047; Djokic *et al.*, *J. Antibiot.* (1987) 40:1006-1015; Mutak *et al.*, *J. Antibiot.* (2007) 60: 85-122; и Retsema *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* (1987) 31:1939-1947. Было показано, что азитромицин демонстрирует заметно улучшенную эффективность против грамотрицательных организмов, и он имеет более длительный период полувыведения и более высокое тканевое распределение, чем другие макролидные антибиотики, что, как считается, коррелирует с его 15-членным кольцом, содержащим третичный амин. См., *например*, Ferwerda *et al.*, *J. Antimicrob. Chemother.* (2001) 47:441-446; Girard *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* (1987) 31:1948-1954. Рентгеновская кристаллография показала, что природный продукт тилозин, 16-членный макролид, используемый в ветеринарии, занимает тот же карман связывания, что и эритромицин и азитромицин, что свидетельствует о высокой толерантности к изменчивости размера кольца и состава макроцикла.

[0004] Тремя основными причинами устойчивости бактериальных организмов к макролидам являются: метилирование рибосом, кодируемое *erm* генами, мутации в рибосомной РНК или пептидах и отток клеток, опосредованный *mef* и *msr* генами. См., *например*, Leclercq *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* (1991) 35:1273-1276; Leclercq *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* (1991) 35:1267-1272; Weisblum, *Antimicrob. Agents Chemother.* (1995) 39:577-585; Vester *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* (2001) 45:1-12; Prunier *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* (2002) 46:3054-3056; Li *et al.*, *J. Antimicrob. Chemother.* (2011)

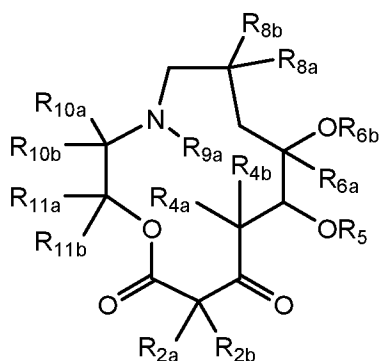
66:1983-1986; Sutcliffe *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* (1996) 40:1817-1824; Wondrack *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* (1996) 40: 992-998. Кетолиды, такие как телитромицин и солитромицин, подавляют механизм оттока резистентности путем замены сахара кладинозы C3 карбонильной группой (отсюда и название «кетолиды») и, как полагают, демонстрируют значительно повышенное связывание благодаря благоприятным взаимодействиям между новым арил-алкилом боковой цепи и рибосомой. См., например, Ma *et al.*, *Curr. Med. Chem.* (2011) 18:1993-2015; Ma *et al.*, *Mini-Rev. Med. Chem.* (2010) 10:272-286. Несмотря на значительно улучшенное связывание рибосом, кетолиды, такие как телитромицин и солитромицин, не разрешили вопросы связанные с несколькими новейшими формами устойчивости к макролидам, которые возникли в нозокомиальных условиях, особенно к метилированию рибосом и точечным мутациям РНК.

[0005] Соответственно, открытие и разработка новых антибиотиков, эффективных против устойчивых к лекарствам бактерий, особенно грамтрицательных бактерий, представляет собой неудовлетворенную в настоящее время медицинскую потребность.

Сущность изобретения

[0006] В данном документе раскрыты соединения, которые представляют собой новые синтетически доступные 13-членные макролиды. Данные соединения представляют собой новые антибиотики с неожиданно сильной антимикробной активностью.

[0007] В одном аспекте данное раскрытие предлагает соединения Формулы (I):



I

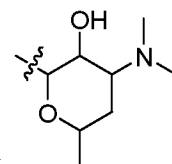
или его фармацевтически приемлемая соль, где:

один из R_{2a} и R_{2b} выбран из группы, состоящей из H, галогена, необязательно замещенного C_{1-10} алкила, необязательно замещенного C_{1-10} алкокси и необязательно замещенного C_{1-10} алкенила, где C_{1-10} алкил, C_{1-10} алкокси и C_{1-10} алкенил необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, арила, амина, алкила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероциклоалкила и гетероарила; а

другой из R_{2a} и R_{2b} выбран из группы, состоящей из галогена, необязательно

замещенного C_{1-10} алкила, необязательно замещенного C_{1-10} алкокси и необязательно замещенного C_{1-10} алкенила, где C_{1-10} алкил, C_{1-10} алкокси и C_{1-10} алкенил необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, арила, amino, замещенного amino, алкила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероциклоалкила и гетероарила;

каждый из R_{4a} и R_{4b} независимо выбран из группы, состоящей из H и необязательно замещенного C_{1-10} алкила;



R_5 выбран из группы, состоящей из H, кислородзащитной группы, и где « $\sim$ » указывает на точку прикрепления;

R_{6a} представляет собой необязательно замещенный C_{1-10} алкил;

R_{6b} представляет собой H, C_{1-10} алкил, C_{1-10} гидроксильный алкил, аллил, галогеналкил, арил, гетероалкенил, гетероциклоалкил или гетероарил, любая из которых может быть необязательно замещена одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, арила, amino, гетероалкила, гетероалкенила, гетероциклоалкила и гетероарила;

R_{8a} и R_{8b} каждый независимо выбран из группы, состоящей из H и необязательно замещенного C_{1-10} алкила;

R_{9a} выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_{1-10} алкила, гидроксильного алкила, необязательно замещенного C_{1-10} алкилен- $NR_T R_{T'}$, необязательно замещенного C_{1-10} алкилен-циклоалкил- $NR_T R_{T'}$ и необязательно замещенного алкоксильного алкила; где R_T и $R_{T'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного алкила и необязательно замещенного C_{1-10} алкилен-гетероциклоалкила;

один из R_{10a} и R_{10b} выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_{1-10} алкила, необязательно замещенного C_{1-10} алкокси, а другой из R_{10a} и R_{10b} выбран из группы, состоящей из $-CO_2H$, $-CO_2$ -необязательно замещенного алкила, $-CON(R_{Z'}) (R_{Z''})$, необязательно замещенного C_{1-10} алкилен- R_{101} , необязательно замещенного C_{2-10} алкенилен- R_{101} и необязательно замещенного C_{2-10} алкинилен- R_{101} ; где:

R_{101} выбран из группы, состоящей из H, $(C_{1-6}$ алкил)-S-, $(C_{1-6}$ алкил)-SO-, $(C_{1-6}$ алкил)-SO₂-, -OH, необязательно замещенного -O- $(C_{1-6}$ алкил), $-NR_x R_{x'}$, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила; где:

$R_{Z'}$ и $R_{Z''}$, каждый независимо, представляют собой H или необязательно

замещенный алкил;

R_x и $R_{x'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного алкилен-циклоалкила, необязательно замещенного алкилен-гетероциклоалкила, необязательно замещенного алкилен-арила, необязательно замещенного алкилен-гетероарила, -C(=O)-алкила и -C(=O)-алкилен- $N(R_{y'}) (R_{y''})$, где $R_{y'}$ и $R_{y''}$, каждый независимо, представляют собой H или необязательно замещенный алкил; или

R_x и $R_{x'}$ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом выбранный из группы, состоящей из O, S, SO, SO₂, NR_y и N-C₁-C₁₀ алкила; и где

каждый R_y независимо выбран из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного C₁₋₁₀ алкила; и

R_{11a} и R_{11b} каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного C₁₋₁₀ алкила.

[0008] Раскрытые соединения обладают антимикробной активностью и могут использоваться для лечения и/или предотвращения инфекционных заболеваний. В данном документе предложены фармацевтические композиции соединений и способы лечения и профилактики с применением этих соединений или их композиций. Инфекционные заболевания, которые можно лечить соединениями по изобретению, включают, но не ограничиваются ими, бактериальные инфекции, вызываемые *Staphylococcus*, *Acinetobacter*, *Klebsiella*, *Escherichia*, и *Pseudomonas* видами.

[0009] В данном документе также представлены способы получения соединений. В данном раскрытии также представлены промежуточные соединения для получения описанных в данном документе соединений.

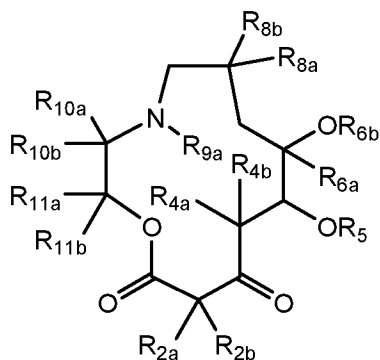
[0010] Подробности определенных вариантов реализации изобретения изложены в подробном описании некоторых вариантов реализации, как описано ниже. Другие особенности, цели и преимущества изобретения будут очевидны из определений, графических материалов, примеров и формулы изобретения.

Подробное описание некоторых вариантов реализации

[0011] Раскрытые в данном документе соединения включают 13-членные азакетолиты. Раскрытые соединения могут иметь меньшую структурную сложность по сравнению с известными макролидами, обеспечивая соединения, к которым можно получить доступ менее требовательными способами синтеза по сравнению с путями,

необходимыми для других макролидов. Несмотря на уменьшенную структурную сложность, описанные 13-членные азакетолиды обладают неожиданной и сильной активностью против разнообразных микроорганизмов, включая грамотрицательные бактерии. Также раскрыты способы получения соединений, фармацевтические композиции, содержащие соединения, и способы применения соединений (*например*, лечение инфекционного заболевания).

[0012] В определенных вариантах реализации изобретения предложены соединения формулы I:



I

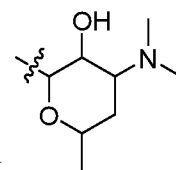
или его фармацевтически приемлемая соль, где:

один из R_{2a} и R_{2b} выбран из группы, состоящей из H, галогена, необязательно замещенного C_{1-10} алкила, необязательно замещенного C_{1-10} алкокси и необязательно замещенного C_{1-10} алкенила, где C_{1-10} алкил, C_{1-10} алкокси и C_{1-10} алкенил необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, арила, amino, алкила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероциклоалкила и гетероарила; а

другой из R_{2a} и R_{2b} выбран из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного C_{1-10} алкила, необязательно замещенного C_{1-10} алкокси и необязательно замещенного C_{1-10} алкенила, где C_{1-10} алкил, C_{1-10} алкокси и C_{1-10} алкенил необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, арила, amino, замещенного amino, алкила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероциклоалкила и гетероарила;

каждый из R_{4a} и R_{4b} независимо выбран из группы, состоящей из H и необязательно замещенного C_{1-10} алкила;

R_5 выбран из группы, состоящей из H, кислородзащитной группы, и



где « $\sim$ » указывает на точку прикрепления;

R_{6a} представляет собой необязательно замещенный C_{1-10} алкил;

R_{6b} представляет собой H, C_{1-10} алкил, C_{1-10} гидроксильный алкил, аллил, галогеналкил, арил, гетероалкил, гетероциклоалкил или гетероарил, любая из которых может быть необязательно замещена одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, арила, амино, гетероалкила, гетероалкинила, гетероциклоалкила и гетероарила;

R_{8a} и R_{8b} каждый независимо выбран из группы, состоящей из H и необязательно замещенного C_{1-10} алкила;

R_{9a} выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_{1-10} алкила, гидроксильного алкила, необязательно замещенного C_{1-10} алкилен- $NR_T R_{T'}$, необязательно замещенного C_{1-10} алкилен-циклоалкил- $NR_T R_{T'}$ и необязательно замещенного алкоксильного алкила; где R_T и $R_{T'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного алкила и необязательно замещенного C_{1-10} алкилен-гетероциклоалкила;

один из R_{10a} и R_{10b} выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_{1-10} алкила, необязательно замещенного, а другой из R_{10a} и R_{10b} выбран из группы, состоящей из $-CO_2H$, $-CO_2$ -необязательно замещенного алкила, $-CON(R_{z'}) (R_{z''})$, необязательно замещенного C_{1-10} алкилен- R_{101} , необязательно замещенного C_{2-10} алкинилен- R_{101} и необязательно замещенного C_{2-10} алкинилен- R_{101} ; где:

R_{101} выбран из группы, состоящей из H, $(C_{1-6}$ алкил)-S-, $(C_{1-6}$ алкил)-SO-, $(C_{1-6}$ алкил)-SO₂-, -OH, необязательно замещенного -O-(C_{1-6} алкил), $-NR_x R_{x'}$, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила; где:

$R_{z'}$ и $R_{z''}$, каждый независимо, представляют собой H или необязательно замещенный алкил;

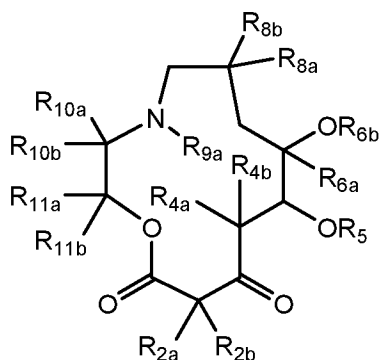
R_x и $R_{x'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного карбоцикла, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного алкилен-циклоалкила, необязательно замещенного алкилен-гетероциклоалкила, необязательно замещенного алкилен-арила, необязательно замещенного алкилен-гетероарила, $-C(=O)$ -алкила и $-C(=O)$ -алкилен- $N(R_{y'}) (R_{y''})$, где $R_{y'}$ и $R_{y''}$, каждый независимо, представляют собой H или необязательно замещенный алкил; или

R_x и $R_{x'}$ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, необязательно содержащее дополнительный

гетероатом выбранный из группы, состоящей из O, S, SO, SO₂, NR_y и N-C₁-C₁₀ алкила; и где каждый R_y независимо выбран из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного C₁₋₁₀ алкила; и

R_{11a} и R_{11b} каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного C₁₋₁₀ алкила.

[0013] В определенных вариантах реализации изобретения предложены соединения формулы I:



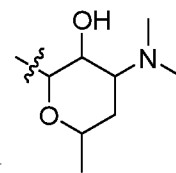
I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

один из R_{2a} и R_{2b} выбран из группы, состоящей из H, галогена, необязательно замещенного C₁₋₁₀ алкила, необязательно замещенного C₁₋₁₀ алкокси и необязательно замещенного C₁₋₁₀ алкенила, где C₁₋₁₀ алкил, C₁₋₁₀ алкокси и C₁₋₁₀ алкенил необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, арила, amino, алкила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероциклоалкила и гетероарила; а

другой из R_{2a} и R_{2b} выбран из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного C₁₋₁₀ алкила, необязательно замещенного C₁₋₁₀ алкокси и необязательно замещенного C₁₋₁₀ алкенила, где C₁₋₁₀ алкил, C₁₋₁₀ алкокси и C₁₋₁₀ алкенил необязательно замещены одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, арила, amino, алкила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероциклоалкила и гетероарила;

каждый из R_{4a} и R_{4b} независимо выбран из группы, состоящей из H и необязательно замещенного C₁₋₁₀ алкила;



R₅ выбран из группы, состоящей из H, кислородзащитной группы, и где « ~~~ » указывает на точку прикрепления;

R_{6a} представляет собой необязательно замещенный C₁₋₁₀ алкил;

R_{6b} представляет собой H, C_{1-10} алкил, C_{1-10} гидроксильный алкил, аллил, галогеналкил, арил, гетероалкил, гетероциклоалкил или гетероарил, любая из которых может быть необязательно замещена одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, арила, амина, гетероалкила, гетероалкинила, гетероциклоалкила и гетероарила;

R_{8a} и R_{8b} каждый независимо выбран из группы, состоящей из H и необязательно замещенного C_{1-10} алкила;

R_{9a} выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_{1-10} алкила, гидроксильного алкила и необязательно замещенного алкоксильного алкила;

один из R_{10a} и R_{10b} выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_{1-10} алкила, необязательно замещенного, а другой из R_{10a} и R_{10b} выбран из группы, состоящей из $-CO_2H$, $-CO_2$ -необязательно замещенного алкила, $-CON(R_{Z'}) (R_{Z''})$, необязательно замещенного C_{1-10} алкилен- R_{101} , необязательно замещенного C_{2-10} алкинилен- R_{101} и необязательно замещенного C_{2-10} алкинилен- R_{101} ; где:

R_{101} выбран из группы, состоящей из H, $(C_{1-6}$ алкил)-S-, $(C_{1-6}$ алкил)-SO-, $(C_{1-6}$ алкил)-SO₂-, -OH, необязательно замещенного -O- $(C_{1-6}$ алкил), $-NR_xR_{x'}$, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила; где:

$R_{Z'}$ и $R_{Z''}$, каждый независимо, представляют собой H или необязательно замещенный алкил;

R_x и $R_{x'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного алкилен-циклоалкила, необязательно замещенного алкилен-гетероциклоалкила, необязательно замещенного алкилен-арила, необязательно замещенного алкилен-гетероарила, $-C(=O)$ -алкила и $-C(=O)$ -алкилен- $N(R_{y'}) (R_{y''})$, где $R_{y'}$ и $R_{y''}$, каждый независимо, представляют собой H или необязательно замещенный алкил; или

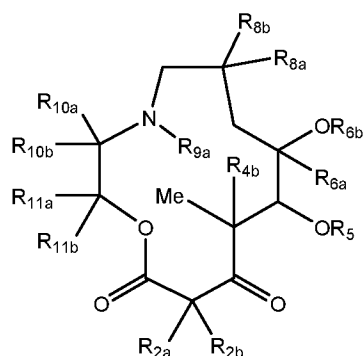
R_x и $R_{x'}$ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом выбранный из группы, состоящей из O, S, SO, SO₂, NR_y и N- C_{1-10} алкила; и где

каждый R_y независимо выбран из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного C_{1-10} алкила; и

R_{11a} и R_{11b} каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного C_{1-10} алкила.

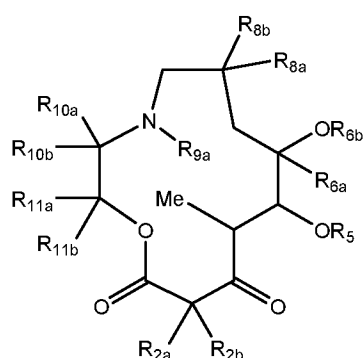
[0014] Один вариант реализации соединения формулы I представляет собой

соединение формулы IA:



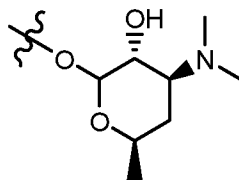
IA.

[0015] Другой вариант реализации соединения формулы I и IA представляет собой соединение формулы IB:



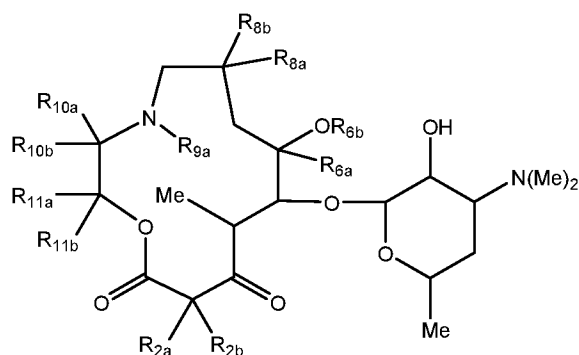
IB.

[0016] В определенных вариантах реализации соединения формулы I, IA и IB,



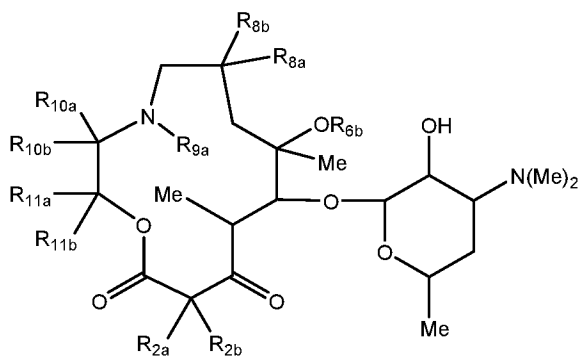
R₅ представляет собой

[0017] Другой вариант реализации соединения формулы I, IA и IB представляет собой соединение формулы IC:



IC.

[0018] Другой вариант реализации соединения формулы I, IA, IB и IC представляет собой соединение формулы ID:

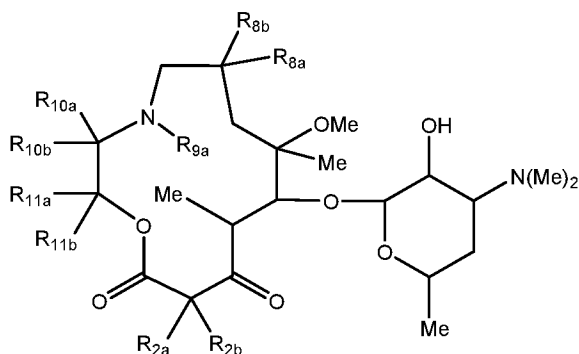


ID.

[0019] В другом варианте реализации соединения формулы I, IA, IB, IC и ID, R_{6b} выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного C₁-C₁₀ алкила, необязательно замещенного C₁-C₁₀ гидроксильного алкила и аллила.

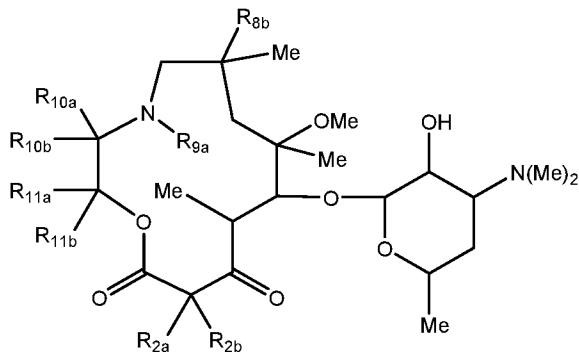
[0020] В другом варианте реализации соединения формулы I, IA, IB, IC и ID R_{6b} выбран из группы, состоящей из: метила, гидроксиметила, гидроксипропила, гидроксипентила, гидроксигексила, -CH₂CH(OH)CH₂OH и аллила.

[0021] Другой вариант реализации соединения формулы I, IA, IB, IC и ID представляет собой соединение формулы IE:



IE.

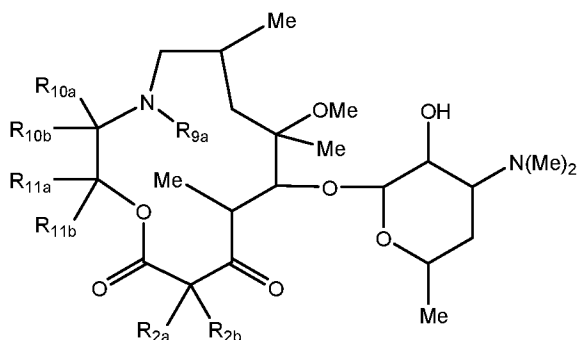
[0022] Другой вариант реализации соединения формулы I, IA, IB, IC, ID и IE представляет собой соединение формулы IF:



IF.

[0023] Другой вариант реализации соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE и IF

представляет собой соединение формулы IG:



IG.

[0024] В другом варианте реализации соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF или IG, R_{9a} представляет собой -H или необязательно замещенный C_{1-4} алкил.

[0025] В другом варианте реализации соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF или IG R_{9a} представляет собой -H, метил, этил, пропил, изопропил, бутил или изобутил. В другом варианте реализации соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF и IG R_{9a} представляет собой -H или метил.

[0026] В другом варианте реализации соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF или IG R_{11a} и R_{11b} представляют собой -H.

[0027] В другом варианте реализации соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF или IG, один из R_{11a} и R_{11b} представляет собой -H, а другой представляет собой необязательно замещенный C_{1-10} алкил.

[0028] В другом варианте реализации соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF или IG один из R_{11a} и R_{11b} представляет собой -H, а другой представляет собой метил.

[0029] В другом варианте реализации соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF или IG, R_{11a} и R_{11b} , каждый независимо, представляют собой необязательно замещенный C_{1-10} алкил.

[0030] В другом варианте реализации соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF или IG R_{11a} и R_{11b} , каждый, представляют собой метил.

[0031] В другом варианте реализации соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF или IG один из R_{2a} и R_{2b} представляет собой необязательно замещенный C_{1-10} алкил.

[0032] В другом варианте реализации соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF или IG один из R_{2a} и R_{2b} представляет собой необязательно замещенный аминокл.

[0033] В другом варианте реализации соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF или IG один из R_{2a} и R_{2b} представляет собой необязательно замещенный C_{1-10} алкил, а другой из R_{2a} и R_{2b} представляет собой H.

[0034] В другом варианте реализации соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF или IG оба из R_{2a} и R_{2b} представляют собой необязательно замещенный C_{1-10} алкил.

[0035] В другом варианте реализации соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF или IG один из R_{2a} и R_{2b} представляет собой метил.

[0036] В другом варианте реализации соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF или IG один из R_{2a} и R_{2b} представляет собой метил, а другой из R_{2a} и R_{2b} представляет собой H.

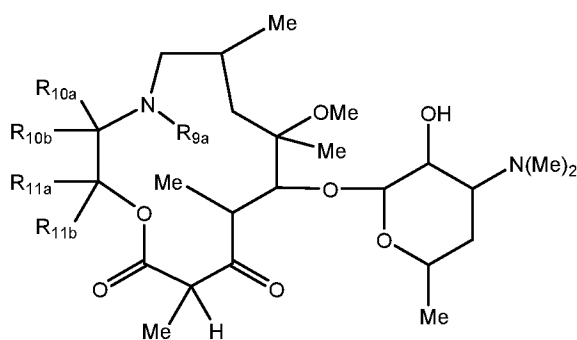
[0037] В другом варианте реализации соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF или IG оба из R_{2a} и R_{2b} представляют метил.

[0038] В другом варианте реализации соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF или IG один из R_{2a} и R_{2b} представляет собой метил, а другой представляет собой галоген. В дополнительном варианте реализации изобретения галоген выбран из группы, состоящей из F и Cl.

[0039] В другом варианте реализации соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF или IG один из R_{2a} и R_{2b} представляет собой метил, а другой представляет собой необязательно замещенный C_{1-10} алкил.

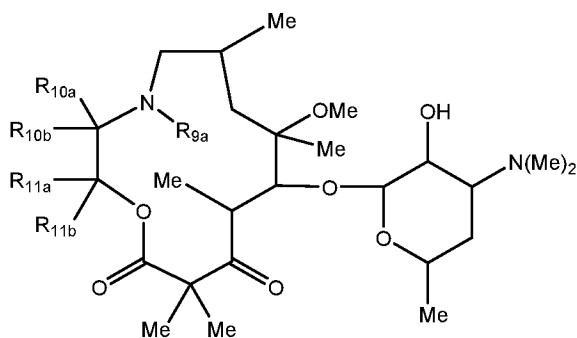
[0040] В другом варианте реализации соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF или IG один из R_{2a} и R_{2b} представляет собой метил, а другой выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_{1-10} алкила, необязательно замещенного C_{1-10} алкокси и необязательно замещенного C_{1-10} алкенила, причем C_{1-10} алкил, C_{1-10} алкокси и C_{1-10} алкенил необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, арила и гетероарила.

[0041] Другой вариант реализации соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF или IG представляет собой соединение формулы IG-1.



IG-1

[0042] Другой вариант реализации соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF или IG представляет собой соединение формулы IH-1.



II.

[0043] В другом варианте реализации соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IG-1 или II R_{9a} представляет собой -H, метил, этил, пропил, изопропил, бутил или изобутил. В другом варианте реализации соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF и IG R_{9a} представляет собой -H или метил.

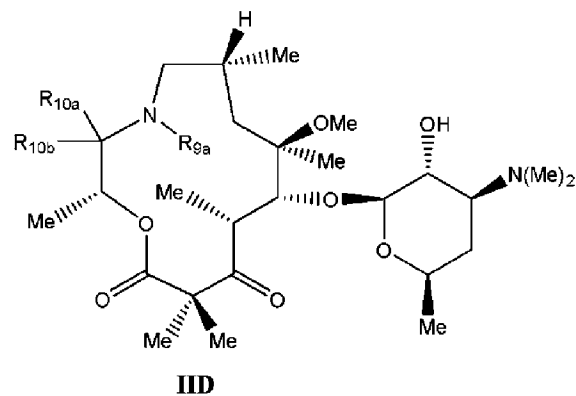
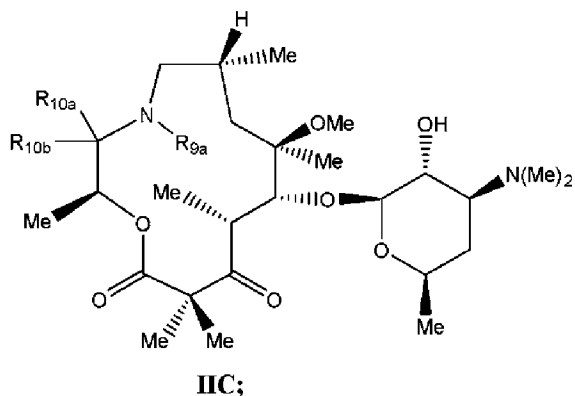
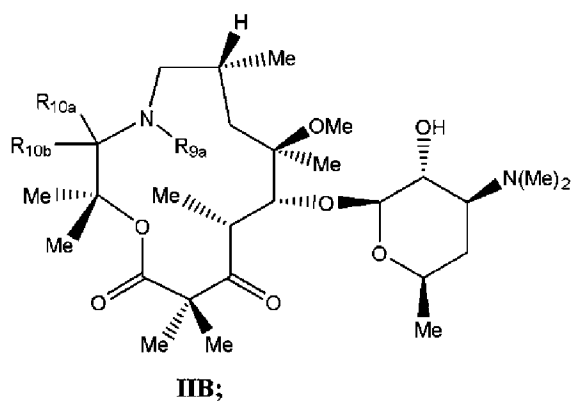
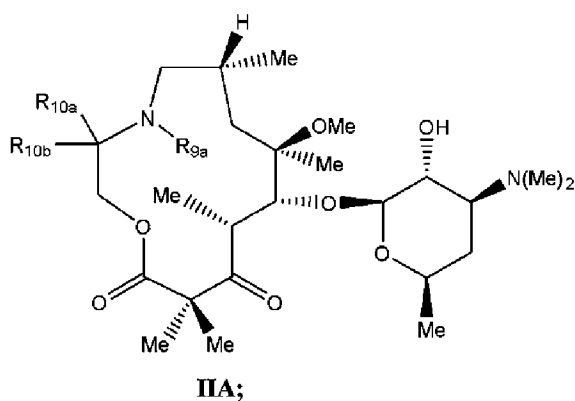
[0044] В другом варианте реализации соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IG-1 или II один из R_{10a} и R_{10b} представляет собой H или необязательно замещенный C_{1-10} алкил.

[0045] В другом варианте реализации соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IG-1 или II один из R_{10a} и R_{10b} представляет собой H.

[0046] В другом варианте реализации соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IG-1 или II один из R_{10a} и R_{10b} представляет собой необязательно замещенный C_{1-10} алкил.

[0047] В другом варианте реализации соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IG-1 или II один из R_{10a} и R_{10b} представляет собой метил.

[0048] Другой вариант реализации соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG или II представляет собой соединение формулы IIA, IIB, IIC или IID:



где один из R_{10a} и R_{10b} выбран из группы, состоящей из H и необязательно замещенного C_{1-10} алкила; и

другой из R_{10a} и R_{10b} выбран из группы, состоящей из $-CO_2H$ и $-CO_2$ -алкила, необязательно замещенного C_{1-10} алкилен- R_{101} , C_{2-10} алкенилен- R_{101} и C_{2-10} алкинилен- R_{101} ; где

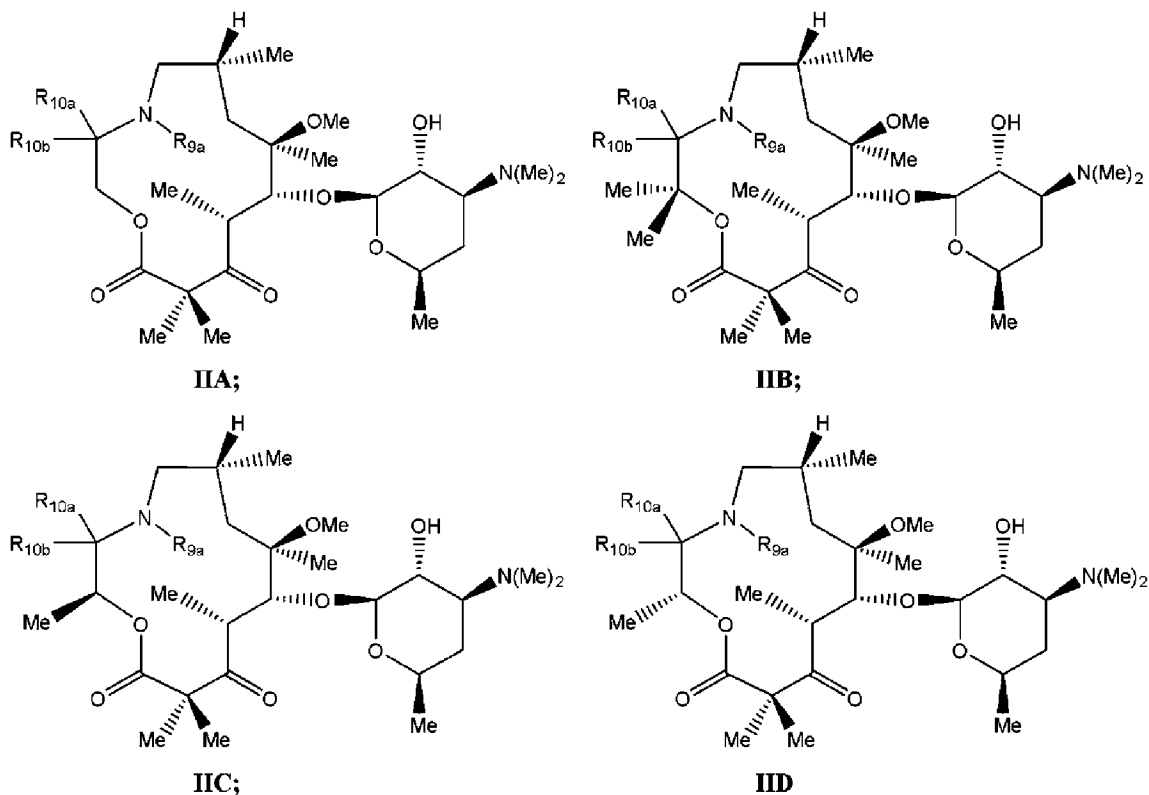
R_{101} выбран из группы, содержащей H, $(C_{1-6}$ алкил)-S-, $(C_{1-6}$ алкил)-SO-, $(C_{1-6}$ алкил)-SO₂- -OH, -O-алкил, -NR_xR_x', необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил и необязательно замещенный гетероарил;

R_x и $R_{x'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного алкилен-циклоалкила, необязательно замещенного алкилен-гетероциклоалкила, необязательно замещенного алкилен-арила, необязательно замещенного алкилен-гетероарила, -C(=O)-алкила и -C(=O)-алкилен-N(R_y ')(R_y''); или

R_x и $R_{x'}$ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом выбранный из группы, состоящей из O, S, SO, SO₂, NR_y и N- C_{1-10} алкила; и где

каждый R_y независимо выбран из группы, состоящей из H и необязательно замещенного C_{1-10} алкила.

[0049] Другой вариант реализации соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG или IH представляет собой соединение формулы IIА, IIВ, IIС или IID:



где один из R_{10a} и R_{10b} выбран из группы, состоящей из H и необязательно замещенного C_{1-10} алкила; и

другой из R_{10a} и R_{10b} выбран из группы, состоящей из $-CO_2H$ и $-CO_2$ -алкила, необязательно замещенного C_{1-10} алкилен- R_{101} , C_{2-10} алкенилен- R_{101} и C_{2-10} алкинилен- R_{101} ; где

R_{101} выбран из группы, содержащей H, $(C_{1-6}$ алкил)-S-, $(C_{1-6}$ алкил)-SO-, $(C_{1-6}$ алкил)-SO₂- -OH, -O-алкил, -NR_xR_{x'}, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил и необязательно замещенный гетероарил;

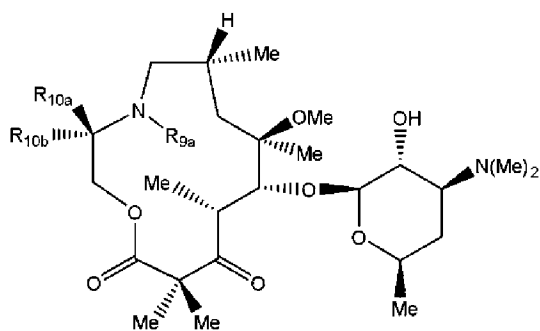
R_x и $R_{x'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного алкилен-циклоалкила, необязательно замещенного алкилен-гетероциклоалкила, необязательно замещенного алкилен-арила, необязательно замещенного алкилен-гетероарила, $-C(=O)$ -алкила и $-C(=O)$ -алкилен-N($R_{y'}$)($R_{y''}$); или

R_x и $R_{x'}$ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом выбранный из группы, состоящей из O, S, SO, SO₂, NR_y и N-C₁-C₁₀ алкила; и где

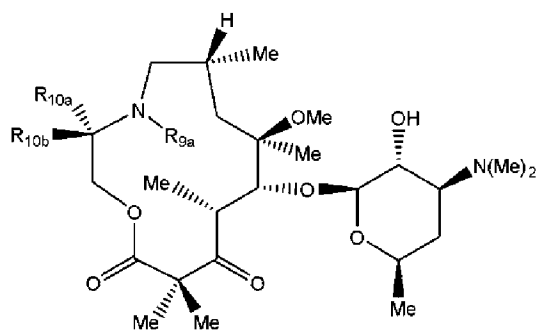
каждый R_y независимо выбран из группы, состоящей из H и необязательно замещенного C₁₋₁₀ алкила.

[0050] В одном варианте реализации соединения формулы ПА, ПВ, ПС и ПД, R_{9a} представляет собой -H, метил, этил, пропил, изопропил, бутил или изобутил. В другом варианте реализации соединения формулы ПА, ПВ, ПС и ПД R_{9a} представляет собой -H или метил.

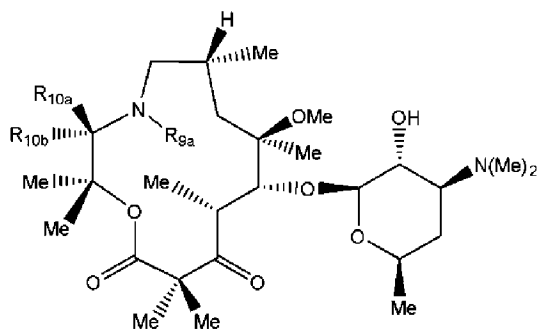
[0051] Другой вариант реализации соединения формулы ПА, ПВ, ПС и ПД представляет собой соединение формулы ПА-1, ПА-2, ПВ-1, ПВ-2, ПС-1, ПС-2, ПД-1 или ПД-2:



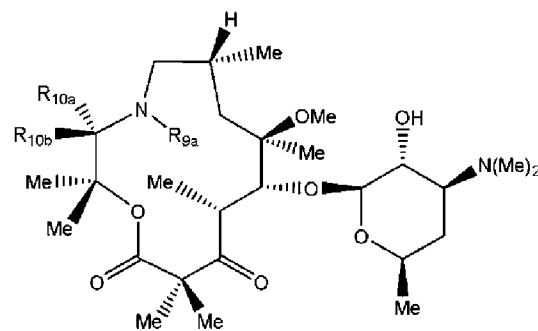
IIА-1;



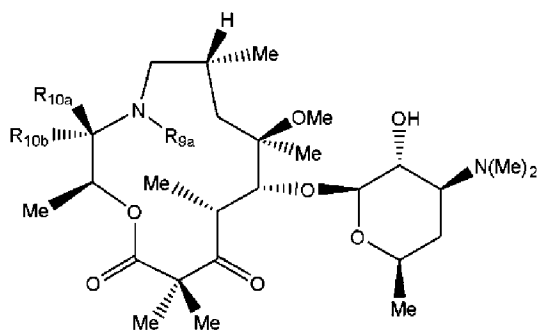
IIА-2;



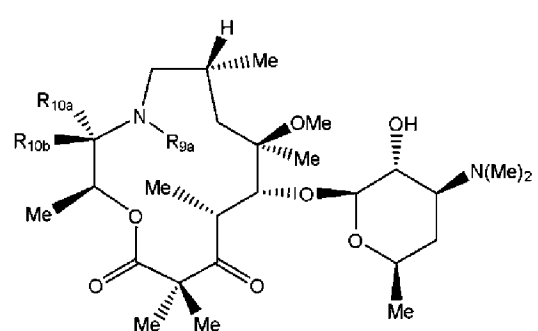
IIВ-1;



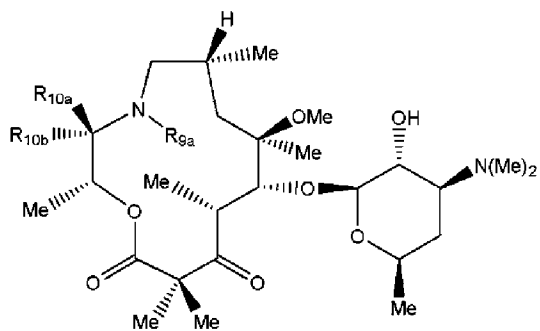
IIВ-2;



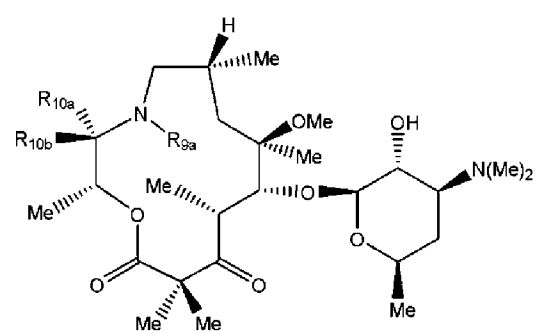
IIС-1;



IIС-2;



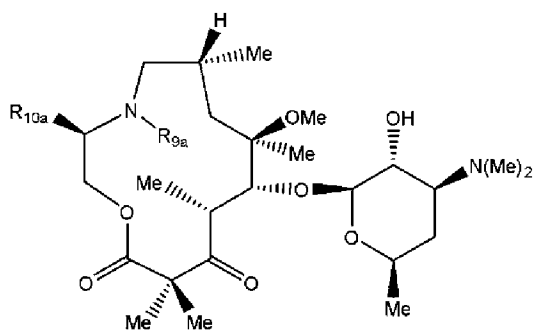
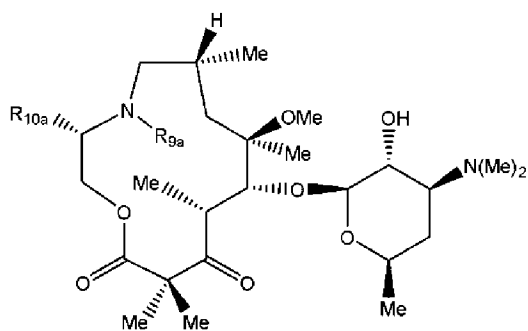
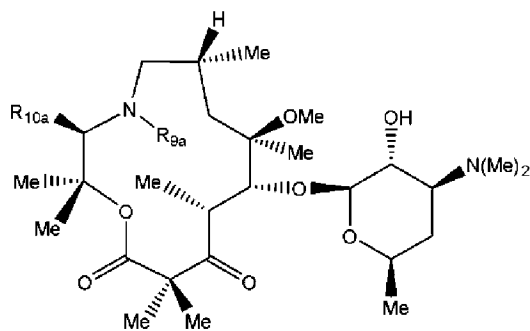
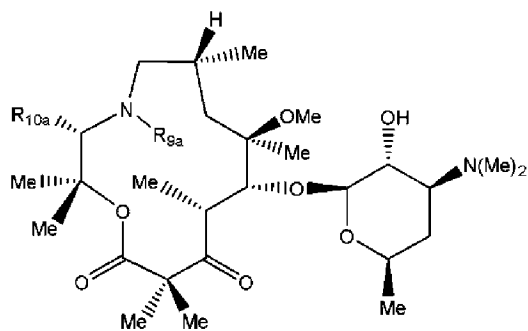
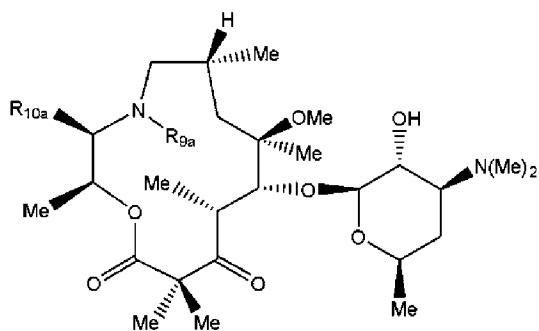
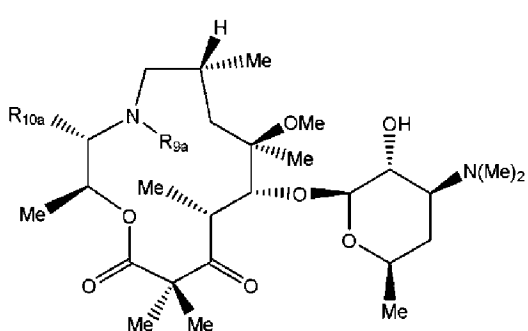
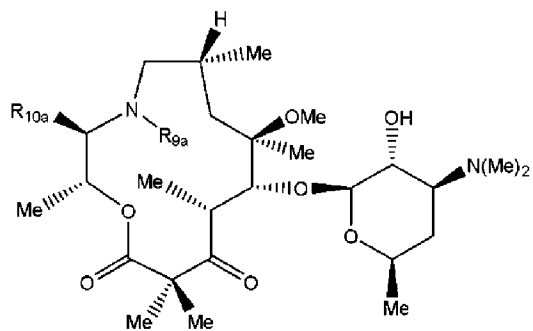
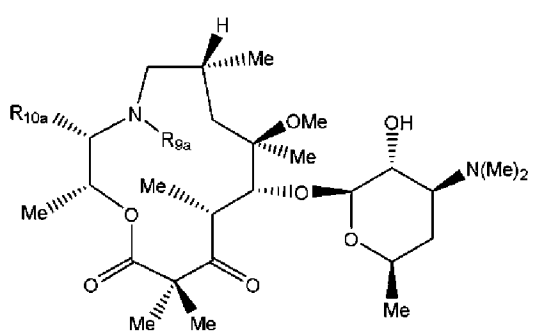
IID-1;



IID-2.

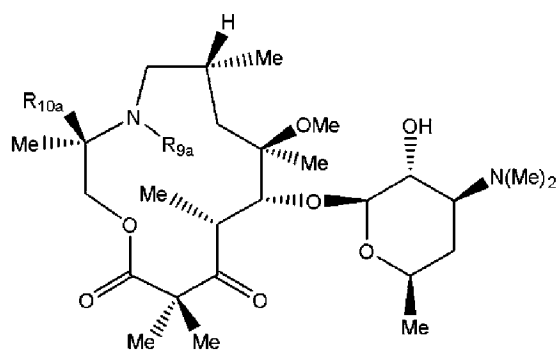
[0052] В одном из вариантов реализации соединения формулы IIА-1, IIА-2, IIВ-1, IIВ-2, IIС-1, IIС-2, IID-1, или IID-2 R_{9a} представляет собой -H, метил, этил, пропил, изопропил, бутил или изобутил. В другом варианте реализации соединения формулы IIА-1, IIА-2, IIВ-1, IIВ-2, IIС-1, IIС-2, IID-1, или IID-2 R_{9a} представляет собой -H или метил.

[0053] Другой вариант реализации соединения формулы IIА, IIВ, IIС и IID представляет собой соединение формулы IIА-1а, IIА-2а, IIВ-1а, IIВ-2а, IIС-1а, IIС-2а, IID-1а или IID-2а:

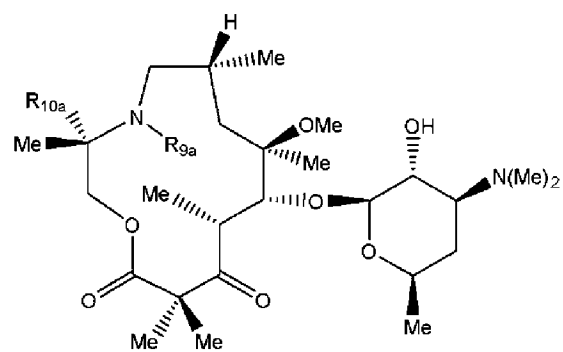
**II A-1a;****II A-2a;****II B-1a;****II B-2a;****II C-1a;****II C-2a;****II D-1a;****II D-2a.**

[0054] В одном из вариантов реализации соединения формулы II A-1a, II A-2a, II B-1a, II B-2a, II C-1a, II C-2a, II D-1a или II D-2a, R_{9a} представляет собой -H, метил, этил, пропил, изопропил, бутил или изобутил. В другом варианте реализации соединения формулы II A-1a, II A-2a, II B-1a, II B-2a, II C-1a, II C-2a, II D-1a или II D-2a R_{9a} представляет собой -H или метил.

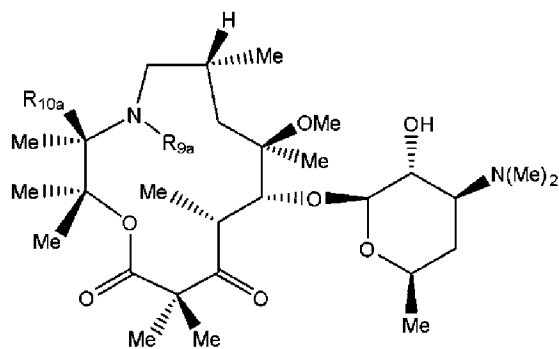
[0055] Другой вариант реализации соединения формулы II A, II B, II C и II D представляет собой соединение формулы II A-1b, II A-2b, II B-1b, II B-2b, II C-1b, II C-2b, II D-



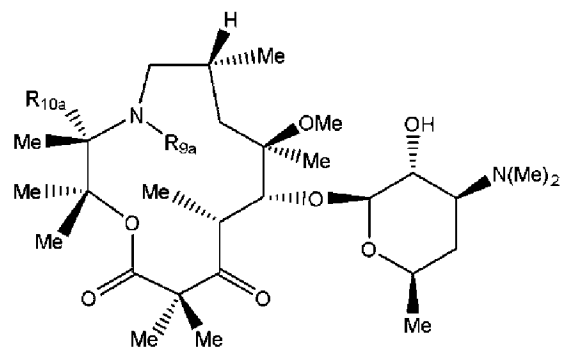
IIА-1b;



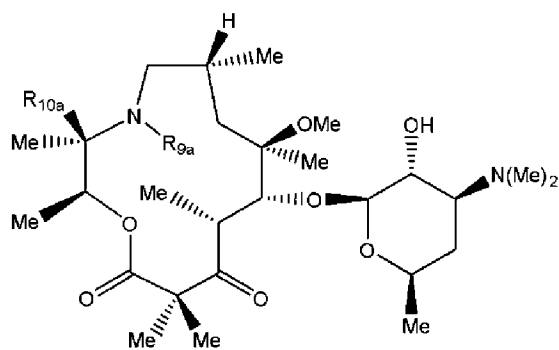
IА-2b;



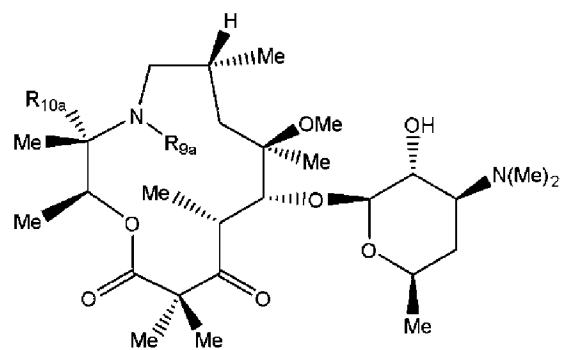
IIВ-1b;



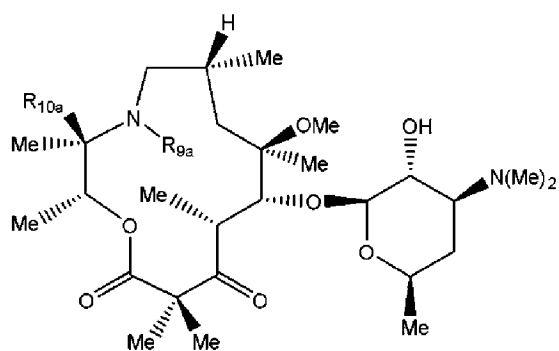
IIВ-2b;



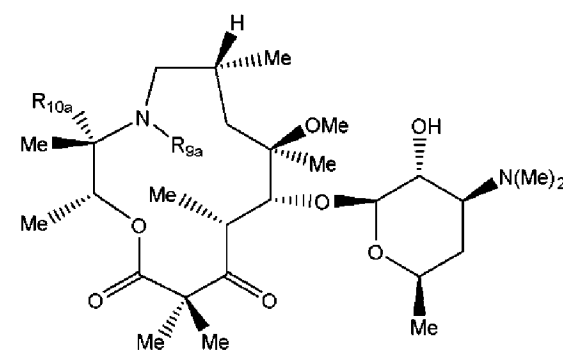
IIС-1b;



IIС-2b;



IID-1b;



IID-2b;

[0056] В одном из вариантов реализации соединения формулы IIА-1b, IIА-2b, IIВ-1b, IIВ-2b, IIС-1b, IIС-2b, IID-1b или IID-2b R_{9a} представляет собой -H, метил, этил, пропил, изопропил, бутил или изобутил. В другом варианте реализации соединения формулы IIА-1b, IIА-2b, IIВ-1b, IIВ-2b, IIС-1b, IIС-2b, IID-1b или IID-2b, R_{9a} представляет собой -H или метил.

[0057] В одном из вариантов реализации соединения формулы ПА, ПВ, ПС, ПД, ПА-1а, ПА-2а, ПВ-1а, ПВ-2а, ПС-1а, ПС-2а, ПД-1а, ПД-2а, ПА-1b, ПА-2b, ПВ-1b, ПВ-2b, ПС-1b, ПС-2b, ПД-1b или ПД-2b:

R_{10a} представляет собой $-C_1-C_{10}$ алкилен- R_{101a} ;

R_{101a} выбран из группы, состоящей из $-H$, $(C_{1-6}$ алкил)- $S-$, $(C_{1-6}$ алкил)- $SO-$, $(C_{1-6}$ алкил)- SO_2- , $-OH$, $-O$ -алкила, $(C_{1-6}$ алкил)- $S-$, $(C_{1-6}$ алкил)- $SO-$, $(C_{1-6}$ алкил)- SO_2- , $-NR_xR_{x'}$, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила; где R_x и $R_{x'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из H , необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного алкилен-циклоалкила, необязательно замещенного алкилен-гетероциклоалкила, необязательно замещенного алкилен-гетероциклоалкила, необязательно замещенного алкилен-арила, необязательно замещенного алкилен-гетероарила, $-C(=O)$ -алкила и $-C(=O)$ -алкилен- $N(R_y)(R_{y'})$; или R_x и $R_{x'}$ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом выбранный из группы, состоящей из O , S , SO , SO_2 , NR_y и $N-C_1-C_{10}$ алкил; и причем каждый R_y независимо выбран из группы, состоящей из $-H$ и необязательно замещенного C_{1-10} алкила.

[0058] В другом варианте реализации изобретения:

R_{10a} представляет собой необязательно замещенный C_3 алкилен- R_{101a} ;

R_{101a} выбран из группы, состоящей из $-H$, $-OH$, $-O$ -алкил, $(C_{1-6}$ алкил)- $S-$, $(C_{1-6}$ алкил)- $SO-$, $(C_{1-6}$ алкил)- SO_2- , $-NR_xR_{x'}$, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила; где R_x и $R_{x'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из H , необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного алкиленциклоалкила, необязательно замещенного алкилен-гетероциклоалкила, необязательно замещенного алкилен-арила, необязательно замещенного алкилен-гетероарила, $-C(=O)$ -алкила и $-C(=O)$ -алкилен- $N(R_y)(R_{y'})$; или R_x и $R_{x'}$ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом выбранный из группы, состоящей из O , S , SO , SO_2 , NR_y и $N-$

C_1 - C_{10} алкил; и причем каждый R_y независимо выбран из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного C_{1-10} алкила.

[0059] В другом варианте реализации изобретения:

R_{10a} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного R_{101a} - $CH_2CH_2CH_2$ -, R_{101a} - $CH_2CH_2CH(OH)$ - и R_{101a} - $CH_2CH_2CH(OMe)$ -; и

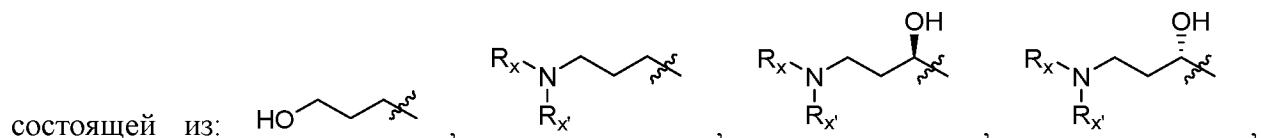
R_{101a} выбран из группы, состоящей из H, -OH, -O-необязательно замещенного алкила, -N(Me)(Et), -N(Me)₂, -N(Me)(t-Bu), -N(Me)(iPr), -NH(Me), -NH(iPr), -N(Et)₂, -N(Me)(циклопропила), -NH(циклопропила), -N(Me)(циклобутила), -NH(циклобутила), -N(Me)(циклопентила), -NH(циклопентила), -N(Me)(циклогексила), -NH(циклогексила), необязательно замещенного азиридила, необязательно замещенного азетидина, необязательно замещенного пирролидина, необязательно замещенного пиперидина, необязательно замещенного пиперазина, необязательно замещенного морфолина, необязательно замещенного пиперазинил-2-она, необязательно замещенного тетрагидроизохинолина, необязательно замещенного индолина и необязательно замещенного изоиндолина.

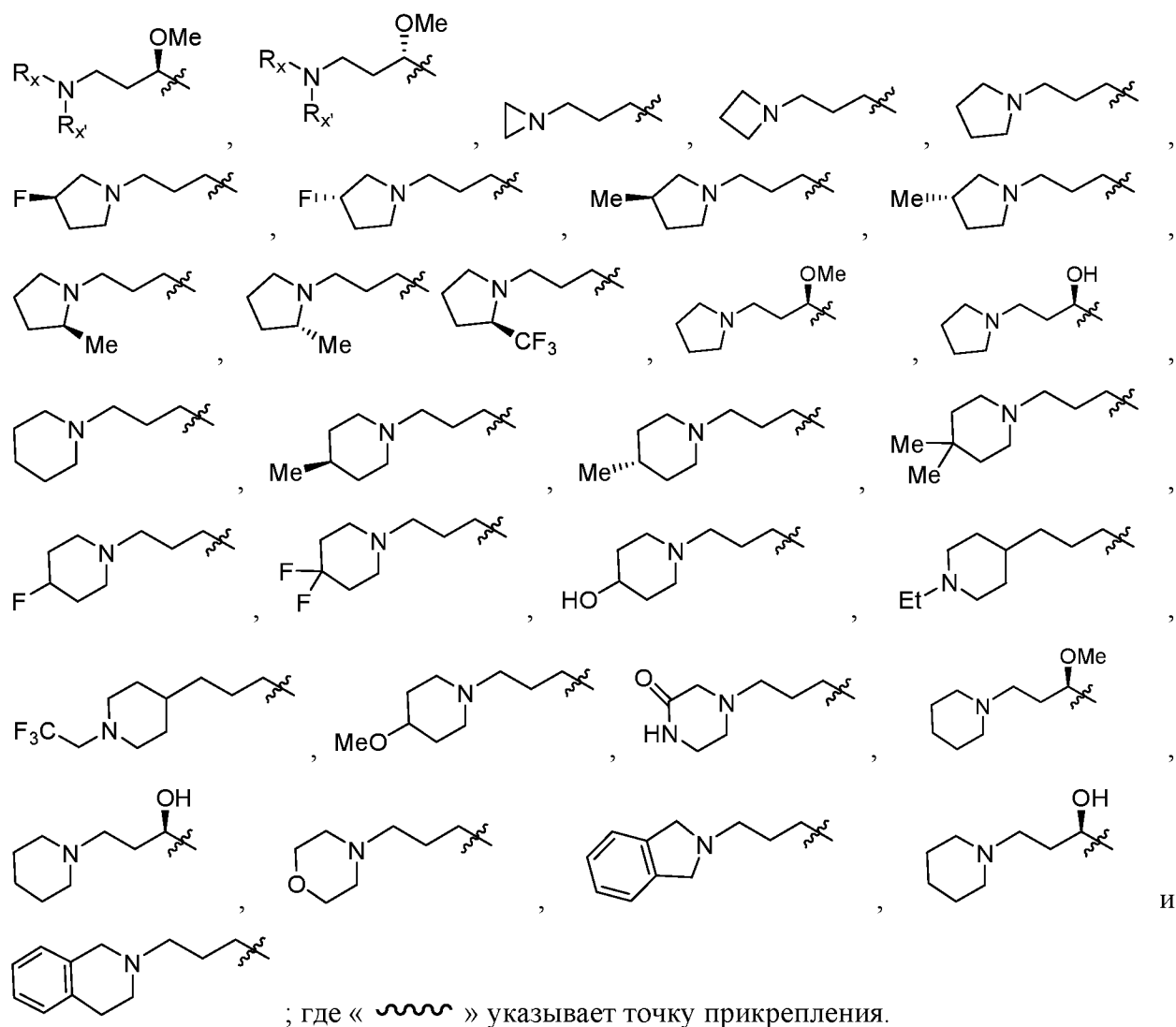
[0060] В другом варианте реализации изобретения:

R_{10a} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного R_{101a} - $CH_2CH_2CH_2$ -, R_{101a} - $CH_2CH_2CH(OH)$ - и R_{101a} - $CH_2CH_2CH(OMe)$ -; и

R_{101a} представляет собой $NR_xR_{x'}$, где один из R_x и $R_{x'}$ представляет собой H, метил или этил, а другой из R_x и $R_{x'}$ представляет собой H, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, неопентил или $-CH_2C(CH_3)_3$. В другом варианте реализации изобретения один из R_x и $R_{x'}$ представляет собой H, метил или этил, а другой из R_x и $R_{x'}$ представляет собой $-C(=O)-CH_2-N(R_y)(R_{y'})$, где R_y и $R_{y'}$, каждый независимо, представляют собой H или метил. В другом варианте реализации изобретения один из R_x и $R_{x'}$ представляет собой H, метил или этил, а другой из R_x и $R_{x'}$ представляет собой $-C(=O)-CH_2-N(R_y)(R_{y'})$, где один из R_y и $R_{y'}$ представляет собой H или метил, а другой из R_y и $R_{y'}$ представляет собой H, метил, циклопропил или $-CH_2$ -циклопропил. В дополнительном варианте реализации изобретения $NR_xR_{x'}$ выбран из группы, состоящей из -N(Me)(Et), -N(Me)₂, -N(Me)(t-Bu), -N(Me)(iPr), -NH(Me), -NH(iPr), -N(Et)₂, -N(Me)(циклопропила), -NH(циклопропила), -N(Me)(циклобутила), -NH(циклобутила), -N(Me)(циклопентила), -NH(циклопентила), -N(Me)(циклогексила) и -NH(циклогексила).

[0061] В дополнительном варианте реализации изобретения R_{10a} выбран из группы,





[0062] В другом варианте реализации соединения формулы IА, IВ, IС или IД:

R_{10a} представляет собой optionally замещенный $-C_2$ алкилен- R_{101a1} ;

R_{101a1} выбран из группы, состоящей из H, $(C_{1-6}$ алкил)-S-, $(C_{1-6}$ алкил)-SO-, $(C_{1-6}$ алкил)-SO₂-, -OH, -O-необязательно замещенного алкила, -NR_xR_{x'}, optionally замещенного циклоалкила, optionally замещенного гетероциклоалкила, optionally замещенного арила и optionally замещенного гетероарила; где R_x и R_{x'} каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H, optionally замещенного алкила, optionally замещенного карбоциклила, optionally замещенного гетероциклоалкила, optionally замещенного арила, optionally замещенного гетероарила, optionally замещенного алкилен-циклоалкила, optionally замещенного алкилен-гетероциклоалкила, optionally замещенного алкилен-арила, optionally замещенного алкилен-гетероарила, -C(=O)-алкила и -C(=O)-алкилен-N(R_{y'})(R_{y''}); или R_x и R_{x'} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют optionally замещенное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, optionally содержащее дополнительный гетероатом выбранный из группы, состоящей из O, S, SO, SO₂, NR_y и N-

C_1 - C_{10} алкил; и причем каждый R_y независимо выбран из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного C_{1-10} алкила.

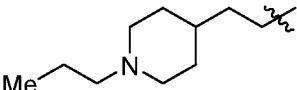
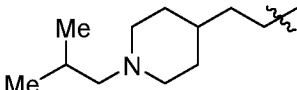
[0063] В другом варианте реализации изобретения R_{10a} представляет собой необязательно замещенный R_{101a1} - CH_2CH_2 -.

[0064] В дополнительном варианте реализации изобретения R_{101a1} представляет собой -S(Me), -SO(Me) или -SO₂(Me).

[0065] В другом варианте реализации изобретения R_{10a} представляет собой MeSCH₂CH₂-, MeSOCH₂CH₂- или MeSO₂CH₂CH₂-.

[0066] В дополнительном варианте реализации изобретения R_{101a1} представляет собой необязательно замещенный гетероциклоалкил.

[0067] В другом варианте реализации изобретения R_{10a} выбран из группы, состоящей

из:  и , где «  » указывает точку прикрепления.

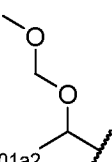
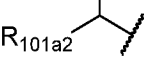
[0068] В другом варианте реализации соединения формулы IIA, IIB, IIC и IID:

R_{10a} представляет собой необязательно замещенный C_1 алкилен- R_{101a2} ;

R_{101a2} выбран из группы, состоящей из -H, -OH, -O-алкила, -NR_xR_{x'}, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила; где R_x и R_{x'} каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного алкилен-циклоалкила, необязательно замещенного алкилен-гетероциклоалкила, необязательно замещенного алкилен-арила, необязательно замещенного гетероарила, -C(=O)-алкила и -C(=O)-алкилен-N(R_y')(R_y''); или R_x и R_{x'} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом выбранный из группы, состоящей из O, S, SO, SO₂, NR_y и N- C_1 - C_{10} алкил; и причем каждый R_y независимо выбран из группы, состоящей из H и необязательно замещенного C_{1-10} алкила.

[0069] В другом варианте реализации изобретения:

R_{10a} представляет собой необязательно замещенный R_{101a2} -CH₂-, R_{101a2} -CH(OH)-,


 $R_{101a2}-CH(OMe)-$, $R_{101a2}-$ , или $R_{101a2}-C(=O)-$, где «  » указывает точку прикрепления; и

R_{101a2} выбран из группы, состоящей из -H, -OH, -O-алкила, $-NR_xR_{x'}$, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила; где R_x и $R_{x'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного алкилен-циклоалкила, необязательно замещенного алкилен-гетероциклоалкила, необязательно замещенного алкилен-гетероциклоалкила, необязательно замещенного алкилен-арила, необязательно замещенного гетероарила, $-C(=O)$ -алкила и $-C(=O)$ -алкилен- $N(R_y)(R_{y'})$; или R_x и $R_{x'}$ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом выбранный из группы, состоящей из O, S, SO, SO₂, NR_y и N-C₁-C₁₀ алкил; и причем каждый R_y независимо выбран из группы, состоящей из H и необязательно замещенного C₁₋₁₀ алкила.

[0070] В другом варианте реализации изобретения:

R_{10a} представляет собой $R_{101a2}-CH_2-$; и

R_{101a2} представляет собой $NR_xR_{x'}$, где R_x и $R_{x'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенной алкильной, необязательно замещенной циклоалкильной, необязательно замещенной гетероциклоалкильной, необязательно замещенной арильной, необязательно замещенной гетероарильной, необязательно замещенной алкилен-циклоалкильной, необязательно замещенной алкилен-гетероциклоалкильной, необязательно замещенной алкилен-арильной и необязательно замещенной алкилен-гетероарильной группы и $-C(=O)$ -алкилен- $N(R_y)(R_{y'})$.

[0071] В дополнительном варианте реализации изобретения:

R_{10a} представляет собой необязательно замещенный $R_{101a2}-CH_2-$; и

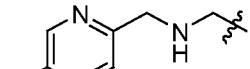
R_{101a2} выбран из группы, состоящей из $-NHR_z$ и $-NMeR_z$, где:

R_z представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный $-CH_2$ -циклоалкил, необязательно замещенный $-CH_2$ -гетероциклоалкил, необязательно замещенный $-CH_2$ -арил, необязательно замещенный $-CH_2$ -гетероарил, $-(C=O)$ -циклоалкил или $-(C=O)$ -алкилен- $NR_z'R_{z''}$; где R_z' и R_z'' , каждый независимо, представляют собой H или алкил; или

R_z представляет собой -необязательно замещенный алкилен- R_{101a2} , где R_{101a2} представляет собой optionally замещенный гетероарил.

[0072] В дополнительном варианте реализации изобретения R_{101a2} -CH₂- представляет собой -(CH₂)₆-гетероарил. В другом варианте реализации изобретения R_{101c} -CH₂- представляет собой -(CH₂)₆-триазилил.

[0073] В дополнительном варианте реализации изобретения R_{101a2} -CH₂- представляет собой -CH₂NHMe, -CH₂N(Me)₂, -CH₂N(Me)(циклопропил), -

CH₂NH(оксетанил), -CH₂NHCH₂(циклопропил), или - , где « ~ » указывает точку прикрепления,

[0074] В дополнительном варианте реализации изобретения:

R_{10a} представляет собой optionally замещенный R_{101a2} -CH₂-; и

R_{101a2} представляет собой -(C=O)-циклоалкил или -(C=O)-алкилен-NR_Z'R_Z'', где R_Z' и R_Z'', каждый независимо, представляют собой H или алкил.

[0075] В дополнительном варианте реализации изобретения:

R_{10a} представляет собой optionally замещенный R_{101a2} -CH₂-; и

R_{101a2} представляет собой -(C=O)-CH₂-NR_Z'R_Z'', где R_Z' и R_Z'', каждый независимо, представляют собой H или алкил.

[0076] В дополнительном варианте реализации изобретения:

R_{10a} представляет собой optionally замещенный R_{101a2} -CH₂-; и

R_{101a2} представляет собой -(C=O)-CH₂-NH₂, -(C=O)-CH₂-NHMe или -(C=O)-CH₂-N(Me)₂.

[0077] В другом варианте реализации изобретения:

R_{10a} представляет собой R_{101a2} -CH₂-; и

R_{101a2} выбран из группы, состоящей из optionally замещенного циклоалкила, optionally замещенного гетероциклоалкила, optionally замещенного арила и optionally замещенного гетероарила.

[0078] В другом варианте реализации изобретения:

R_{10a} представляет собой R_{101a2} -CH₂-; и

R_{101a2} выбран из группы, состоящей из optionally замещенного циклобутила, optionally замещенного азетинила, optionally замещенного пирролидинила, optionally замещенного пиперидинила, optionally замещенного пиперазинила, optionally замещенного морфолинила и optionally замещенного триазиолила.

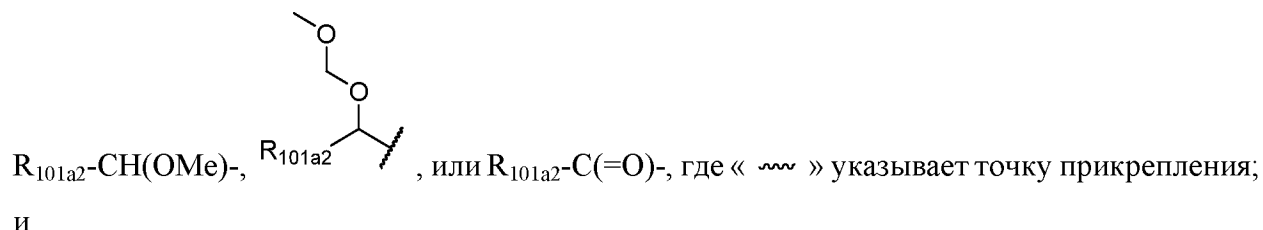
[0079] В другом варианте реализации изобретения:

R_{10a} представляет собой R_{101a2} -CH₂-; и

R_{101a2} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного циклобутила, необязательно замещенного азетинила, необязательно замещенного пирролидинила, необязательно замещенного пиперидинила, необязательно замещенного пиперазинила, необязательно замещенного морфолинила и необязательно замещенного триазиолила.

[0080] В другом варианте реализации изобретения:

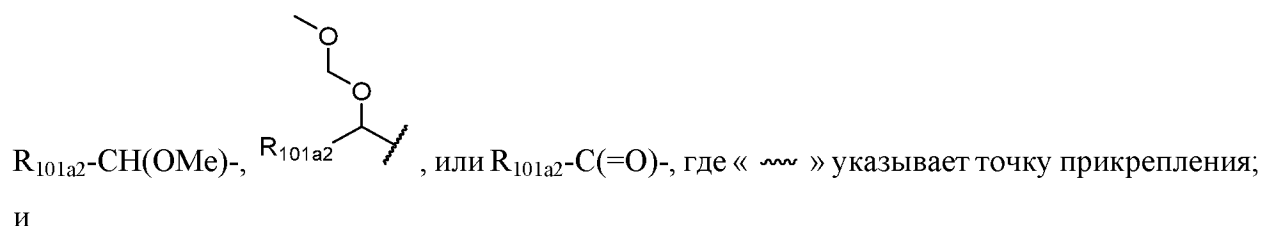
R_{101a} представляет собой необязательно замещенный R_{101a2} -CH₂-, R_{101a2} -CH(OH)-,

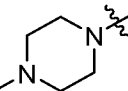


$R_{101a2'}$ представляет собой необязательно замещенный пиперидинил или необязательно замещенный пиперазинил.

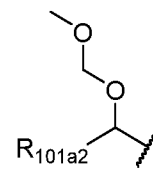
[0081] В другом варианте реализации изобретения:

R_{101a} представляет собой необязательно замещенный R_{101a2} -CH₂-, R_{101a2} -CH(OH)-,



необязательно замещенный , где $R_{101a2'}$ представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, -C(=O)-H, -C(=O)-необязательно замещенный циклоалкил, -C(=O)-необязательно замещенного алкилен- $R_{101a2''}$, или необязательно замещенный алкилен- $R_{101a2''}$, где $R_{101a2''}$ выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного алкенила, и где « ~~~ » указывает точку прикрепления.

[0082] В другом варианте реализации изобретения:



Chemical structure of a piperidine ring. The nitrogen atom is substituted with $R_{101a2'}$. A wavy line is attached to the 4-position of the piperidine ring.

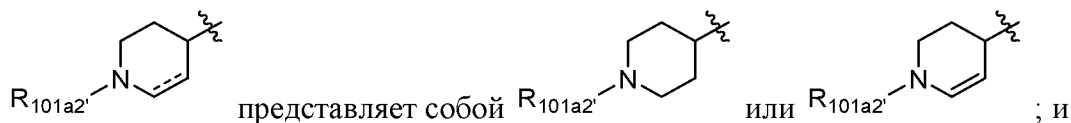
*C1CCN(R10132')CC1*C1CCN(R10132')CC1R10132'-N1C=CC2CCCCC12*C1=CC=CC=C1N(C1)C2=CC=CC=C2*C1CCN(R101a2')CC1R101a2'-N1C=CC(C1)C2

Chemical structure of a piperidine ring with a wavy bond at the 4-position and an $R_{101a2'}$ substituent at the nitrogen.

R10132'-N1CCCCC1CC(C)=CC(C)CC

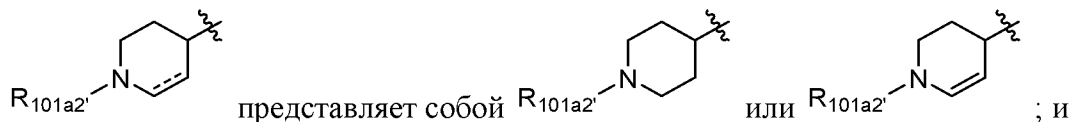
прикрепления.

[0086] В другом варианте реализации изобретения:



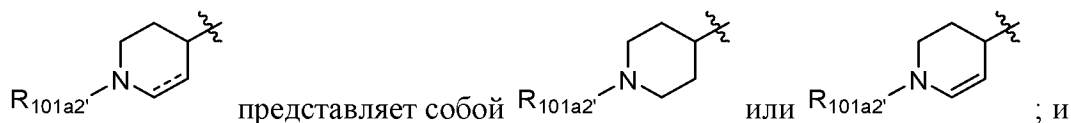
$R_{101a2'}$ выбран из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, цикlopентила и циклогексила, где « ~ » указывает точку прикрепления

[0087] В другом варианте реализации изобретения:



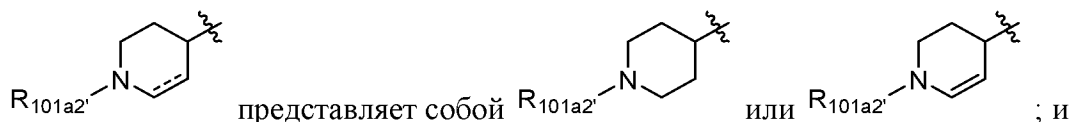
$R_{101a2'}$ представляет собой необязательно замещенный алкилен-циклоалкил. В дополнительном варианте реализации изобретения R_{101a} представляет собой необязательно замещенный $-CH_2$ -циклоалкил. В дополнительном варианте реализации изобретения R_{101a} представляет собой необязательно замещенный $-CH_2$ -циклопропил, необязательно замещенный $-CH_2$ -циклобутил, необязательно замещенный $-CH_2$ -циклопентил и необязательно замещенный $-CH_2$ -циклогексил, где « ~ » указывает точку прикрепления.

[0088] В другом варианте реализации изобретения:



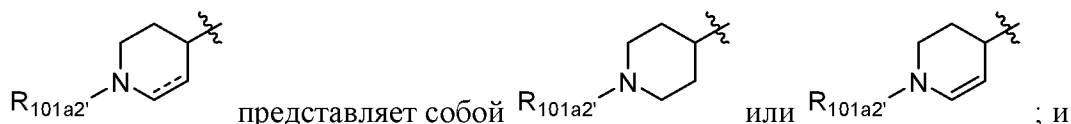
$R_{101a2'}$ представляет собой $-C(=O)$ -циклоалкил.

[0089] В другом варианте реализации изобретения:



$R_{101a2'}$ представляет собой $-C(=O)$ -циклопропил, $-C(=O)$ -циклобутил, $-C(=O)$ -циклопентил или $-C(=O)$ -циклогексил, и где « ~ » указывает точку прикрепления.

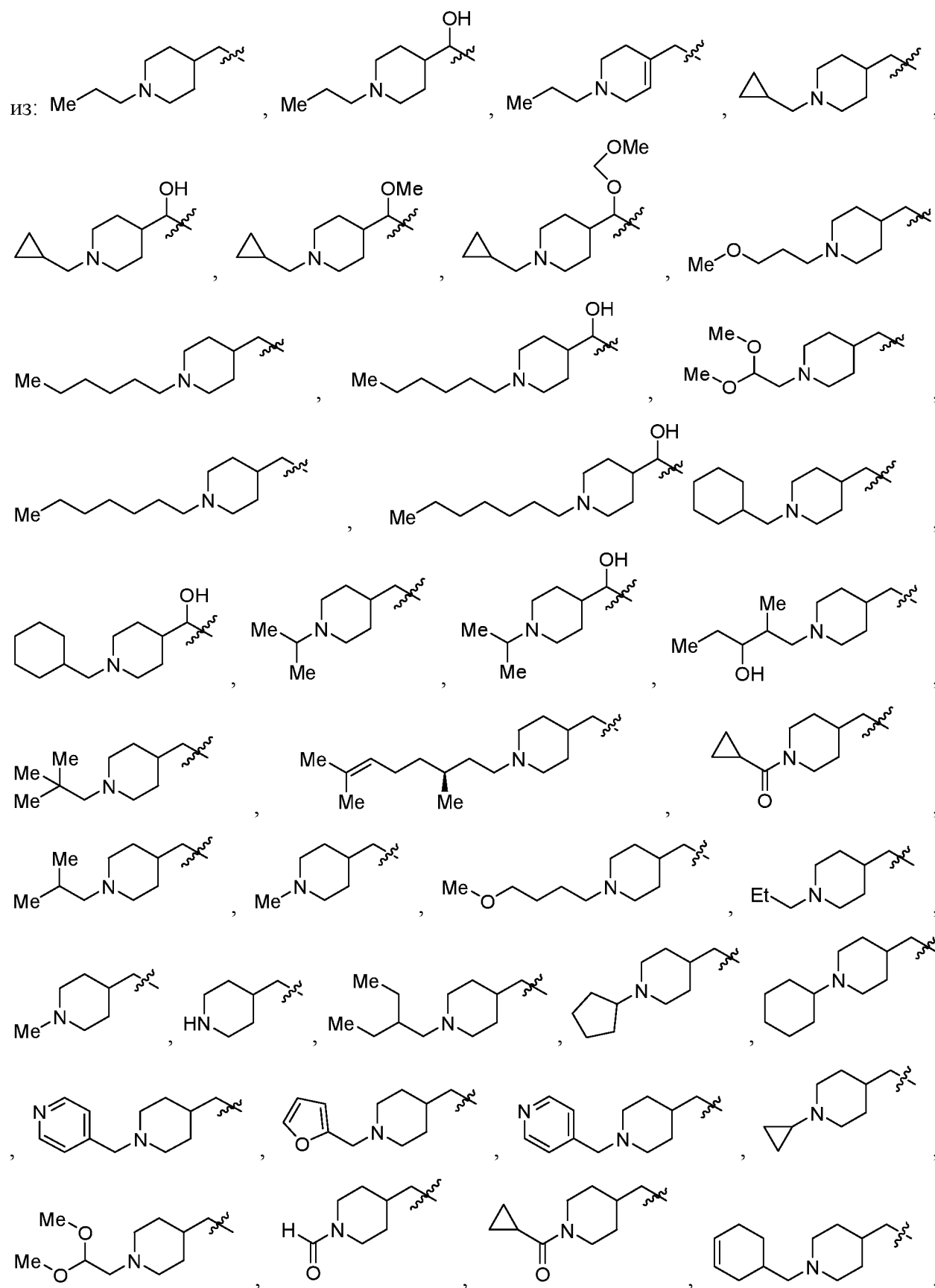
[0090] В другом варианте реализации изобретения:

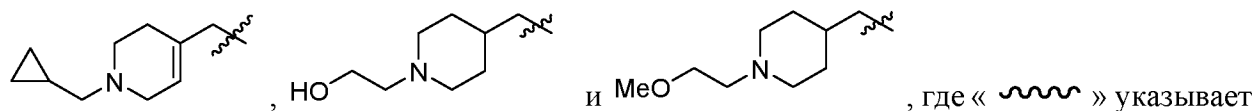


$R_{101a2'}$ представляет собой необязательно замещенный алкилен-арил или необязательно замещенный $-CH_2$ -арил. В дополнительном варианте реализации изобретения R_{101a} представляет собой $-CH_2$ -фенил, $-CH_2$ -фурил, $-CH_2$ -пиридил, необязательно замещенный $-CH_2$ -циклобутил, необязательно замещенный $-CH_2$ -циклопентил или необязательно замещенный $-CH_2$ -циклогексил, где « ~ » указывает

точку прикрепления

[0091] В другом варианте реализации изобретения R_{10a} выбран из группы, состоящей

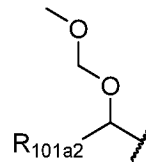


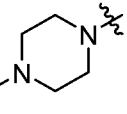


точку прикрепления.

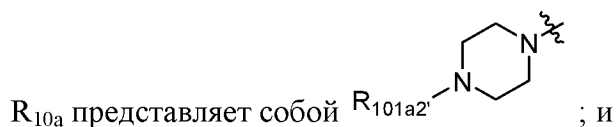
[0092] В другом варианте реализации изобретения:

R_{10a} представляет собой R_{101a2}-CH₂-, R_{101a2}-CH(OH)-, R_{101a2}-CH(OMe)-, или R_{101a2}-C(=O)-; и



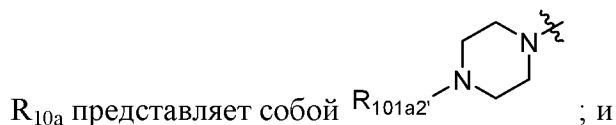
R_{101a2} представляет собой R_{101a2'}-, где R_{101a2'} представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, -C(=O)-H, -C(=O)-необязательно замещенный циклоалкил, -C(=O)-необязательно замещенный алкилен-R_{101a2''} или необязательно замещенный алкилен-R_{101a2''}, где R_{101a2''} выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного алкенила, и где «  » указывает точку прикрепления.

[0093] В другом варианте реализации изобретения:



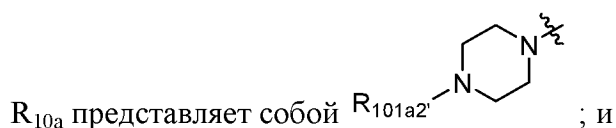
R_{101a2'} выбран из группы, состоящей из -алкилен-OH и -алкилен O-алкила.

[0094] В дополнительном варианте реализации изобретения:



R_{101a2'} выбран из группы, состоящей из -(CH₂)₃-OH, -(CH₂)₃-OMe, -(CH₂)₂-OH и -(CH₂)₂-OMe,

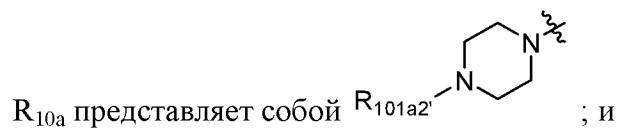
[0095] В другом варианте реализации изобретения:



R_{101a2'} выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, пропила, изопропила, бутила, изобутила, трет-бутила, неопентила, CH₂(Me)₃ гексила и гептила, где «  »

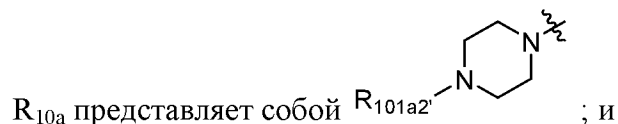
указывает точку прикрепления.

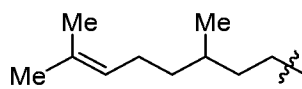
[0096] В другом варианте реализации изобретения:



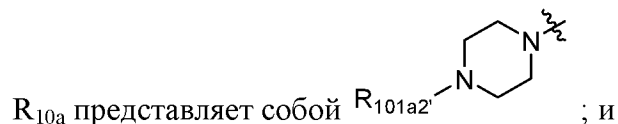
$R_{101a2'}$ представляет собой алкенил.

[0097] В другом варианте реализации изобретения:



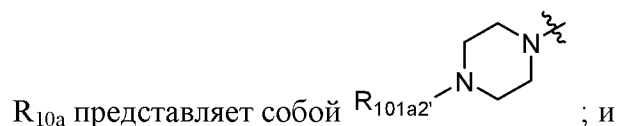
$R_{101a2'}$ представляет собой  , где « ~ » указывает точку прикрепления.

[0098] В другом варианте реализации изобретения:



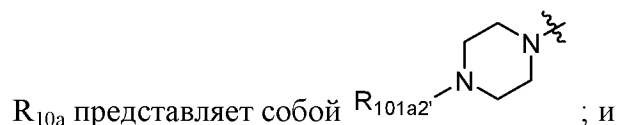
$R_{101a2'}$ выбран из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, цикlopентила и циклогексила, где « ~ » указывает точку прикрепления

[0099] В другом варианте реализации изобретения:



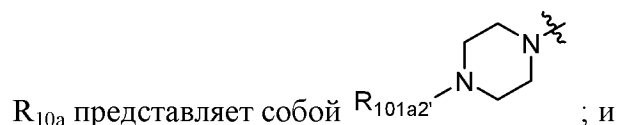
$R_{101ca2'}$ представляет собой необязательно замещенный алкилен-циклоалкил.

[00100] В другом варианте реализации изобретения:



$R_{101a2'}$ представляет собой необязательно замещенный $-CH_2$ -циклопропил, необязательно замещенный $-CH_2$ -циклобутил, необязательно замещенный $-CH_2$ -циклопентил или необязательно замещенный $-CH_2$ -циклогексил, где « ~ » указывает точку прикрепления.

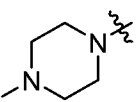
[00101] В другом варианте реализации изобретения:



$R_{101ca2'}$ представляет собой $-C(=O)$ -циклоалкил. В другом варианте реализации изобретения R_{101a} представляет собой $-C(=O)$ -циклопропил, $-C(=O)$ -циклобутил, $-C(=O)$ -

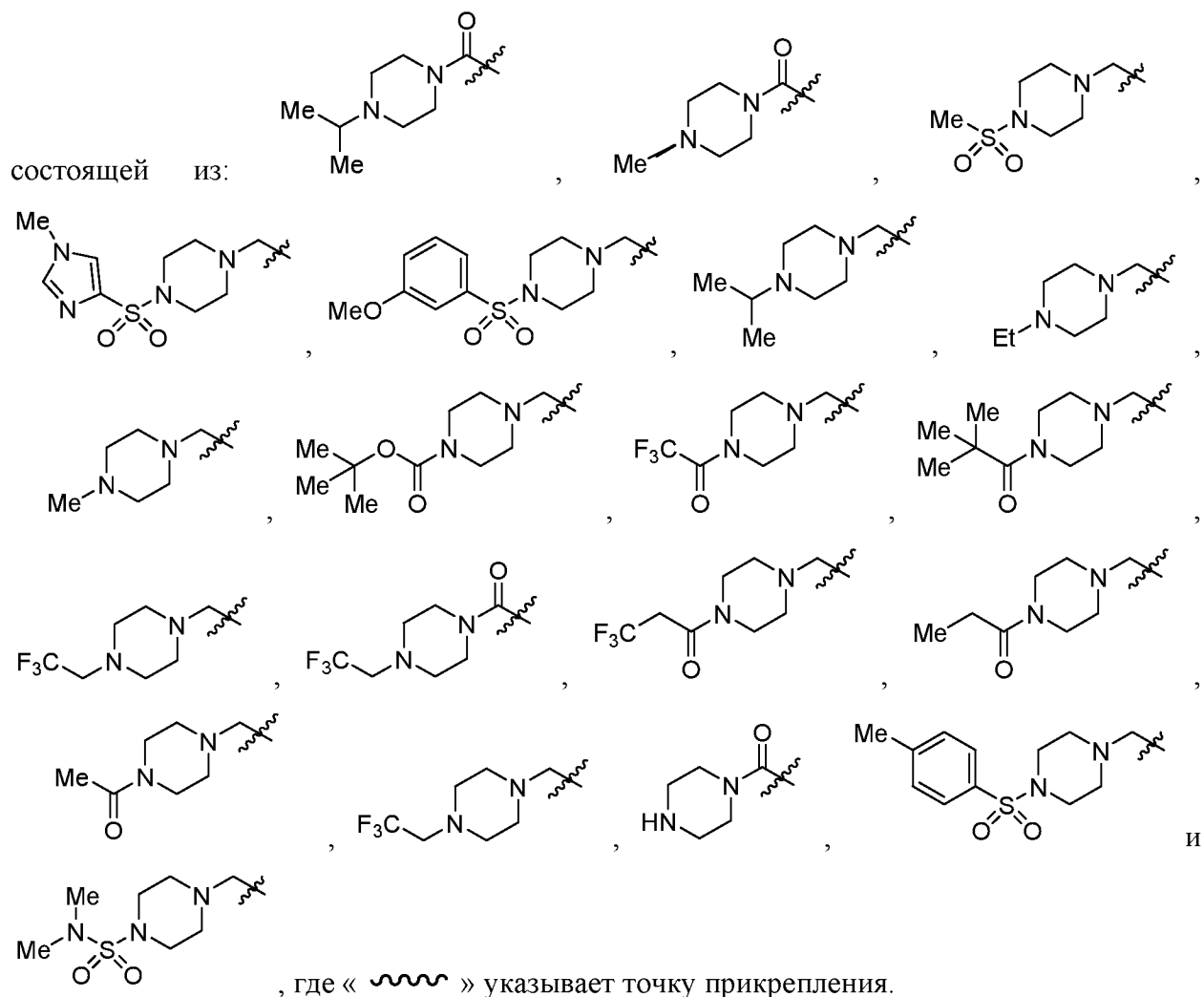
циклопентил или $-C(=O)$ -циклогексил, где « $\sim$ » указывает точку прикрепления.

[00102] В другом варианте реализации изобретения:

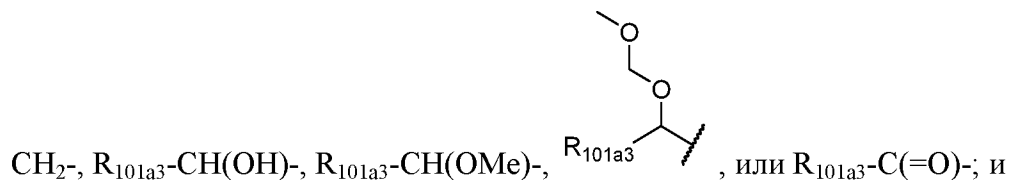
R_{10a} представляет собой $R_{101a2'}$  ; и

$R_{101a2'}$ представляет собой необязательно замещенный алкилен-арил или необязательно замещенный $-CH_2$ -арил. В дополнительном варианте реализации изобретения R_{101a} представляет собой $-CH_2$ -фенил, $-CH_2$ -фуранил, $-CH_2$ -пиридил, необязательно замещенный $-CH_2$ -циклобутил, необязательно замещенный $-CH_2$ -циклопентил или необязательно замещенный $-CH_2$ -циклогексил, где « $\sim$ » указывает точку прикрепления, где « $\sim$ » указывает точку прикрепления

[00103] В другом варианте реализации изобретения R_{10a} выбран из группы,

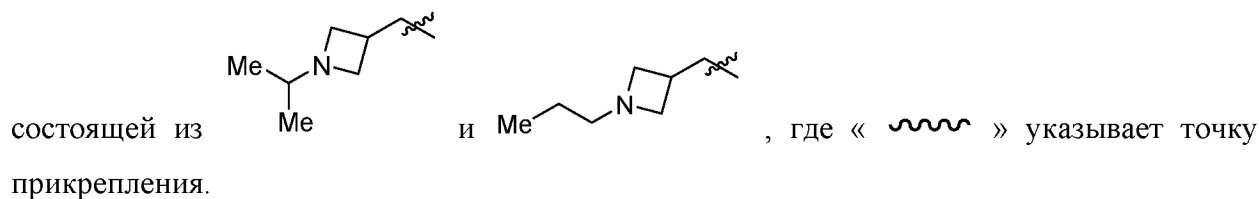


[00104] В другом варианте реализации изобретения: R_{10a} представляет собой R_{101a3} -

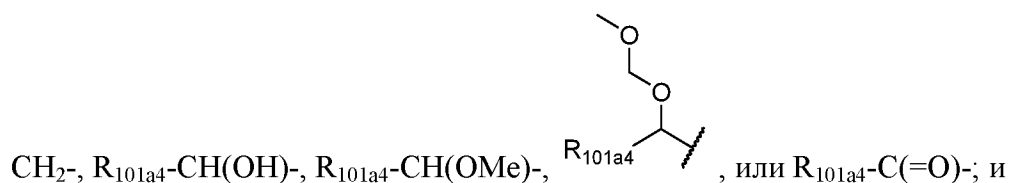


R_{101a3} представляет собой необязательно замещенный азетидинил.

[00105] В другом варианте реализации изобретения R_{10a} выбран из группы,

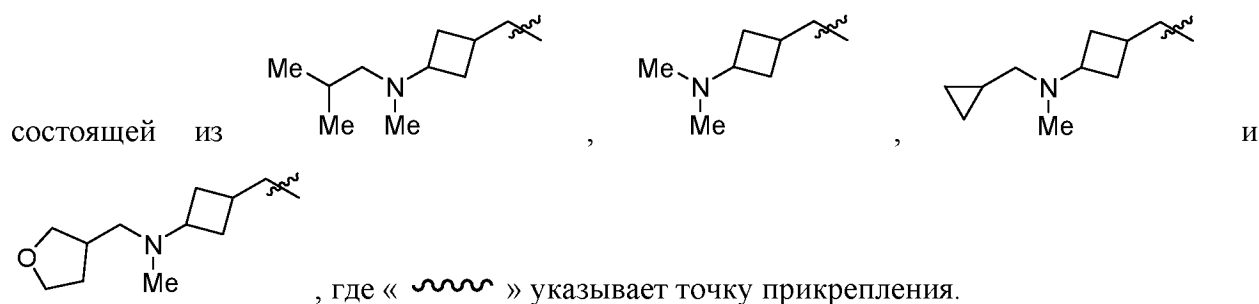


[00106] В другом варианте реализации изобретения: R_{10a} представляет собой R_{101a4} -

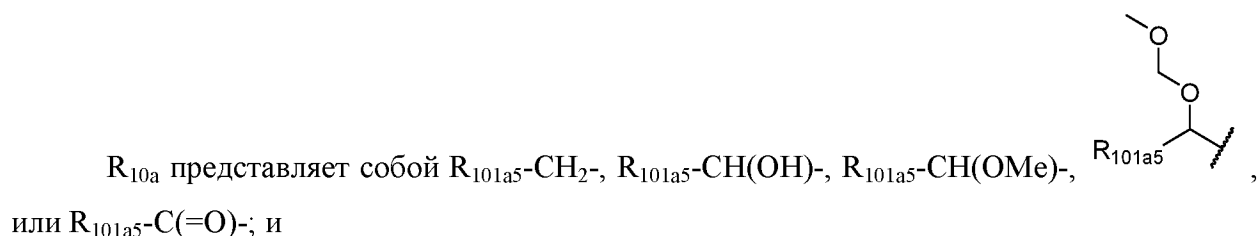


R_{101a5} представляет собой необязательно замещенный циклобутил.

[00107] В другом варианте реализации изобретения R_{10a} выбран из группы,

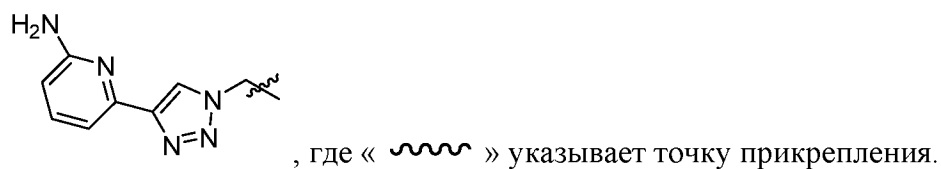


[00108] В другом варианте реализации изобретения:



R_{101a5} представляет собой необязательно замещенный триазилил.

[00109] В другом варианте реализации изобретения R_{10a} представляет собой



[00110] В другом варианте реализации изобретения R_{10a} представляет собой необязательно замещенный C₂₋₁₀ алкенилен- R_{101} , где R_{101} выбран из группы, состоящей из H, -OH, -O-алкила, -NR_xR_x', необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила; где:

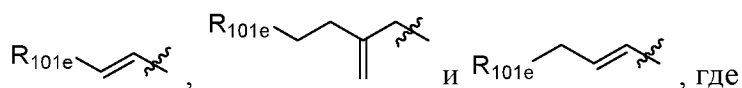
R_x и $R_{x'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H, необязательно

замененного алкила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного алкилен-циклоалкила, необязательно замещенного алкилен-гетероциклоалкила, необязательно замещенного алкилен-арила, необязательно замещенного алкилен-гетероарила, -C(=O)-алкила и -C(=O)-алкилен-N(R_y')(R_y''); или

R_x и R_x' вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом выбранный из группы, состоящей из O, S, SO, SO₂, NR_y и N-C₁-C₁₀ алкила; и где

каждый R_y независимо выбран из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного C₁₋₁₀ алкила.

[00111] В другом варианте реализации изобретения R_{10a} представляет собой необязательно замещенный C₂₋₅ алкенилен-R_{101e} выбранный из группы, состоящей из



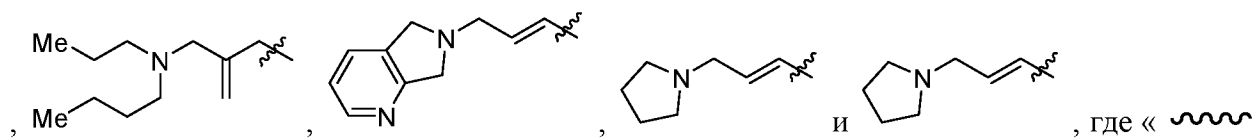
R_{101e} выбран из H, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила и NR_xR_x', R_x и R_x' каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного алкилен-циклоалкила, необязательно замещенного алкилен-гетероциклоалкила, необязательно замещенного алкилен-гетероарила, -C(=O)-алкила и -C(=O)-алкилен-N(R_y')(R_y''); или

R_x и R_x' вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом выбранный из группы, состоящей из O, S, SO, SO₂, NR_y и N-C₁-C₁₀ алкила; и где

каждый R_y независимо выбран из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного C₁₋₁₀ алкила; и

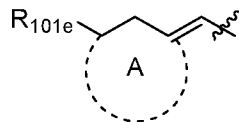
где «  » указывает точку прикрепления.

[00112] В другом варианте реализации изобретения R_{10a} представляет собой необязательно замещенный C₂₋₅ алкенилен-R₁₀₁ выбранный из группы, состоящей из 



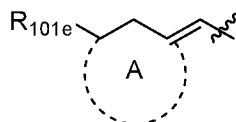
» указывает точку прикрепления.

[00113] В другом варианте реализации изобретения R_{10a} представляет собой

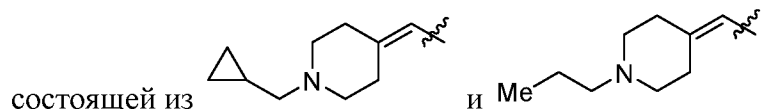


необязательно замещенный алкенилен- R_{101} , где A представляет собой необязательно замещенный циклоалкил или гетероциклоалкил и R_{101e} выбран из группы, состоящей из H , галогена, алкила, галогеналкила и $-NR_xR_{x'}$, где R_x и $R_{x'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из H и необязательно замещенного алкила, и где «  » указывает точку прикрепления.

[00114] В другом варианте реализации изобретения R_{10a} представляет собой



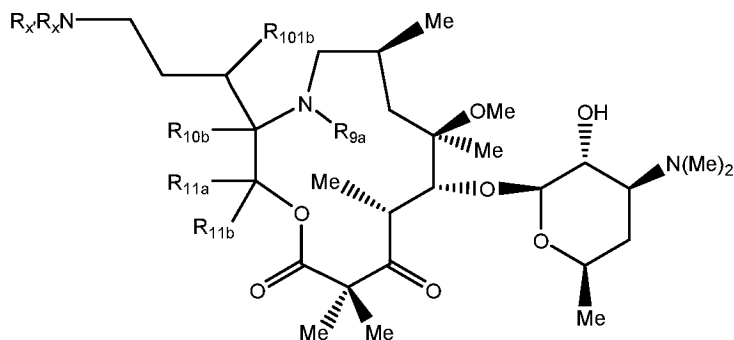
необязательно замещенный алкенилен- R_{101} , выбранный из группы,



состоящей из

и

[00115] Другой вариант реализации соединения формулы I представляет собой соединение формулы III:



III

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{101b} представляет собой H , необязательно замещенный алкил или алкокси;

R_{10b} представляет собой $-H$ или алкил;

R_{11a} и R_{11b} , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из H и метила;

R_x и $R_{x'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из $-H$, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного алкилен-циклоалкила,

необязательно замещенного алкилен-гетероциклоалкила, необязательно замещенного алкилен-арила, необязательно замещенного алкилен-гетероарила, $-C(=O)$ -алкила и $-C(=O)$ -алкилен- $N(R_y)_2$; или

R_x и $R_{x'}$ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом выбранный из группы, состоящей из O, S, SO, SO_2 , NR_y и $N-C_1-C_{10}$ алкила; и где каждый R_y независимо выбран из группы, состоящей из H и необязательно замещенного C_{1-10} алкила.

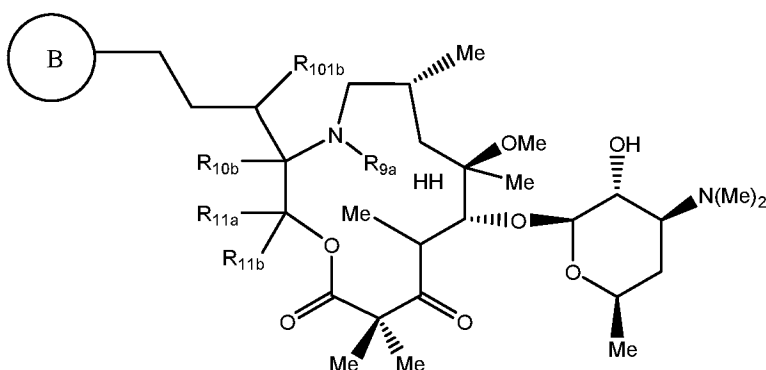
[00116] В некоторых вариантах реализации изобретения формулы III R_{9a} представляет собой -H, метил, этил, пропил, изопропил, бутил или изобутил. В некоторых вариантах реализации изобретения III R_{9a} представляет собой -H или метил; и R_{10b} представляет собой H или метил. В некоторых вариантах реализации изобретения, R_{11a} и R_{11b} , каждый независимо, представляют собой H или метил. В некоторых вариантах реализации изобретения, R_{10b} представляет собой H и R_{11a} и R_{11b} , каждый независимо, представляют собой H.

[00117] В одном варианте реализации изобретения:

R_{101b} представляет собой H, метил или метокси;

[00118] В одном варианте реализации изобретения формулы III $NR_xR_{x'}$ выбран из группы, состоящей из $-N(Me)(Et)$, $-N(Me)_2$, $-N(Me)(t-Bu)$, $-N(Me)(iPr)$, $-NH(Me)$, $-NH(iPr)$, $-N(Et)_2$, $-N(Me)(\text{циклопропила})$, $-NH(\text{циклопропила})$, $-N(Me)(\text{циклобутила})$, $-NH(\text{циклобутила})$, $-N(Me)(\text{циклопентила})$, $-NH(\text{циклопентила})$, $-N(Me)(\text{циклогексила})$ и $-NH(\text{циклогексила})$.

[00119] Другой вариант реализации соединения формулы I представляет собой соединение формулы IV:

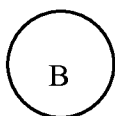


IV

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{101b} представляет собой H, необязательно замещенный алкил или алкокси;

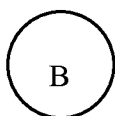
R_{11a} и R_{11b} , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из -H и метила; и



выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила.

[00120] В одном варианте реализации изобретения формулы IV:

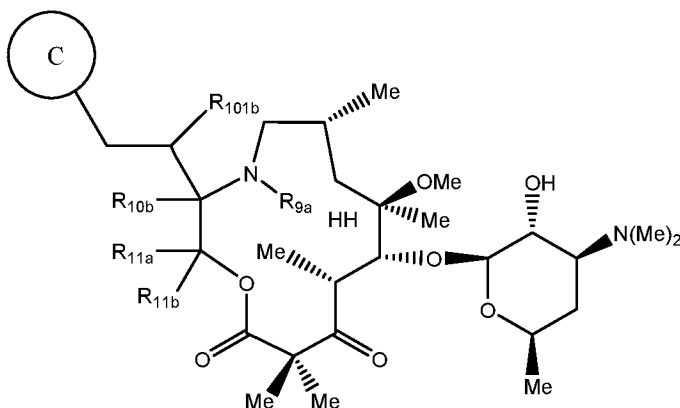
R_{101b} представляет собой H, метил или метокси;



выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного азиридила, необязательно замещенного азетидинила, необязательно замещенного пирролидинила, необязательно замещенного пиперидинила, необязательно замещенного пиперазинила, необязательно замещенного морфолинила, необязательно замещенного пиперазинил-2-она, необязательно замещенного тетрагидроизохинолинила, необязательно замещенного индолинила и необязательно замещенного изоиндолинила.

[00121] В некоторых вариантах реализации изобретения формулы IV R_{9a} представляет собой -H, метил, этил, пропил, изопропил, бутил или изобутил. В некоторых вариантах реализации изобретения IV R_{9a} представляет собой -H или метил; и R_{10b} представляет собой H или метил. В некоторых вариантах реализации изобретения, R_{11a} и R_{11b} , каждый независимо, представляют собой H или метил. В некоторых вариантах реализации изобретения, R_{10b} представляет собой H; и R_{11a} и R_{11b} , каждый независимо, представляют собой H.

[00122] Другой вариант реализации соединения формулы I представляет собой соединение формулы V:

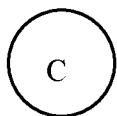


V

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{101b} представляет собой H, необязательно замещенный алкил или алкокси;

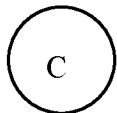
R_{11a} и R_{11b} , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из -H и метила; и



представляет собой необязательно замещенный гетероциклоалкил.

[00123] В одном варианте реализации изобретения формулы V:

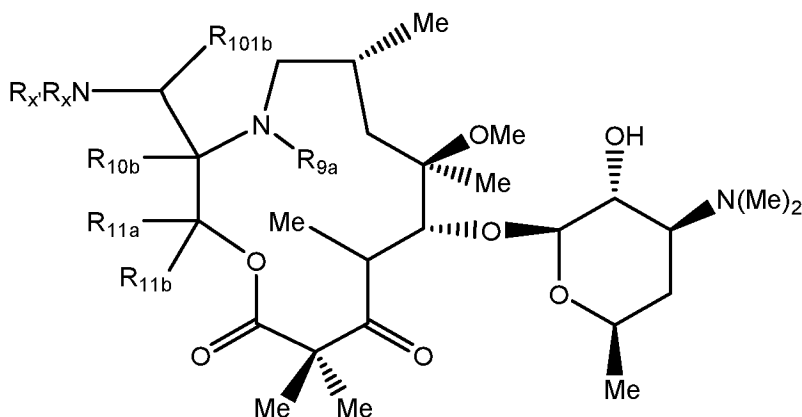
R_{10b} представляет собой H или необязательно замещенный алкил;



представляет собой необязательно замещенный пиперидинил.

[00124] В некоторых вариантах реализации изобретения формулы V R_{9a} представляет собой -H, метил, этил, пропил, изопропил, бутил или изобутил. В некоторых вариантах реализации изобретения V R_{9a} представляет собой -H или метил, R_{10b} представляет собой H или метил. В некоторых вариантах реализации изобретения, R_{11a} и R_{11b} , каждый независимо, представляют собой H или метил. В некоторых вариантах реализации изобретения, R_{10b} представляет собой H и R_{11a} и R_{11b} , каждый независимо, представляют собой H.

[00125] Другой вариант реализации соединения формулы I представляет собой соединение формулы VI:



VI

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{101b} представляет собой H;

R_{10b} представляет собой H или алкил;

R_{11a} и R_{11b} , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из -H и метила; и

R_x и $R_{x'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного гидроксильного алкила, необязательно замещенного карбоцикла, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного алкилен-циклоалкила, необязательно замещенного алкилен-гетероциклоалкила, необязательно замещенного алкилен-арила, необязательно

замещенного алкилен-гетероарила, $-\text{C}(=\text{O})$ -алкила и $-\text{C}(=\text{O})$ -алкилен- $\text{N}(\text{R}_y)_2$; или

R_x и R_x' вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом выбранный из группы, состоящей из O, S, SO, SO_2 , NR_y и $\text{N-C}_1\text{-C}_{10}$ алкила; и где

каждый R_y независимо выбран из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного C_{1-10} алкила; или

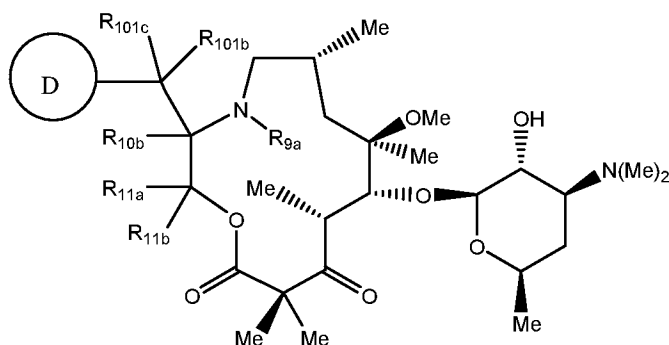
один из R_x и R_x' представляет собой -H или алкил; и другой представляет собой R_z , где

R_z представляет собой $-(\text{C}=\text{O})$ -циклоалкил или $-(\text{C}=\text{O})$ -алкилен- $\text{NR}_z''\text{R}_z'''$; где R_z'' и R_z''' , каждый независимо, представляют собой -H или алкил; или

R_z представляет собой -алкилен- R_{101a} , где R_{101a} представляет собой необязательно замещенный гетероарил.

[00126] В некоторых вариантах реализации изобретения формулы VI R_{9a} представляет собой -H, метил, этил, пропил, изопропил, бутил или изобутил. В некоторых вариантах реализации изобретения VI R_{9a} представляет собой -H или метил, R_{10b} представляет собой H или метил. В некоторых вариантах реализации изобретения, R_{11a} и R_{11b} , каждый независимо, представляют собой H или метил. В некоторых вариантах реализации изобретения, R_{10b} представляет собой H и R_{11a} и R_{11b} , каждый независимо, представляют собой H.

[00127] Другой вариант реализации соединения формулы I представляет собой соединение формулы VII:



VII

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

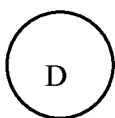
R_{101c} представляет собой H;

R_{101b} представляет собой -H, -OH, -OMe или $-\text{OCH}_2\text{OMe}$; или

R_{101b} и R_{101c} образуют $=\text{O}$; и

R_{10b} представляет собой -H или необязательно замещенный алкил;

R_{11a} и R_{11b} , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из -H и метила; и



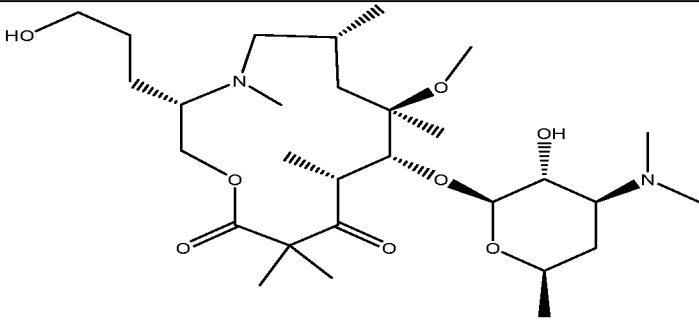
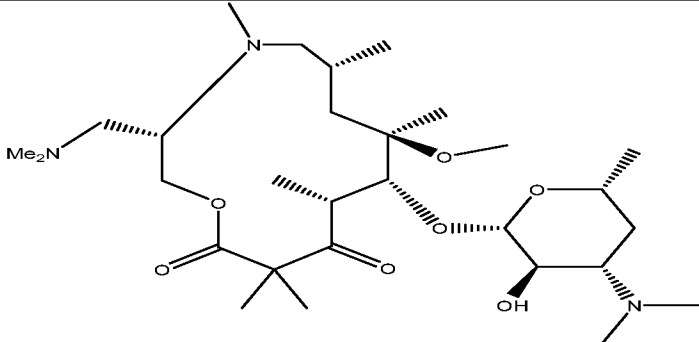
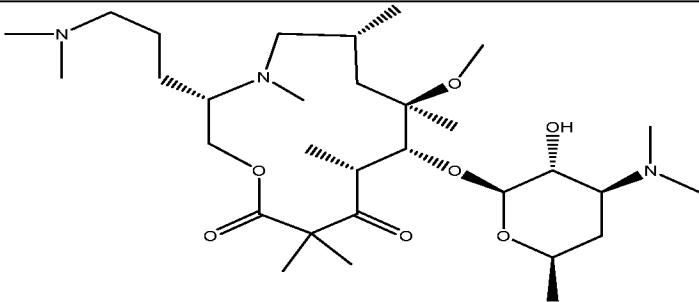
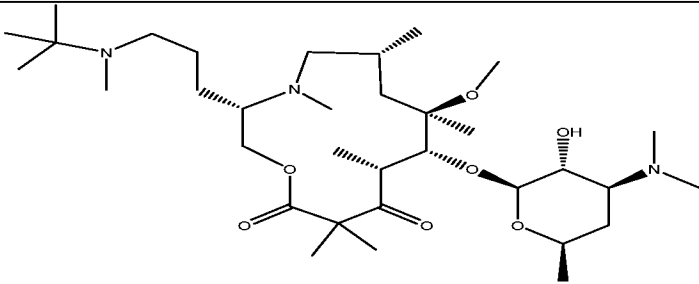
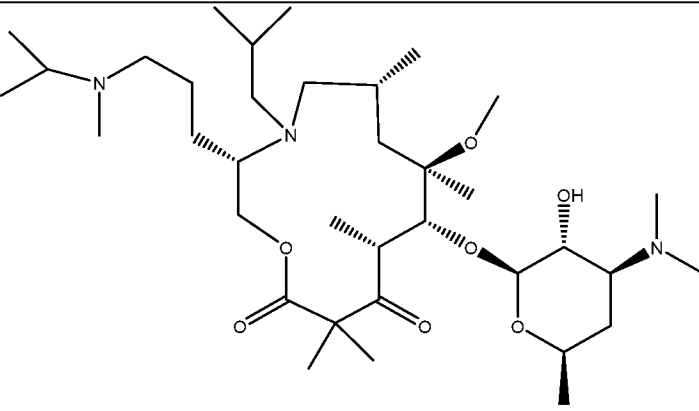
выбран из группы, состоящей из выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного циклобутила, необязательно замещенного азетинила, необязательно замещенного пирролидинила, необязательно замещенного пиперидинила, необязательно замещенного пиперазинила, необязательно замещенного морфолинила и необязательно замещенного триазиолила.

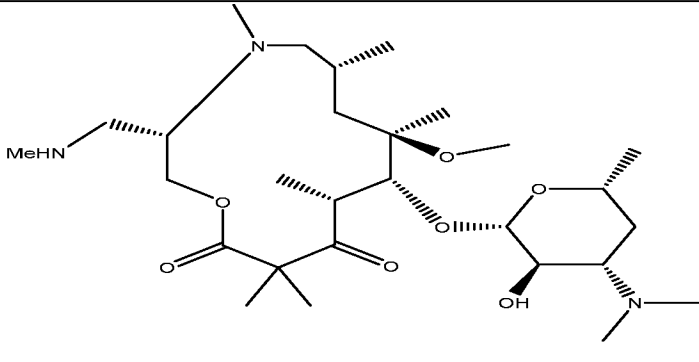
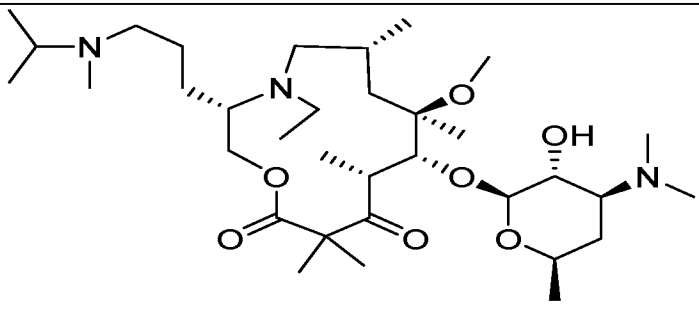
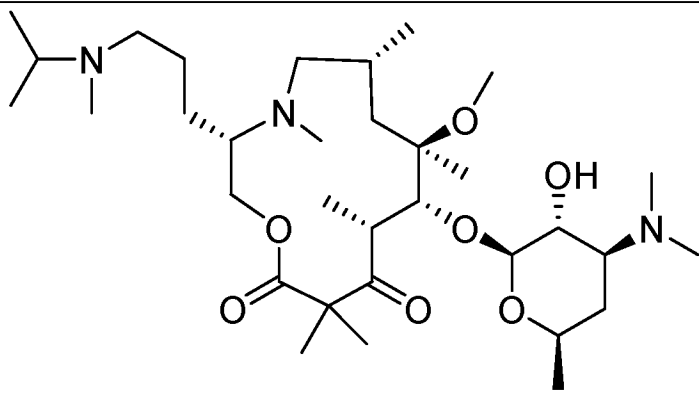
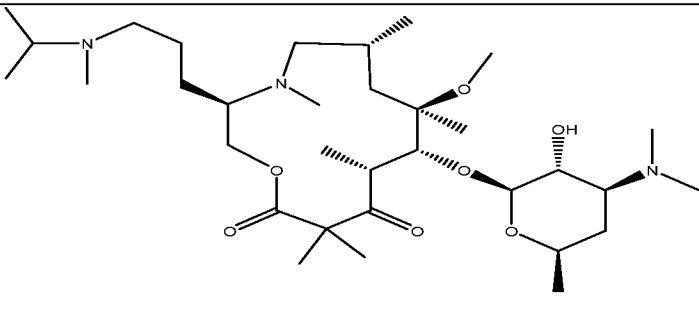
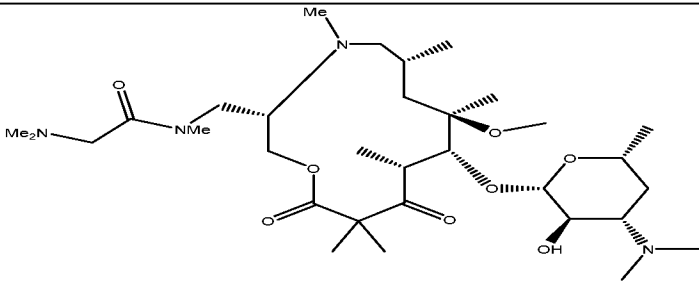
[00128] В некоторых вариантах реализации изобретения формулы VII R_{9a} представляет собой -H, метил, этил, пропил, изопропил, бутил или изобутил. В некоторых вариантах реализации изобретения VII R_{9a} представляет собой -H или метил, R_{10b} представляет собой H или метил. В некоторых вариантах реализации изобретения, R_{11a} и R_{11b} , каждый независимо, представляют собой H или метил. В некоторых вариантах реализации изобретения, R_{10b} представляет собой H и R_{11a} и R_{11b} , каждый независимо, представляют собой H.

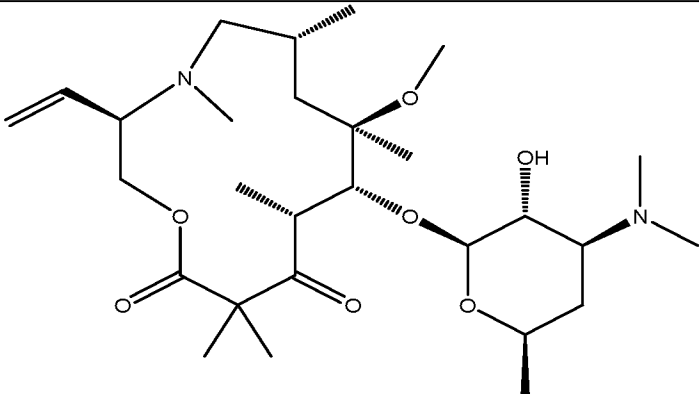
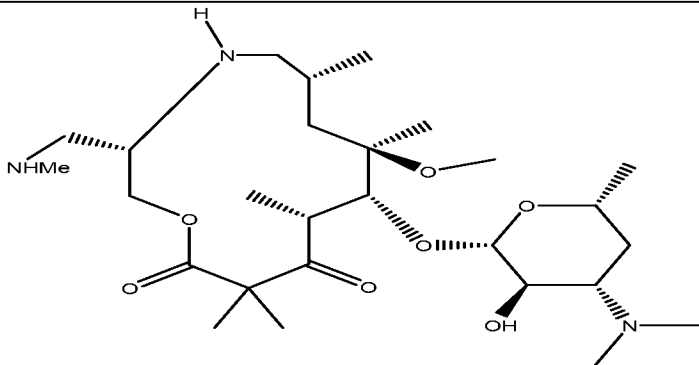
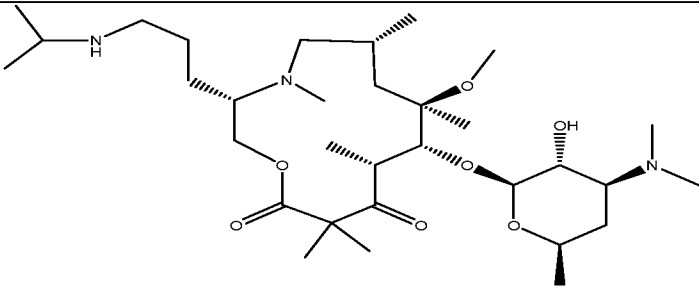
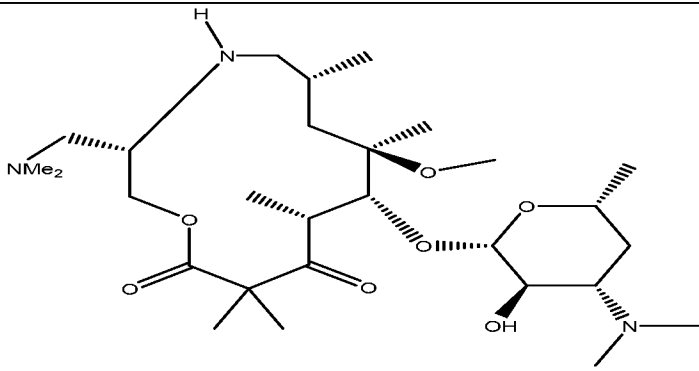
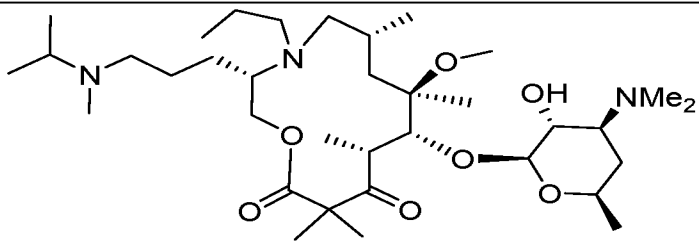
[00129] В другом варианте реализации изобретения соединение формулы I, II, III, IV, V, VI или VII выбрано из Таблицы А, или его фармацевтически приемлемая соль.

Таблица А

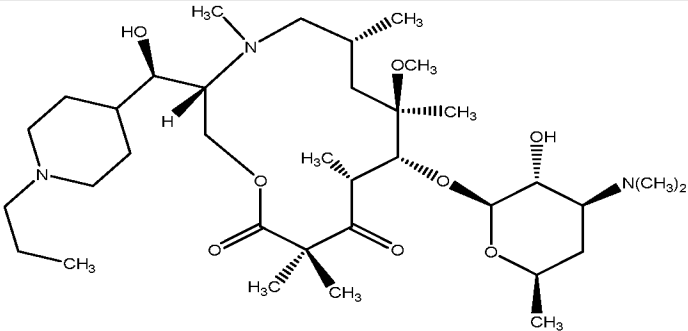
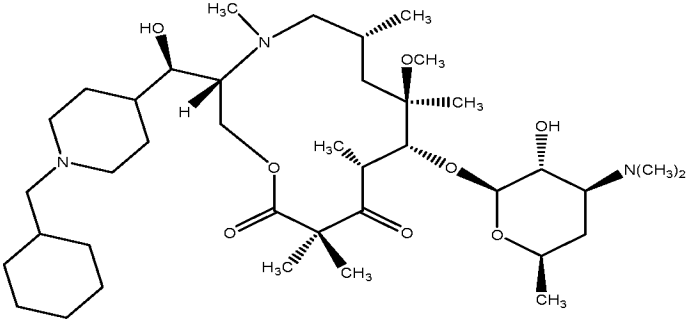
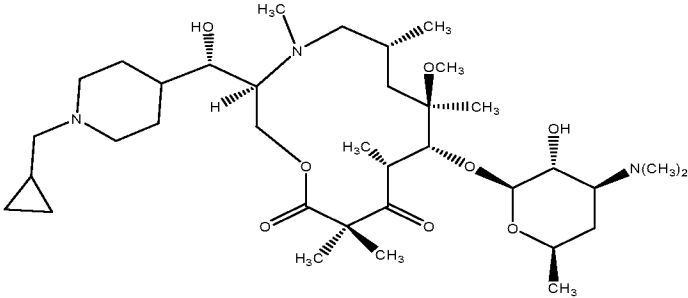
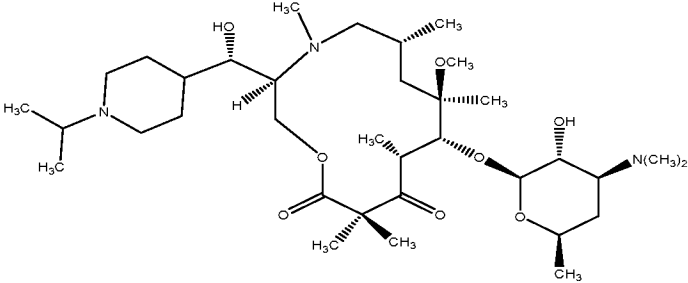
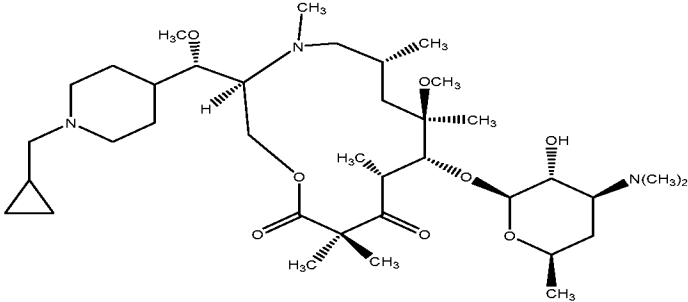
Соединение №	Структура
1	
2	
3	

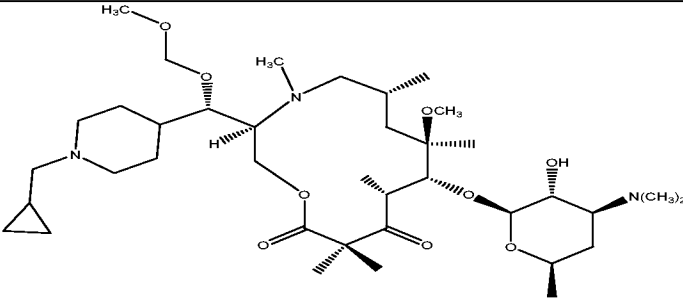
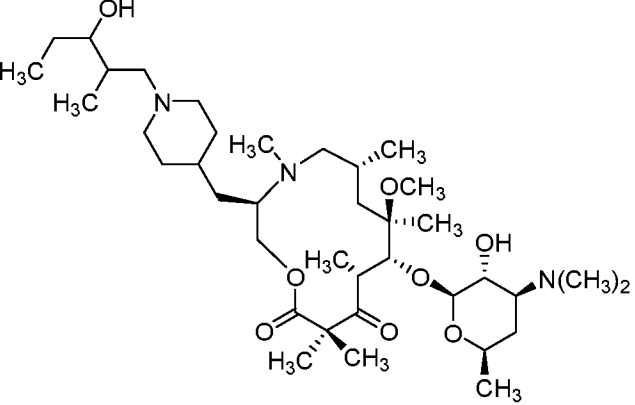
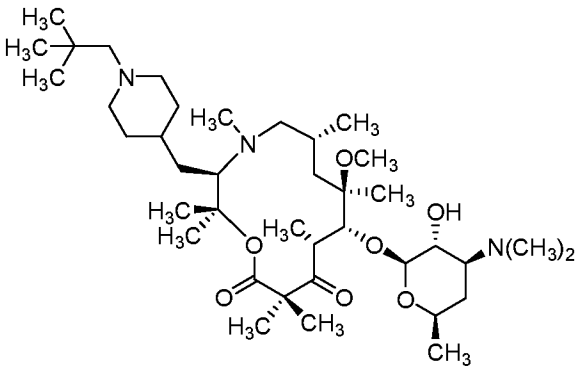
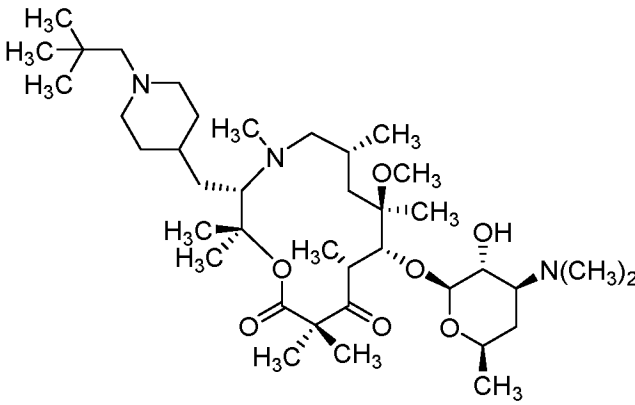
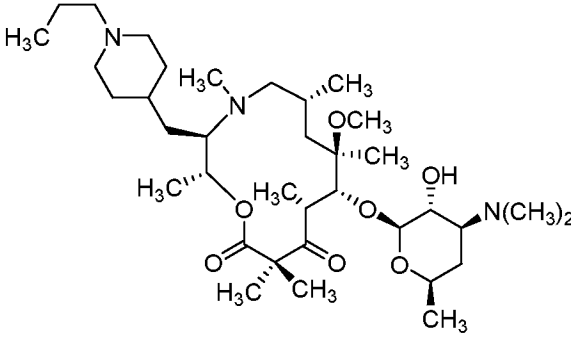
4	 <chem>CN(C)[C@H]1CC[C@@H](OC)[C@H](C)[C@H]1O[C@H]2[C@@H](C)C(=O)C3(C)C(=O)O[C@H](C[C@@H](C)N(C)C)[C@H]3C2</chem>
5	 <chem>CN(C)[C@H]1CC[C@@H](OC)[C@H](C)[C@H]1O[C@H]2[C@@H](C)C(=O)C3(C)C(=O)O[C@H](C[C@@H](C)N(C)C)[C@H]3C2</chem>
6	 <chem>CN(C)[C@H]1CC[C@@H](OC)[C@H](C)[C@H]1O[C@H]2[C@@H](C)C(=O)C3(C)C(=O)O[C@H](C[C@@H](C)N(C)C)[C@H]3C2</chem>
7	 <chem>CN(C)[C@H]1CC[C@@H](OC)[C@H](C)[C@H]1O[C@H]2[C@@H](C)C(=O)C3(C)C(=O)O[C@H](C[C@@H](C)N(C)C)[C@H]3C2</chem>
8	 <chem>CN(C)[C@H]1CC[C@@H](OC)[C@H](C)[C@H]1O[C@H]2[C@@H](C)C(=O)C3(C)C(=O)O[C@H](C[C@@H](C)N(C)C)[C@H]3C2</chem>

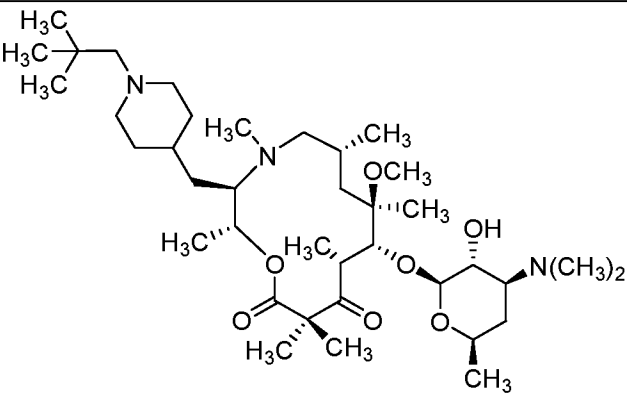
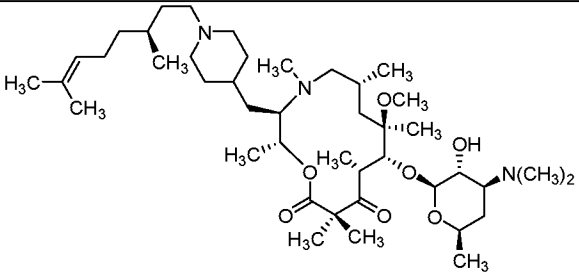
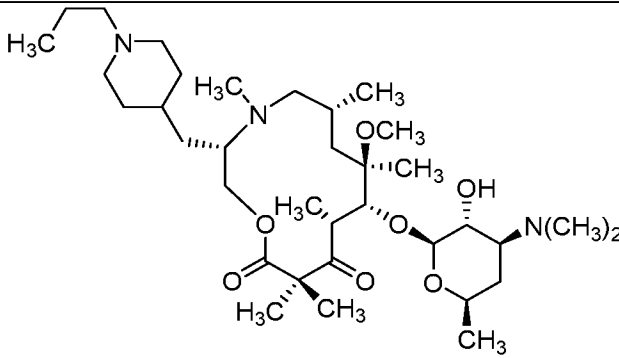
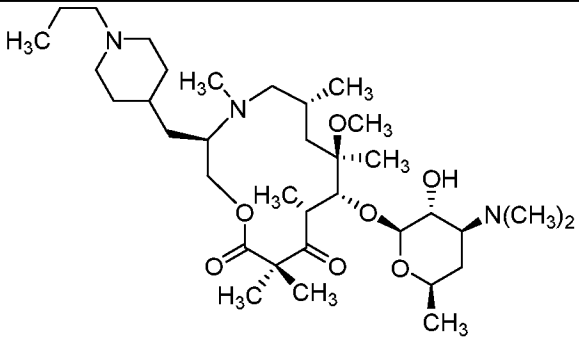
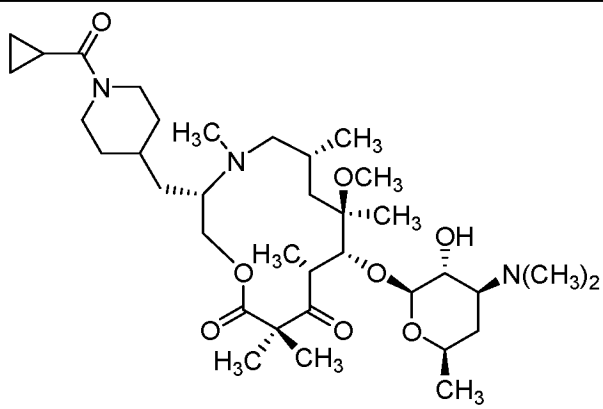
9	 Chemical structure 9: A complex molecule featuring a central bicyclic system with a methoxy group and a hydroxyl group. It is substituted with a MeHN group and a dimethylamino group.
10	 Chemical structure 10: A complex molecule featuring a central bicyclic system with a methoxy group and a hydroxyl group. It is substituted with a dimethylamino group and a dimethylamino group.
11	 Chemical structure 11: A complex molecule featuring a central bicyclic system with a methoxy group and a hydroxyl group. It is substituted with a dimethylamino group and a dimethylamino group.
12	 Chemical structure 12: A complex molecule featuring a central bicyclic system with a methoxy group and a hydroxyl group. It is substituted with a dimethylamino group and a dimethylamino group.
13	 Chemical structure 13: A complex molecule featuring a central bicyclic system with a methoxy group and a hydroxyl group. It is substituted with a dimethylamino group and a dimethylamino group.

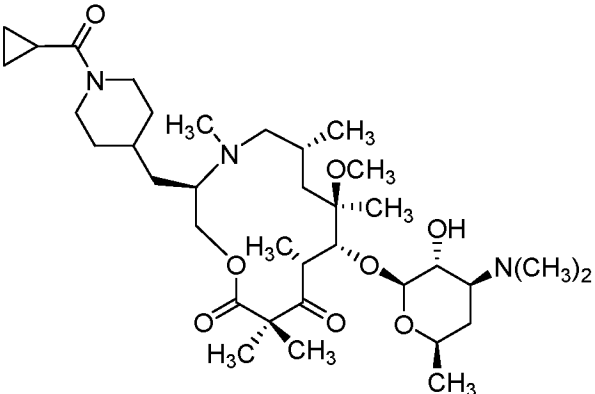
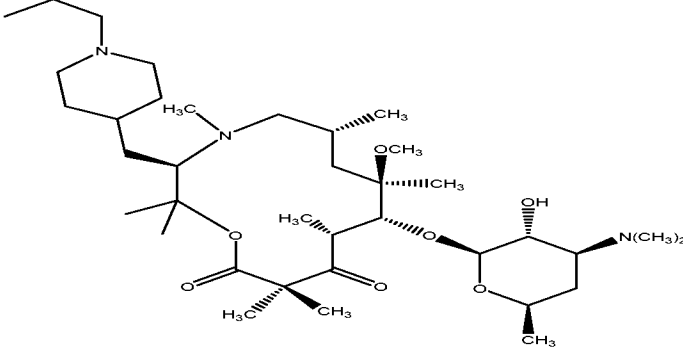
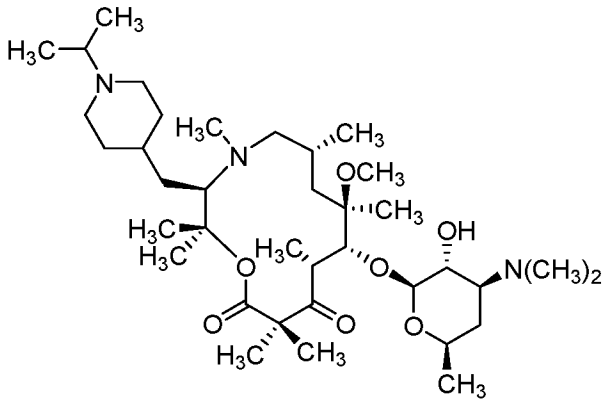
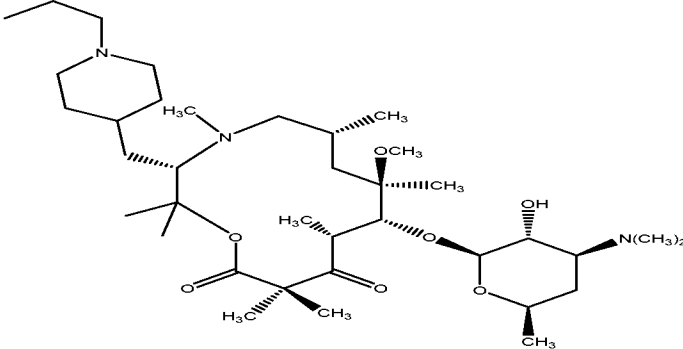
14	
15	
16	
17	
18	

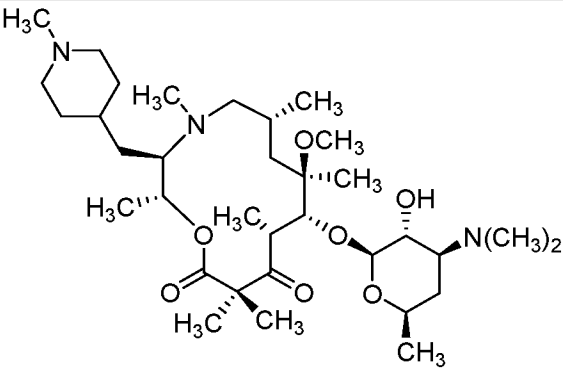
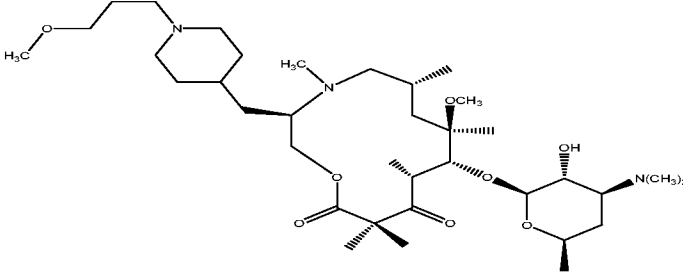
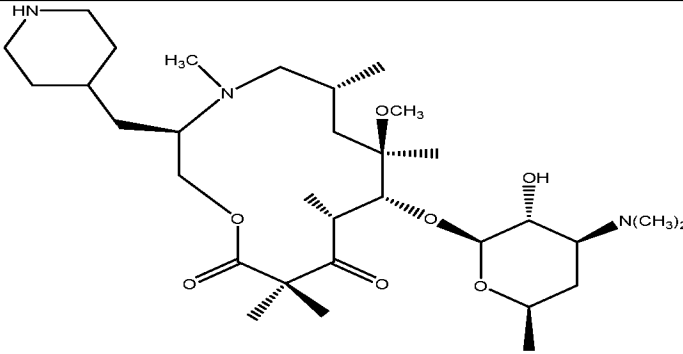
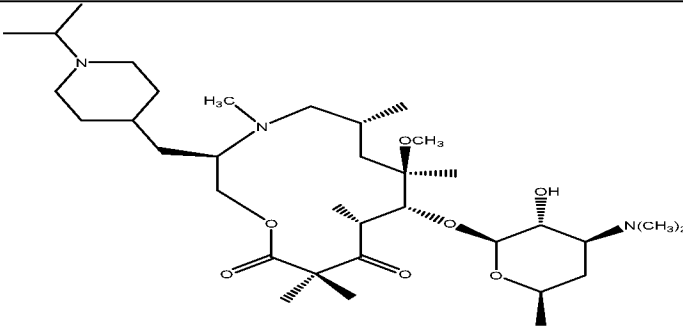
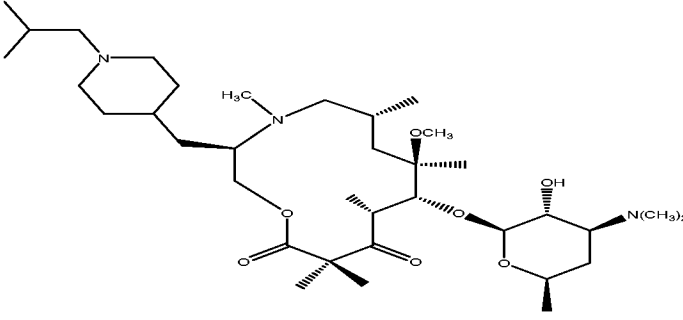
19	
20	
21	
22	
23	

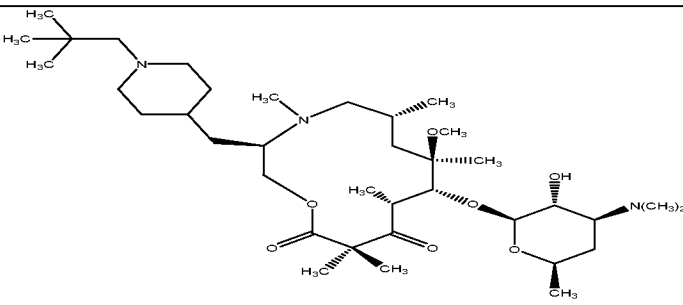
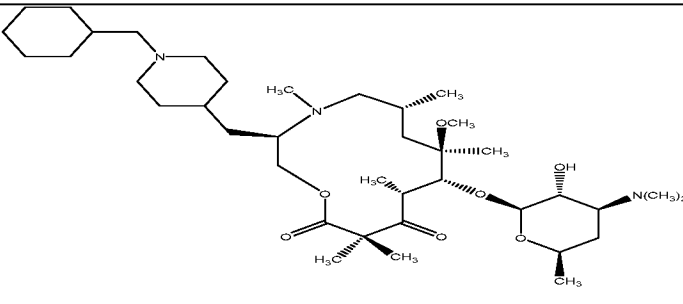
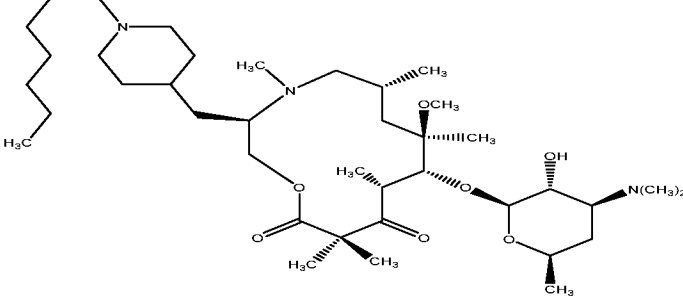
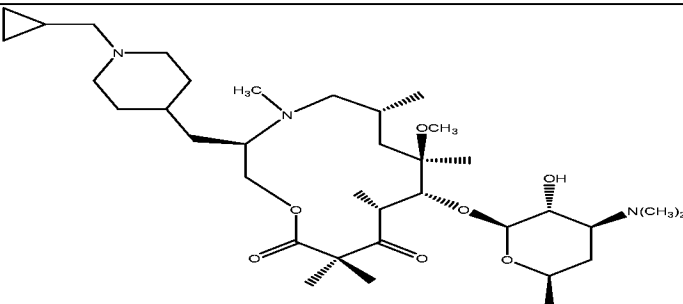
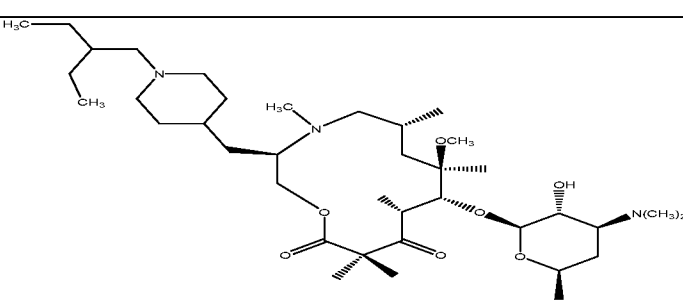
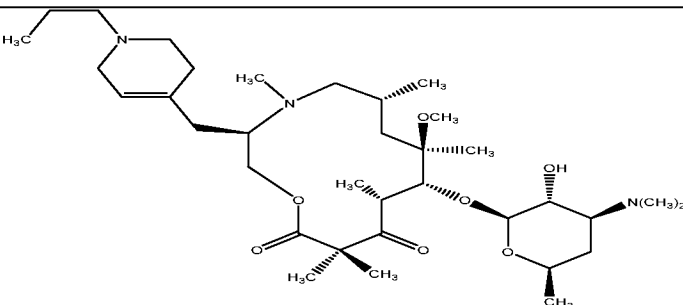
24	
25	
26	
27	
28	

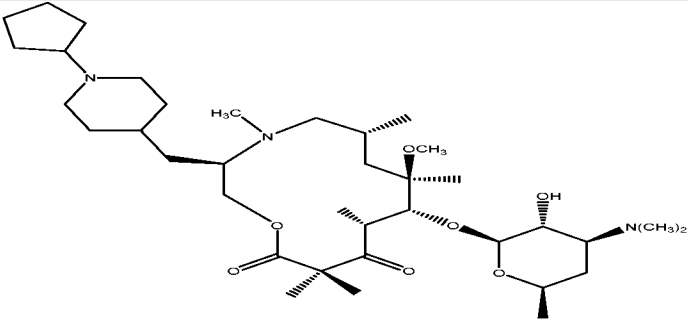
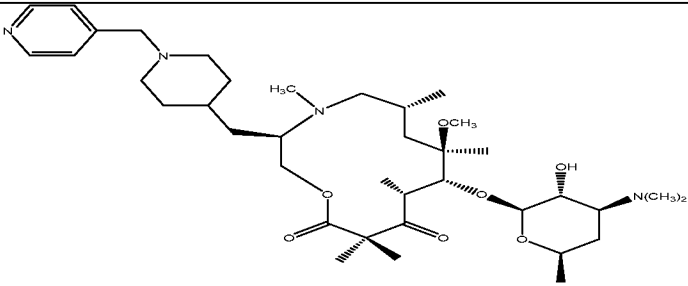
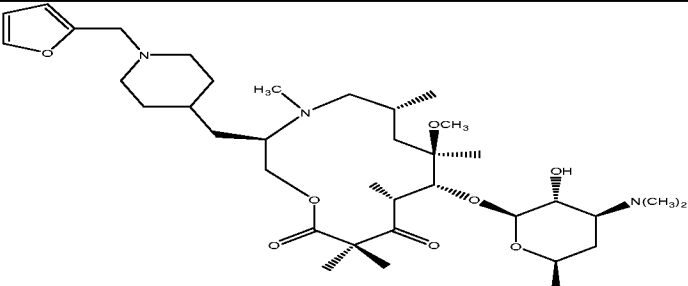
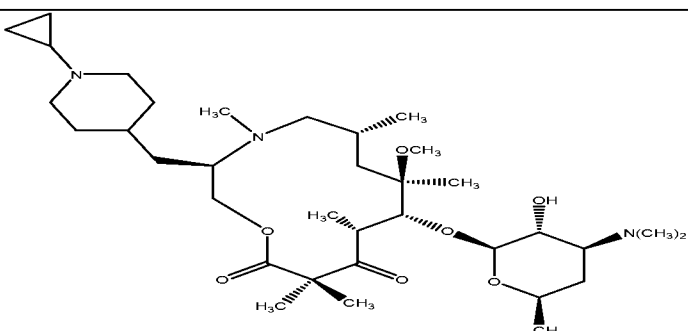
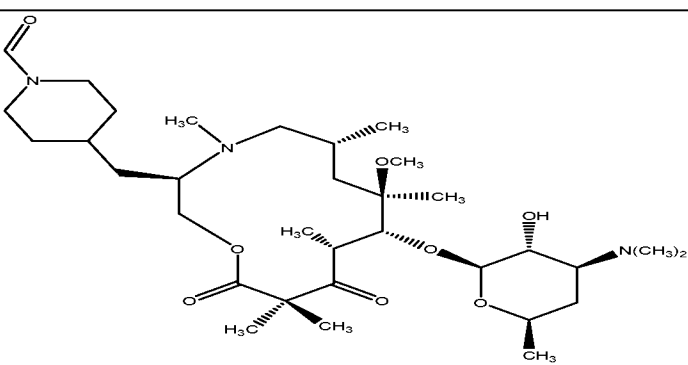
29	
35	
36	
37	
38	

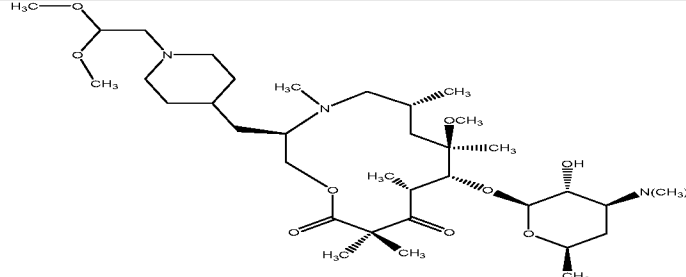
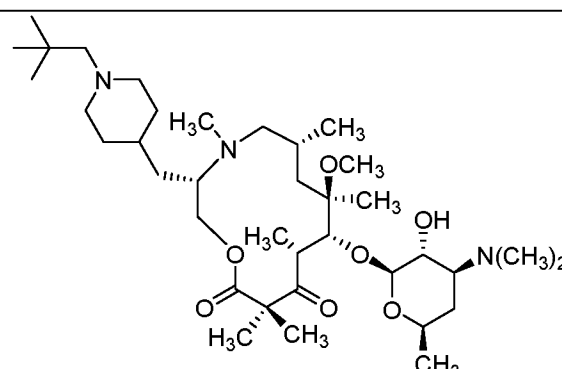
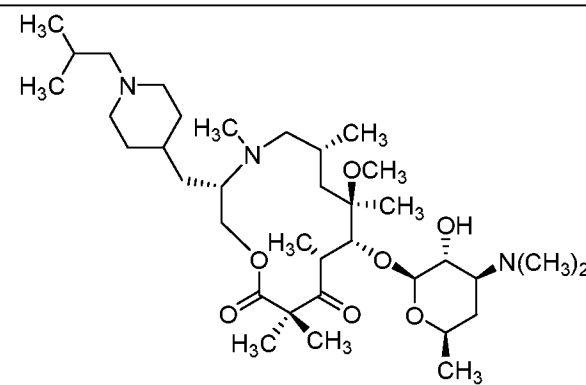
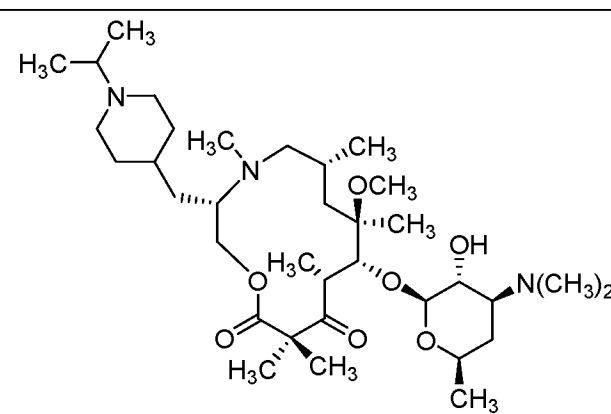
39	
40	
41	
42	
44	

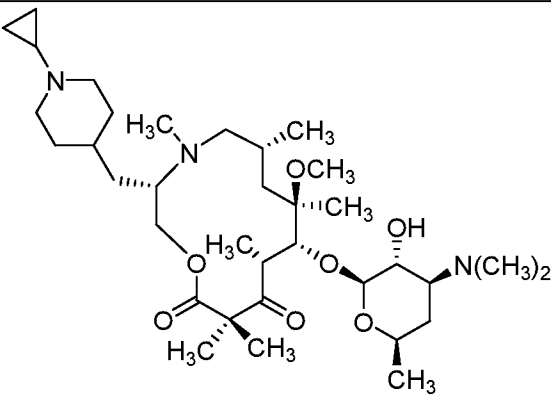
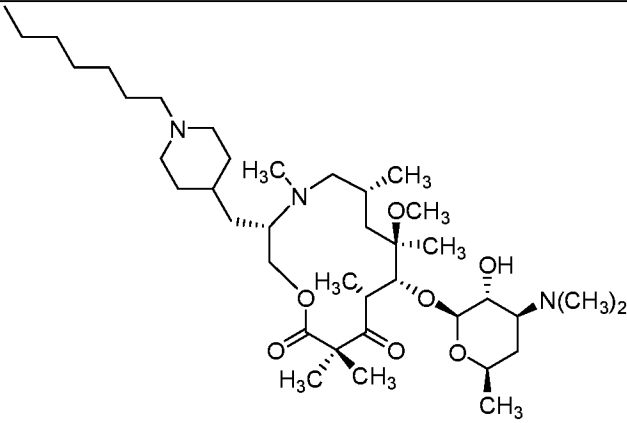
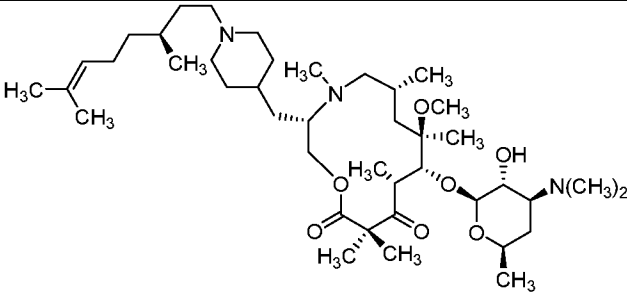
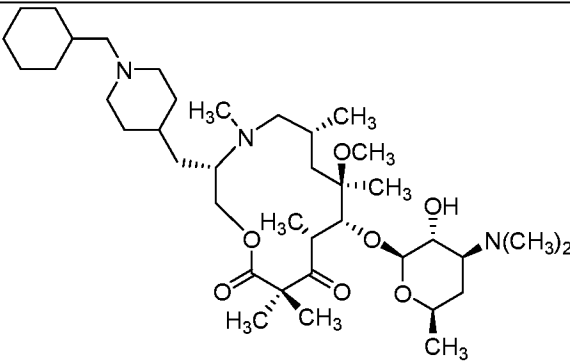
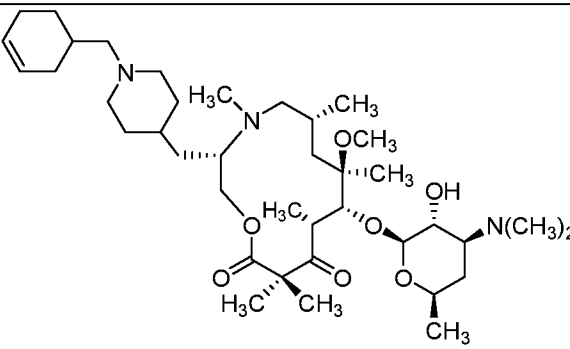
45	
46	
47	
48	

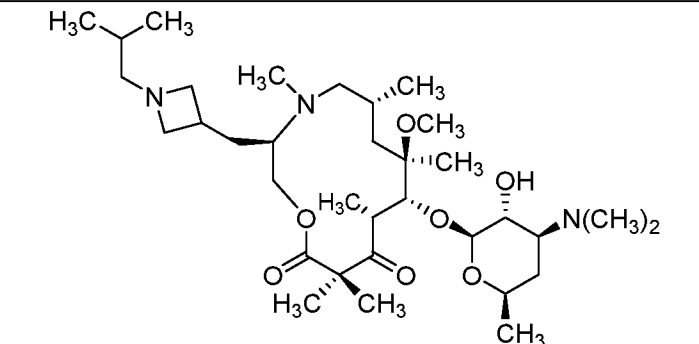
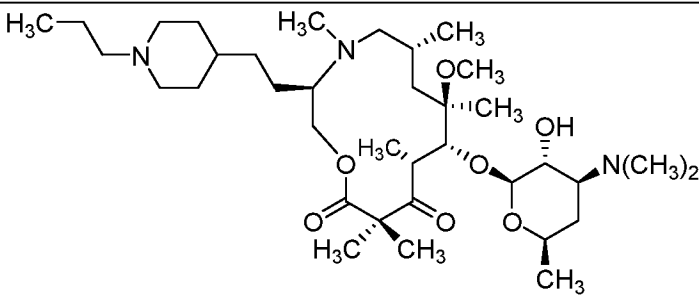
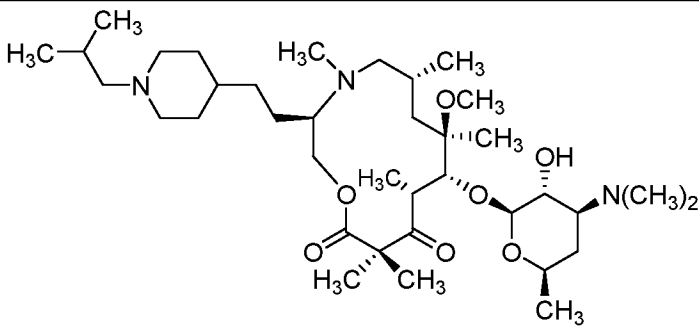
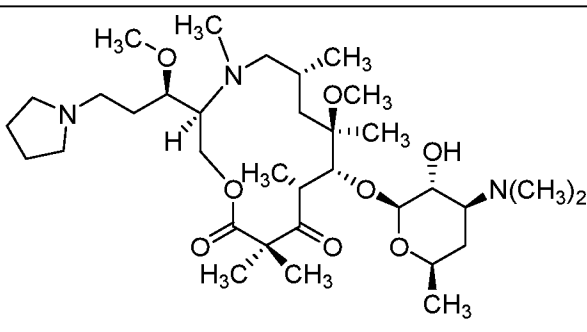
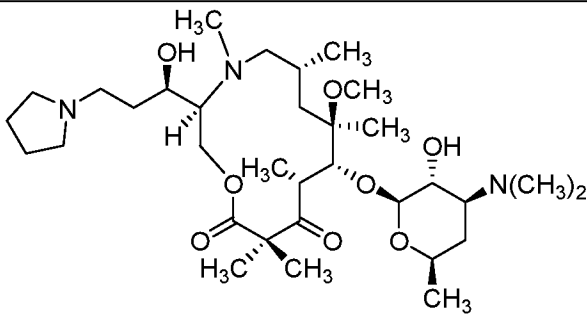
49	
50	
51	
52	
53	

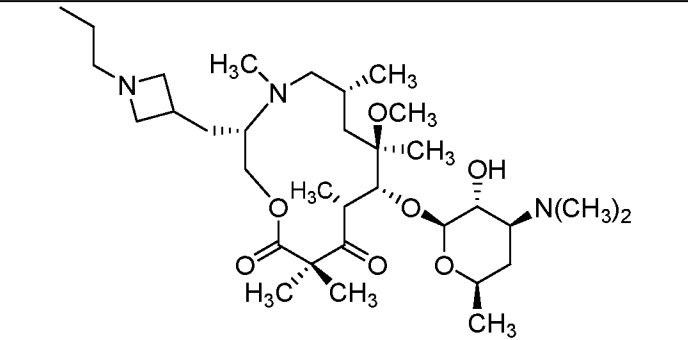
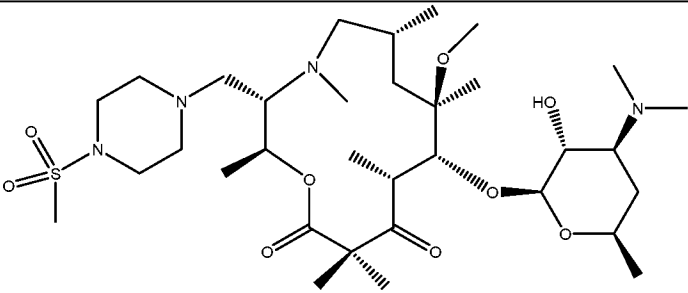
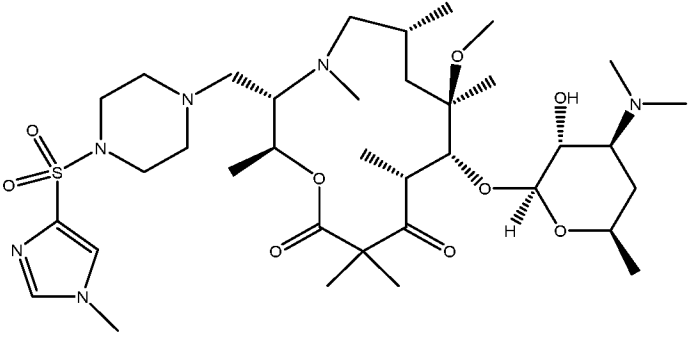
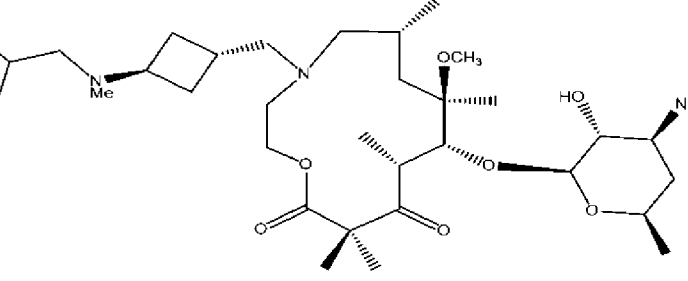
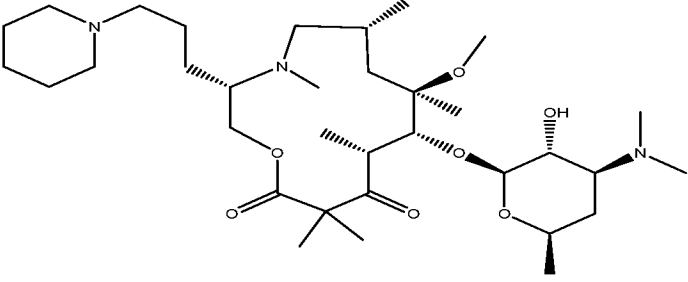
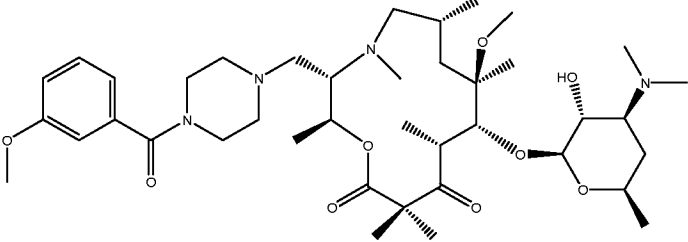
54	
55	
56	
57	
58	
59	

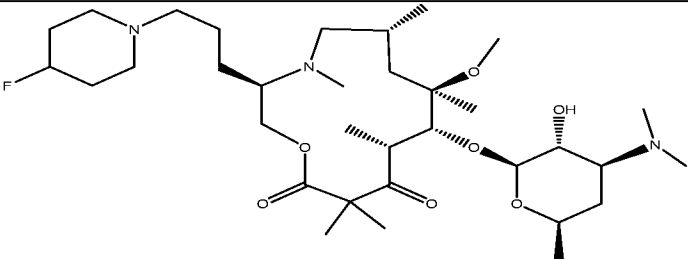
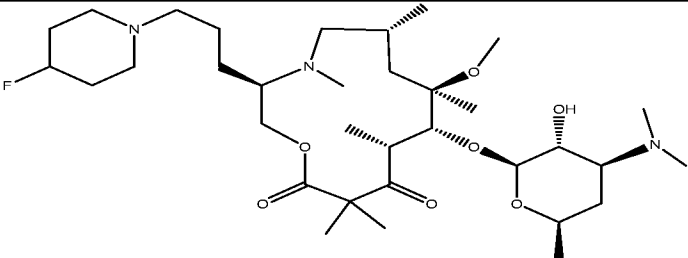
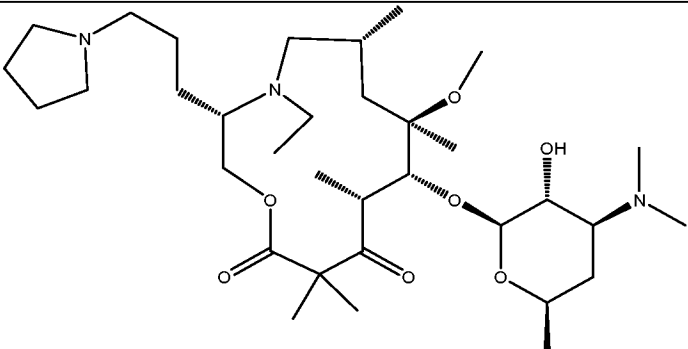
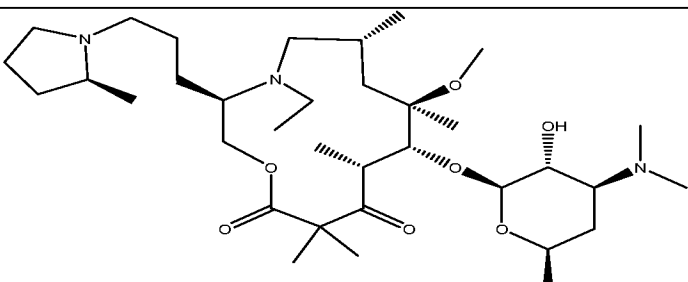
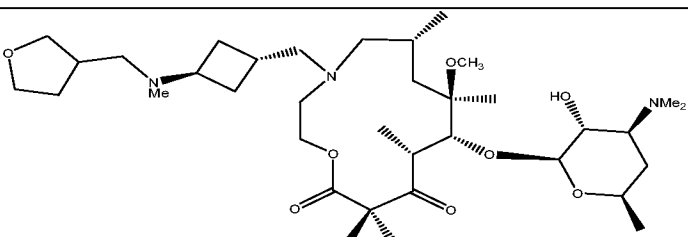
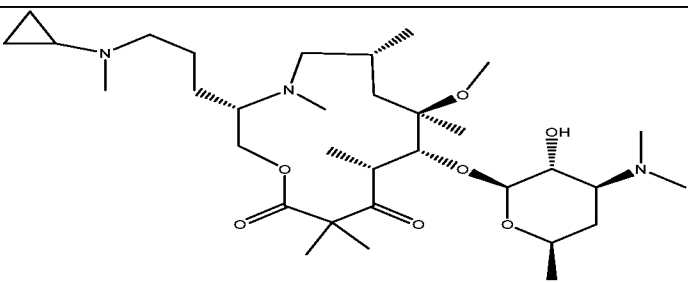
60	
61	
62	
63	
64	

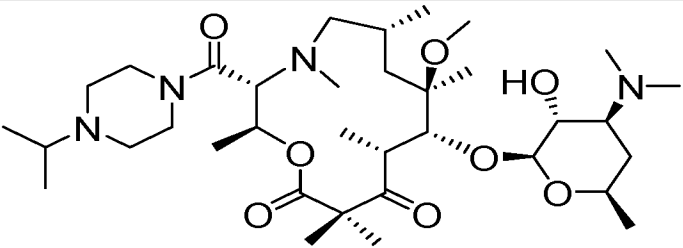
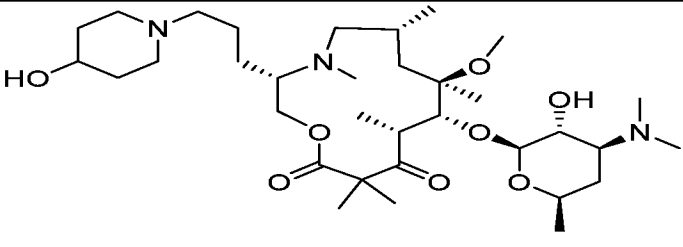
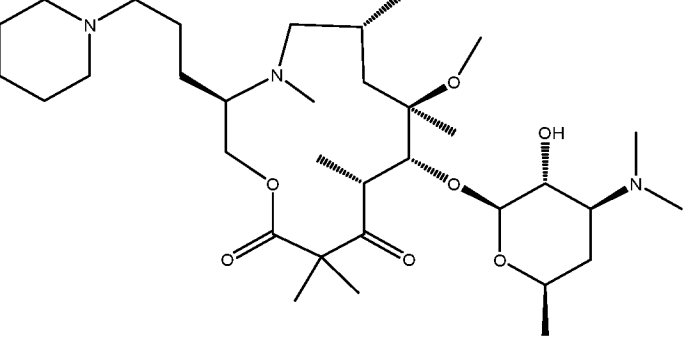
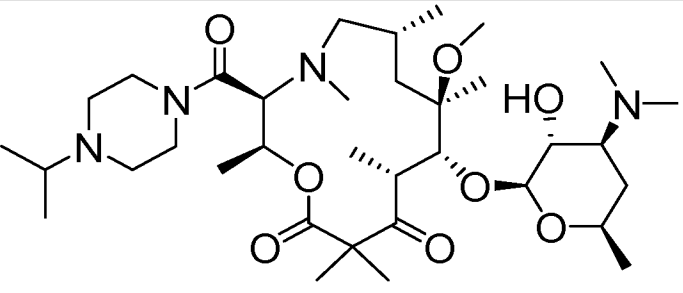
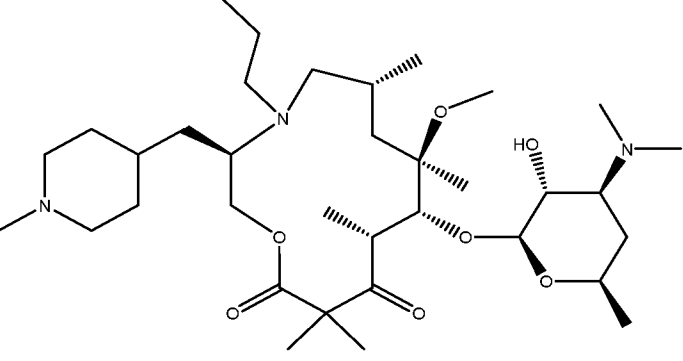
65	
66	
67	
68	

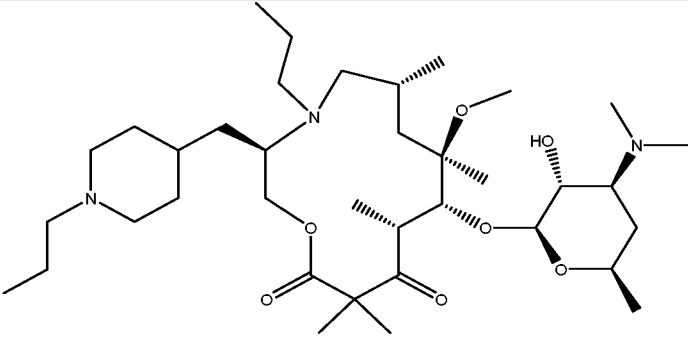
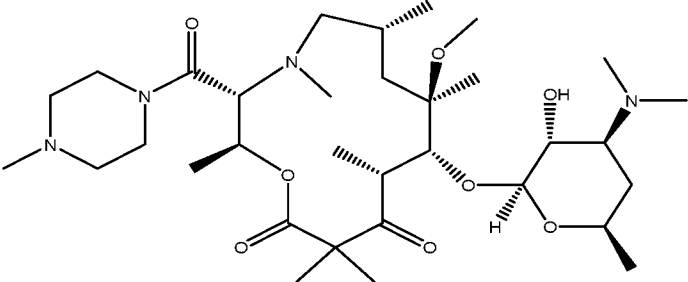
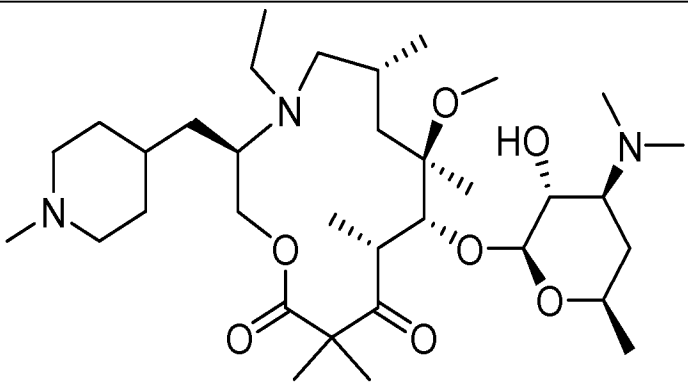
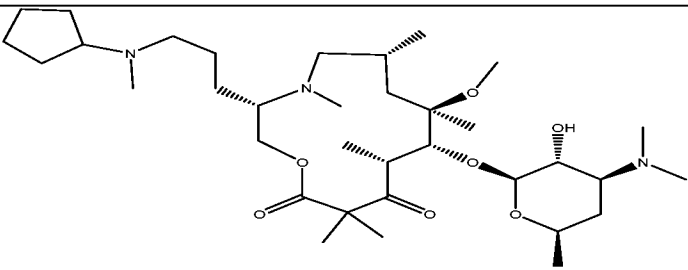
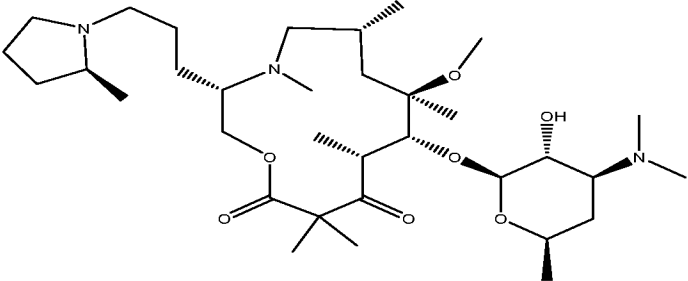
69	
70	
71	
72	
73	

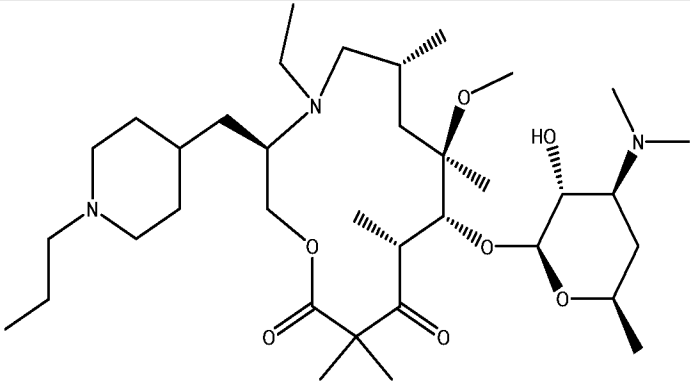
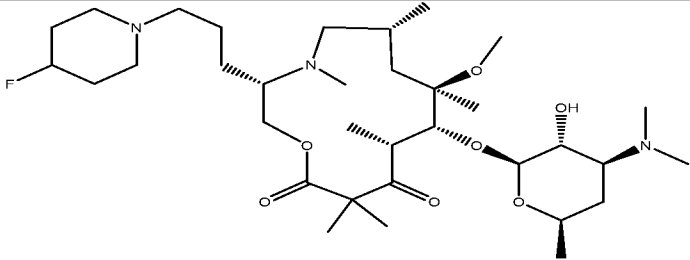
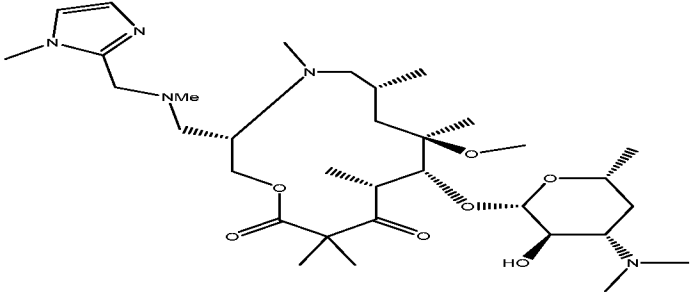
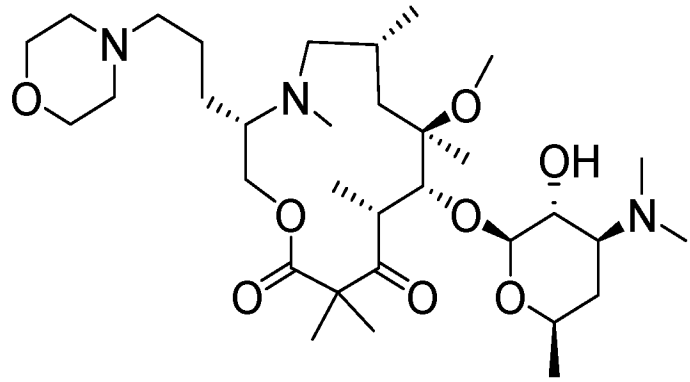
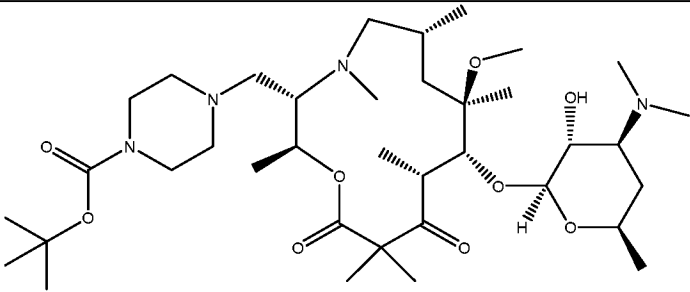
74	
75	
76	
77	
78	

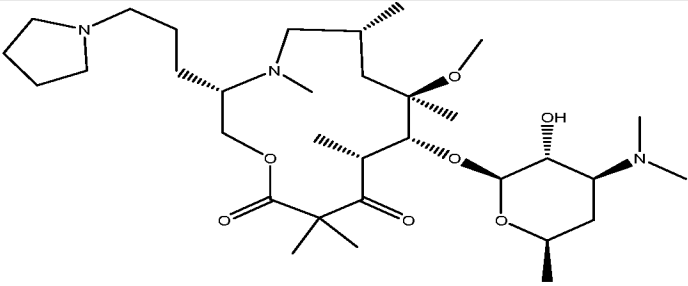
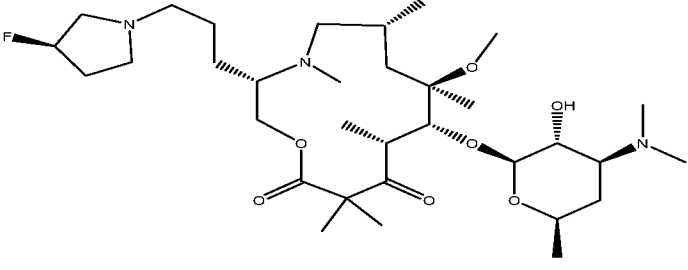
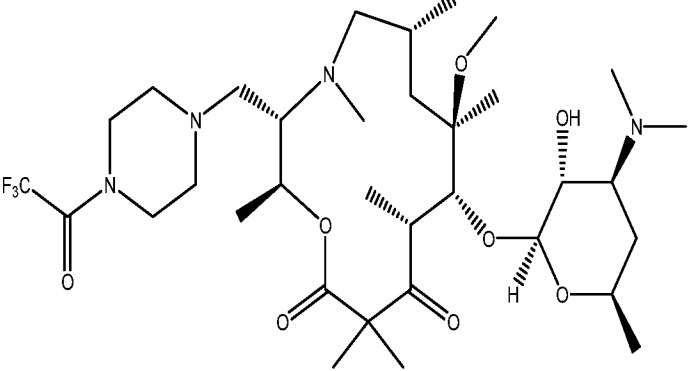
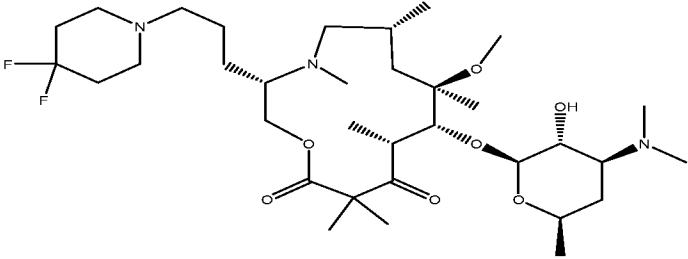
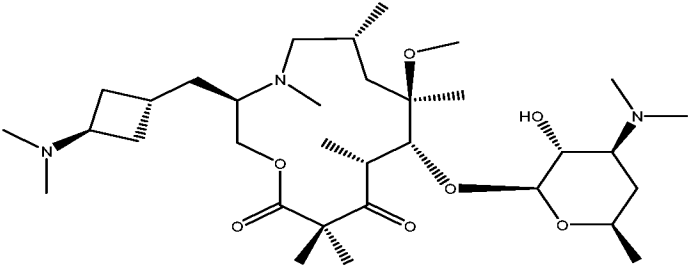
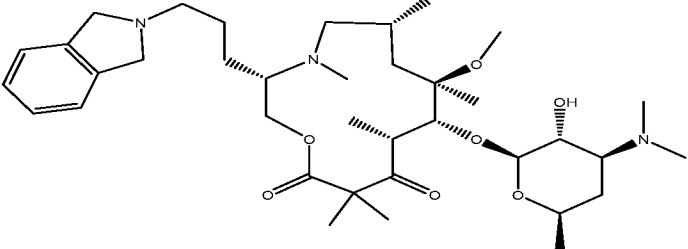
79	
80	
81	
82	
83	
84	

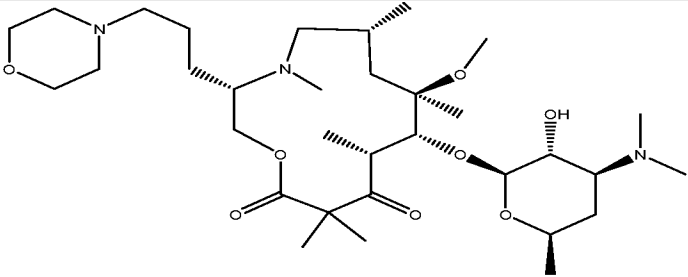
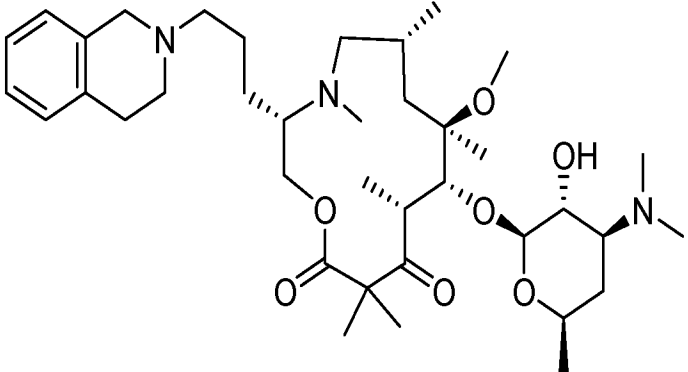
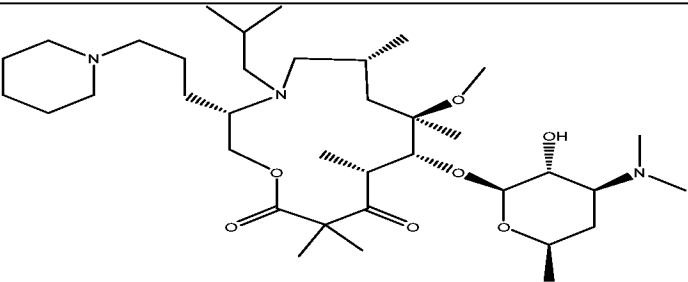
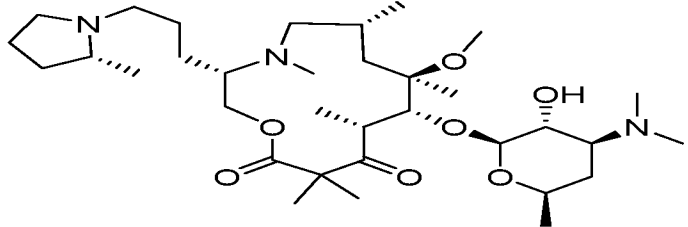
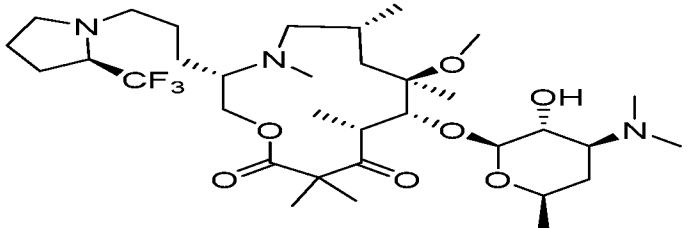
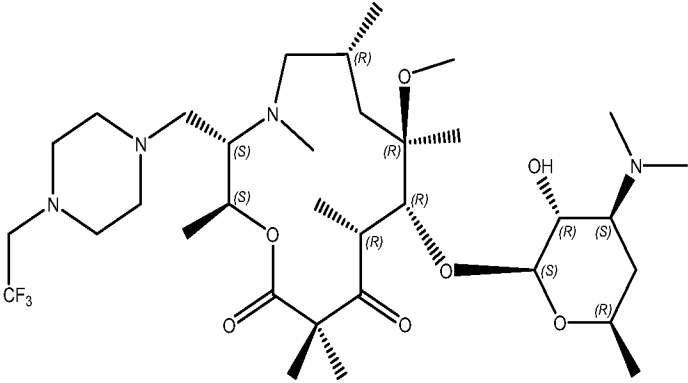
85	
86	
87	
88	
89	
90	

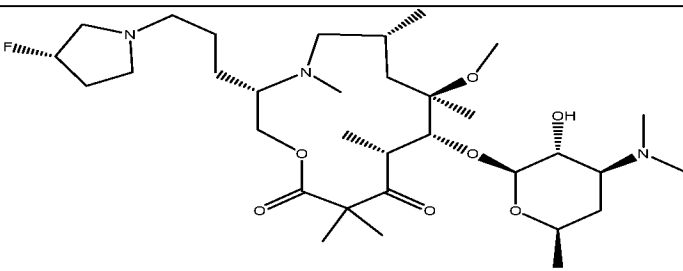
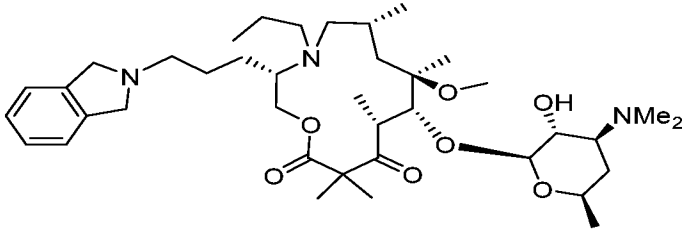
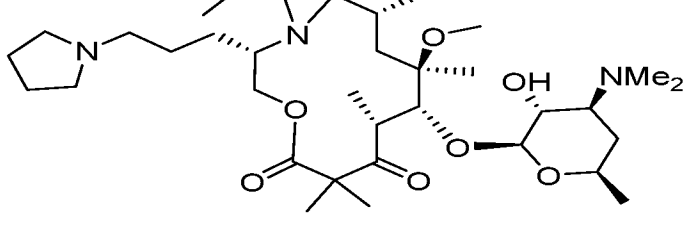
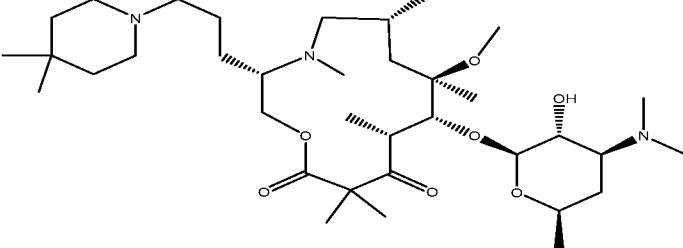
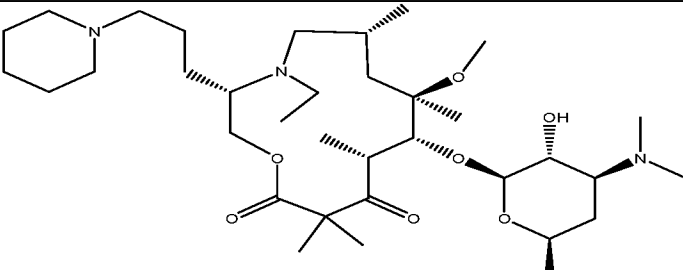
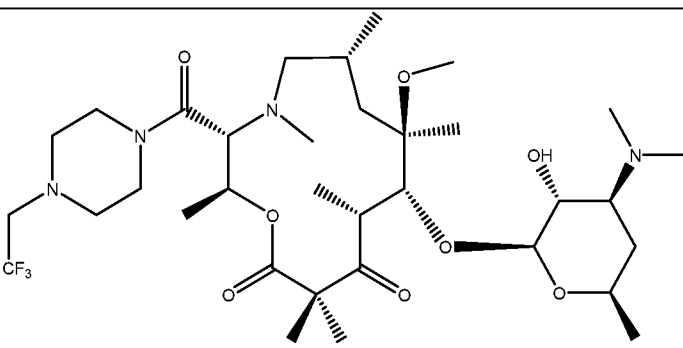
91	
92	
93	
94	
95	

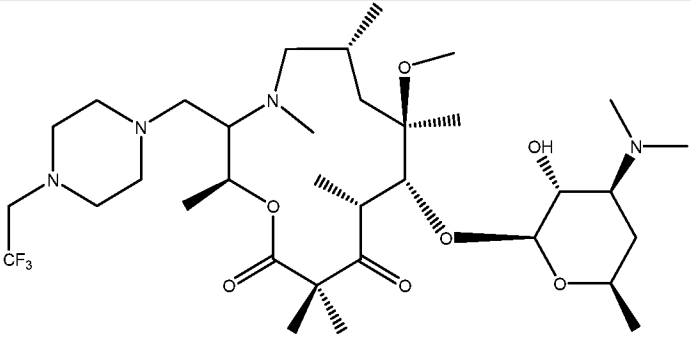
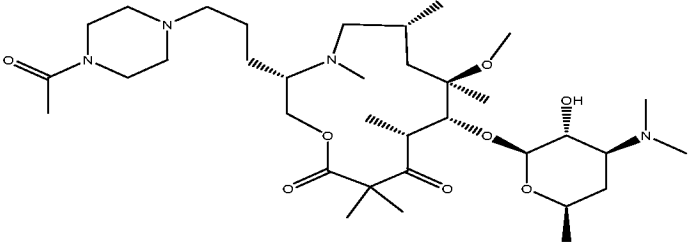
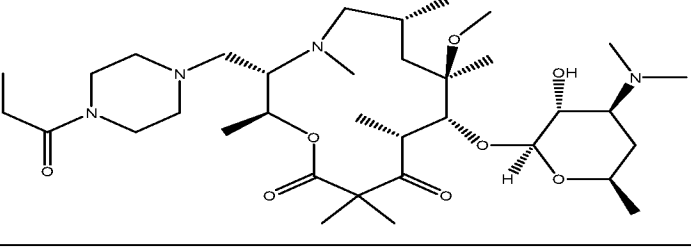
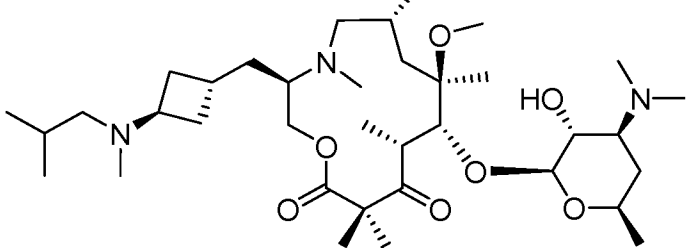
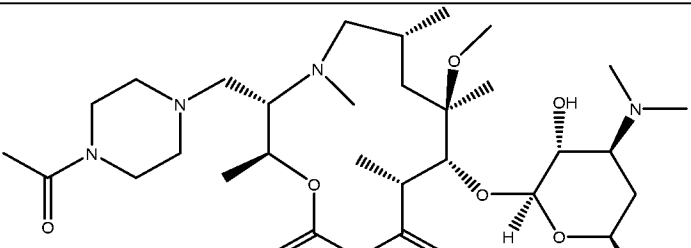
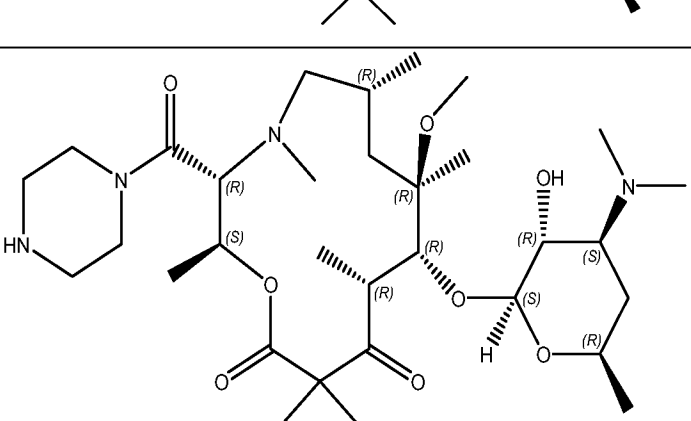
96	
97	
98	
99	
101	

102	
103	
104	
105	
106	

107	
108	
109	
110	
111	
112	

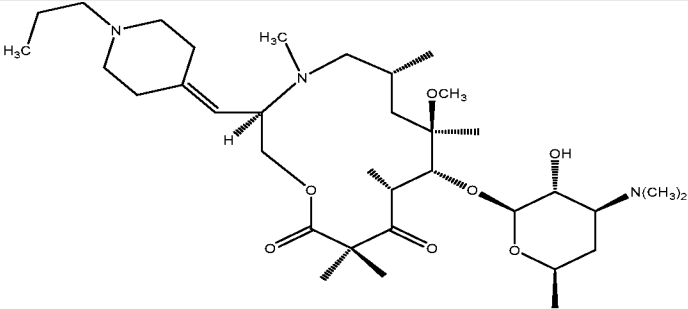
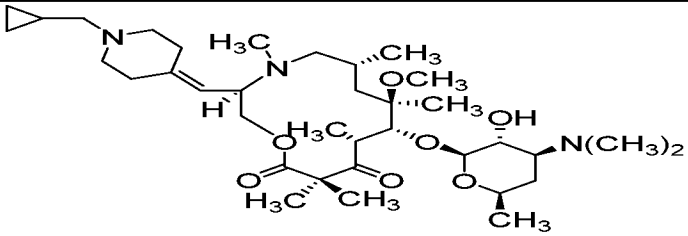
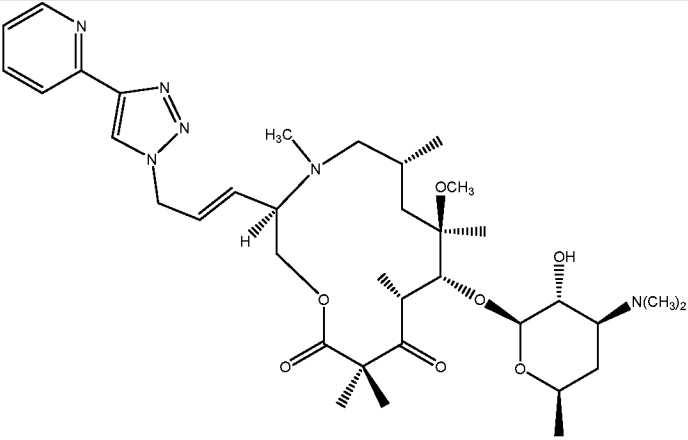
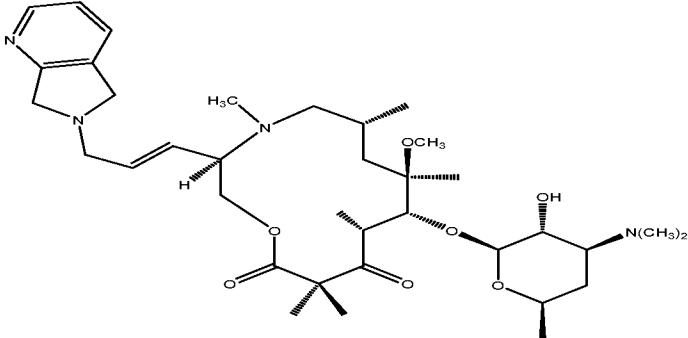
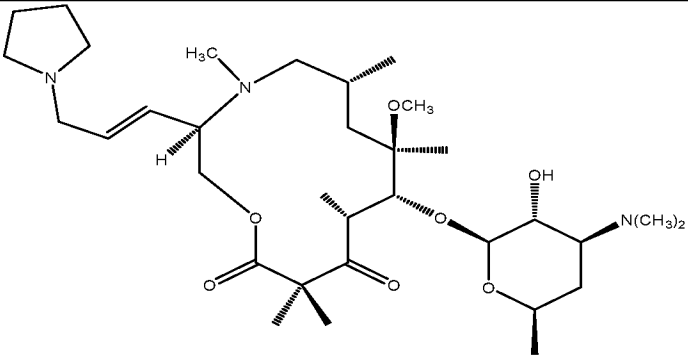
119	
120	
121	
122	
123	
124	

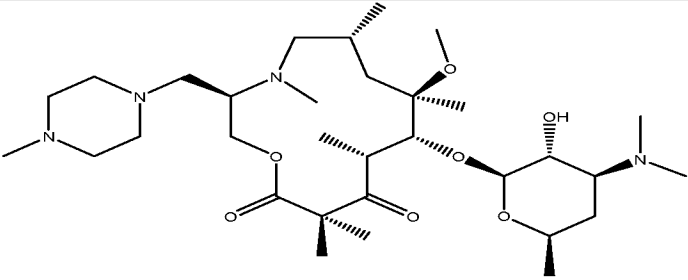
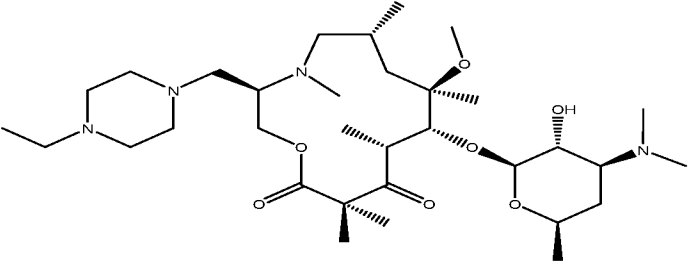
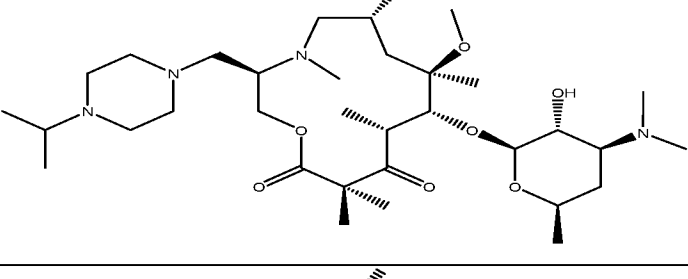
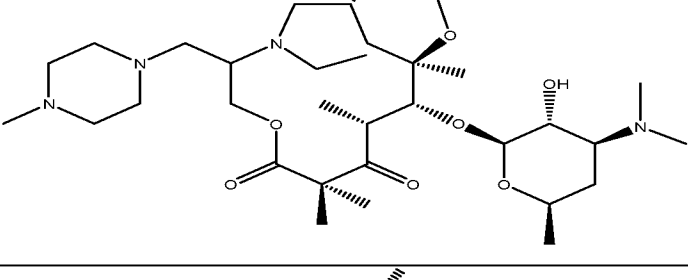
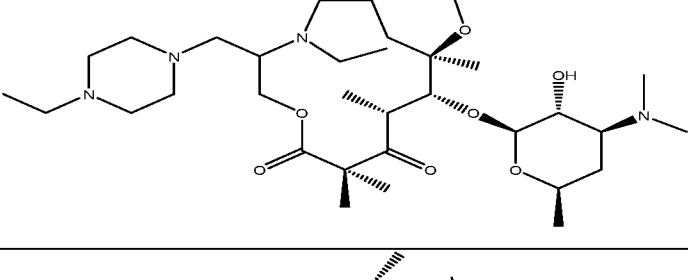
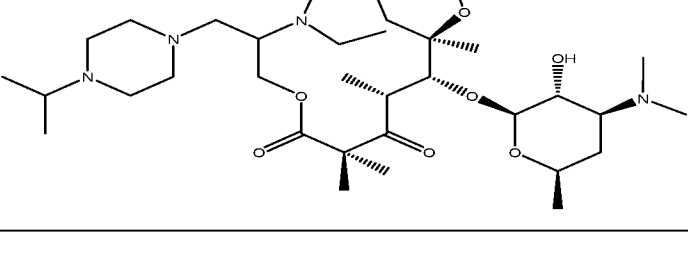
125	
126	
127	
128	
129	
130	

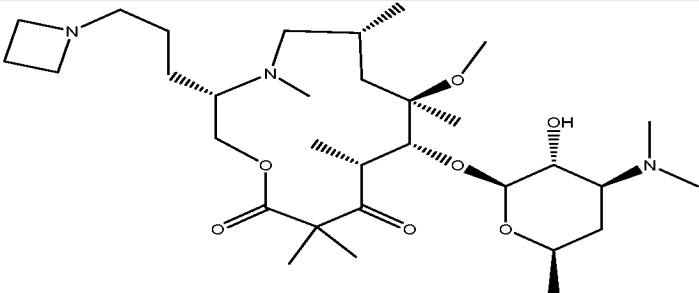
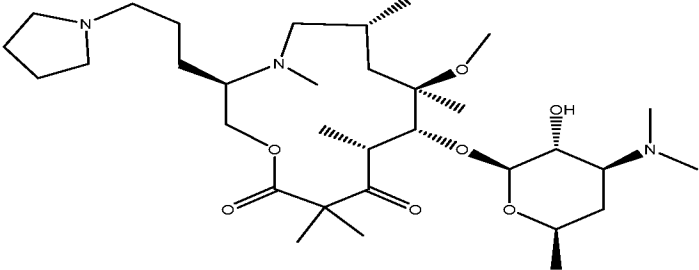
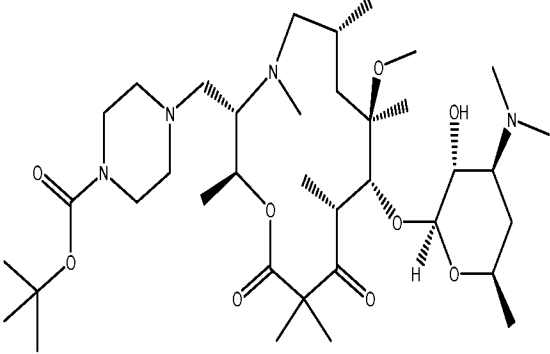
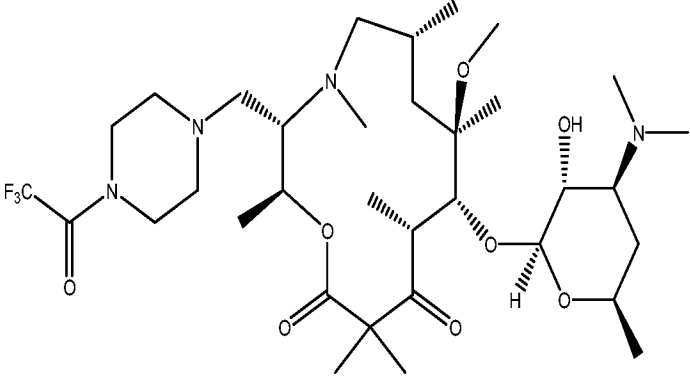
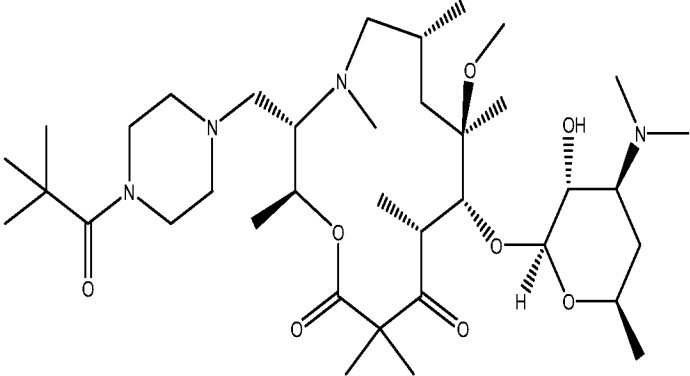
131	
132	
133	
134	
135	
136	

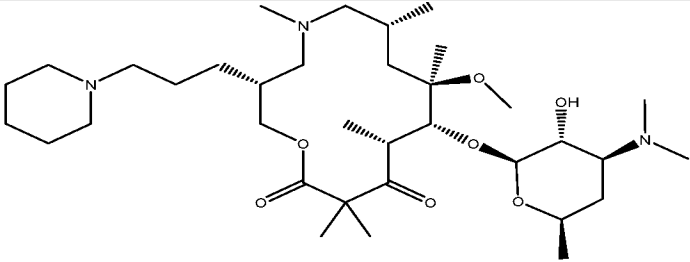
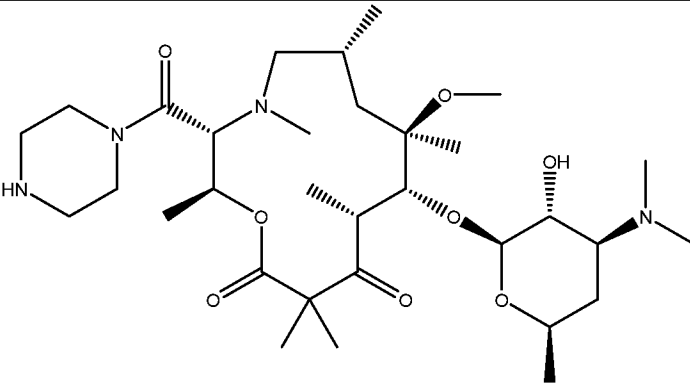
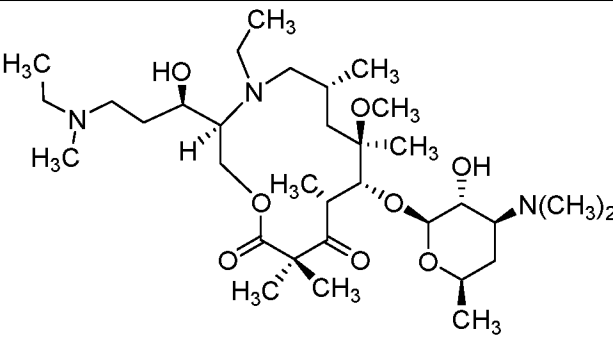
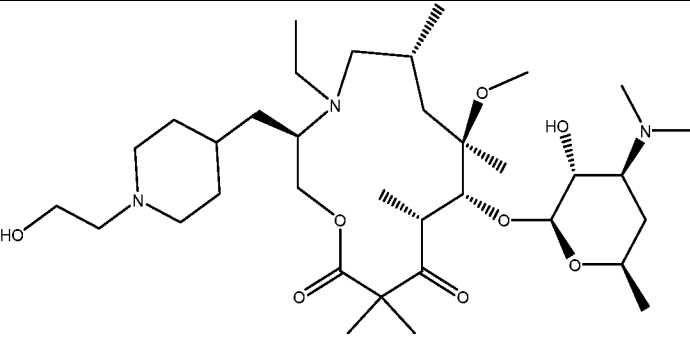
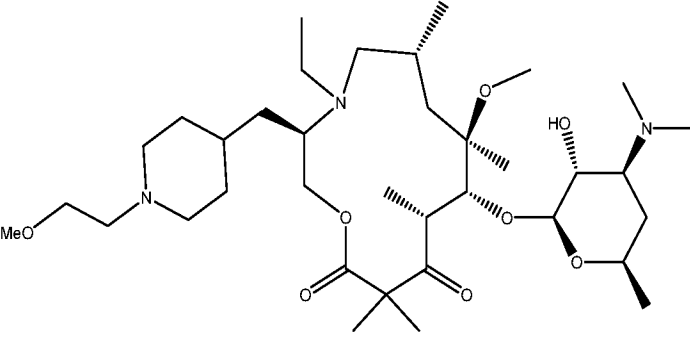
137	<chem>CN(C)[C@H]1O[C@H](C[C@@H]2[C@@H](OC)[C@H](C[C@H]2N(C)C)C(=O)C(C)(C)C(=O)OC[C@H]3C[C@@H](C)[C@H](C(=O)N4CCNCC4)[C@H]3O</chem>
138	<chem>CN(C)[C@H]1O[C@H](C[C@@H]2[C@@H](OC)[C@H](C[C@H]2N(C)C)C(=O)C(C)(C)C(=O)OC[C@H]3C[C@@H](C)[C@H](C(=O)N4CCNCC4)[C@H]3O</chem>
139	<chem>CN(C)[C@H]1O[C@H](C[C@@H]2[C@@H](OC)[C@H](C[C@H]2N(C)C)C(=O)C(C)(C)C(=O)OC[C@H]3C[C@@H](C)[C@H](C(=O)N4CCNCC4)[C@H]3O</chem>
140	<chem>CN(C)[C@H]1O[C@H](C[C@@H]2[C@@H](OC)[C@H](C[C@H]2N(C)C)C(=O)C(C)(C)C(=O)OC[C@H]3C[C@@H](C)[C@H](C(=O)N4CCNCC4)[C@H]3O</chem>
141	<chem>CN(C)[C@H]1O[C@H](C[C@@H]2[C@@H](OC)[C@H](C[C@H]2N(C)C)C(=O)C(C)(C)C(=O)OC[C@H]3C[C@@H](C)[C@H](C(=O)N4CCNCC4)[C@H]3O</chem>
142	<chem>CN(C)[C@H]1O[C@H](C[C@@H]2[C@@H](OC)[C@H](C[C@H]2N(C)C)C(=O)C(C)(C)C(=O)OC[C@H]3C[C@@H](C)[C@H](C(=O)N4CCNCC4)[C@H]3O</chem>

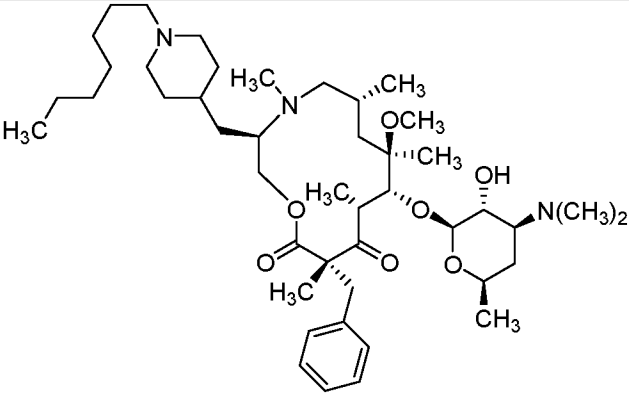
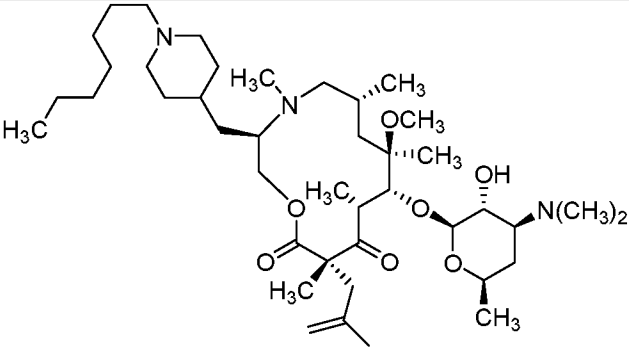
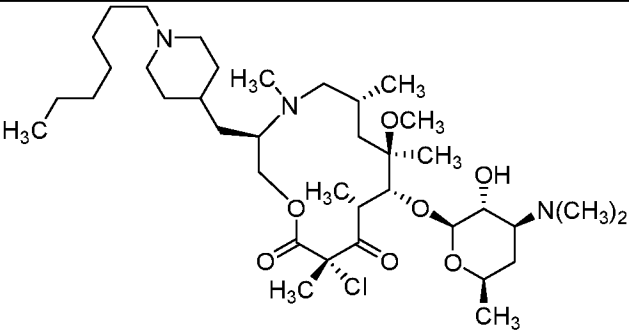
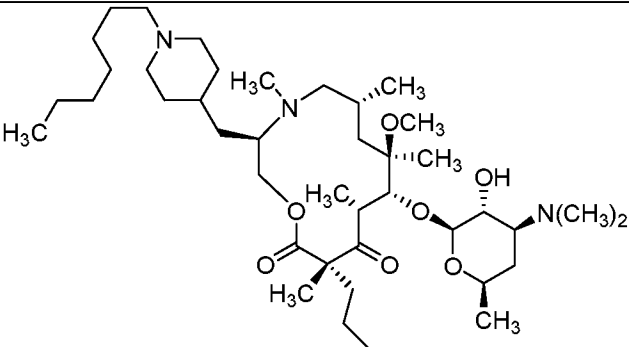
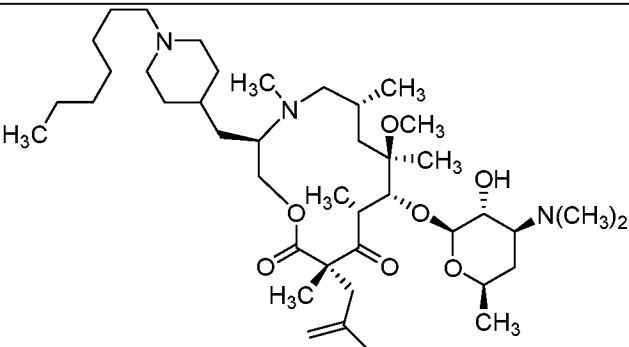
143	
144	
145	
146	
147	
148	

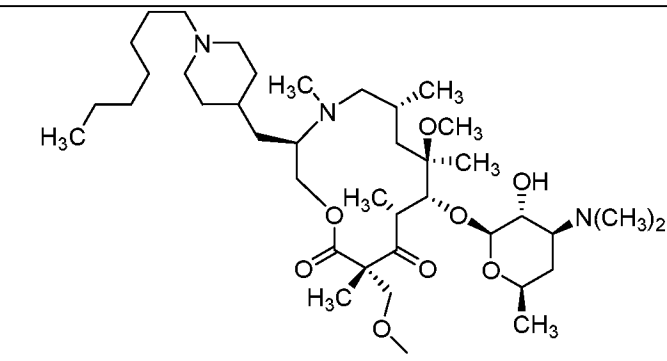
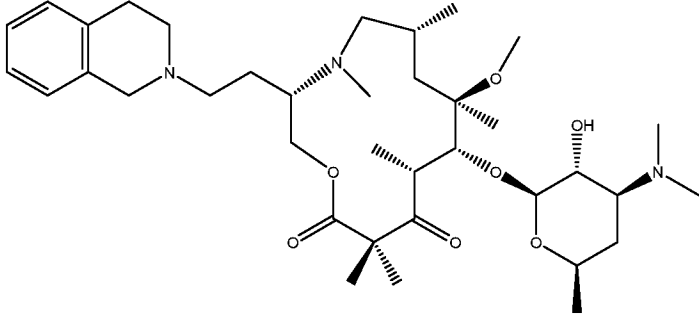
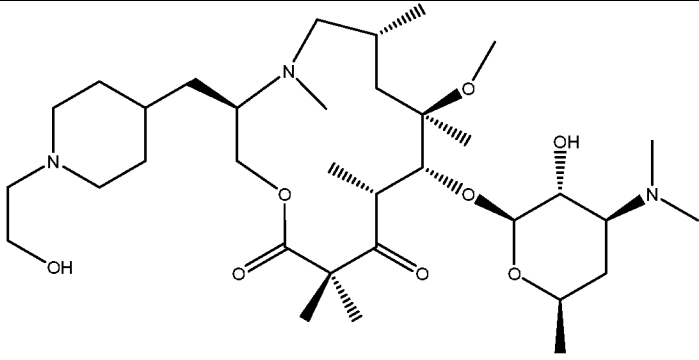
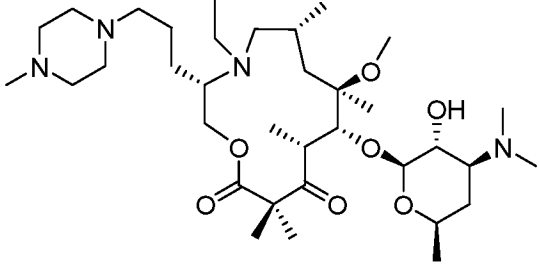
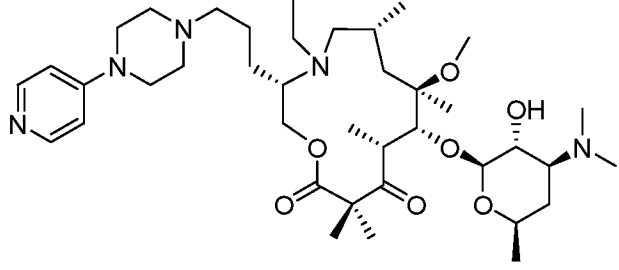
149	
150	
151	
152	
153	

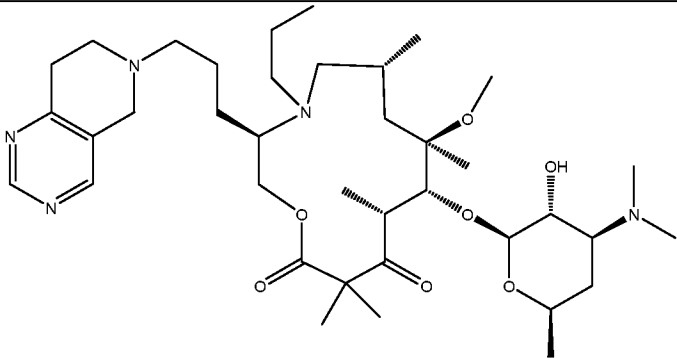
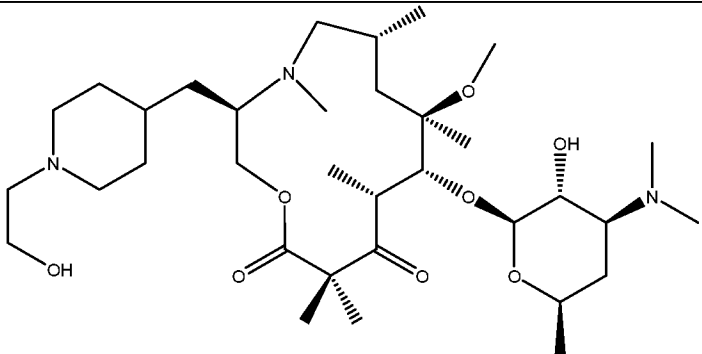
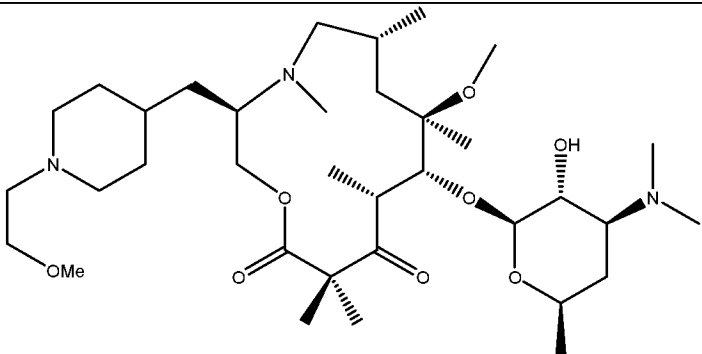
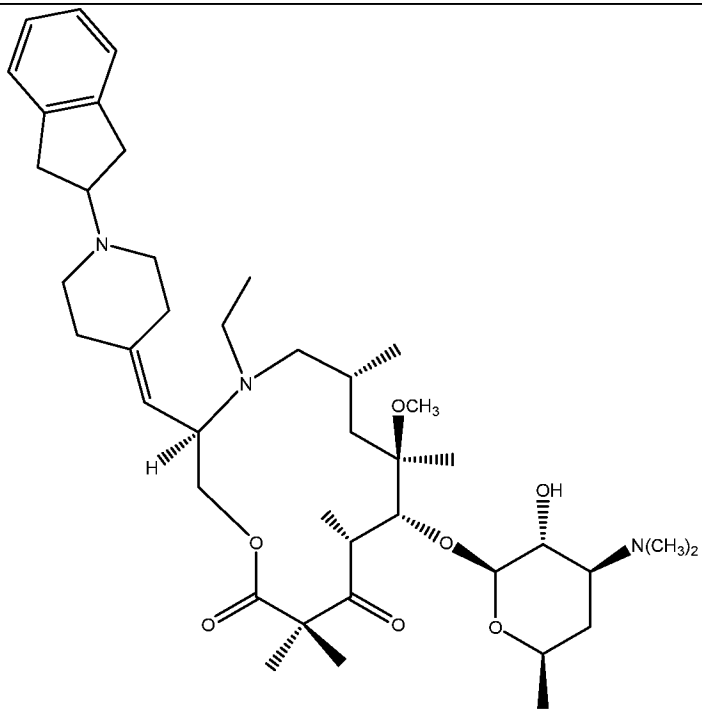
154	
155	
156	
157	
158	
159	

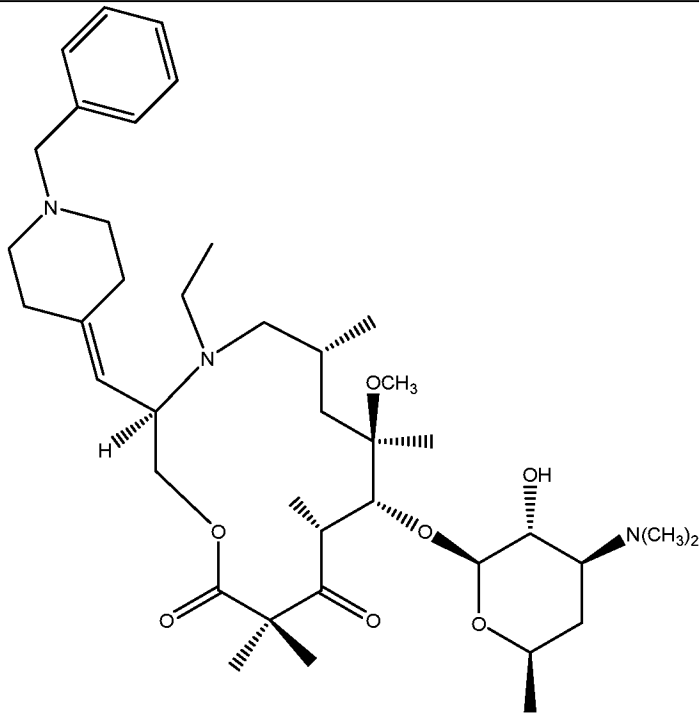
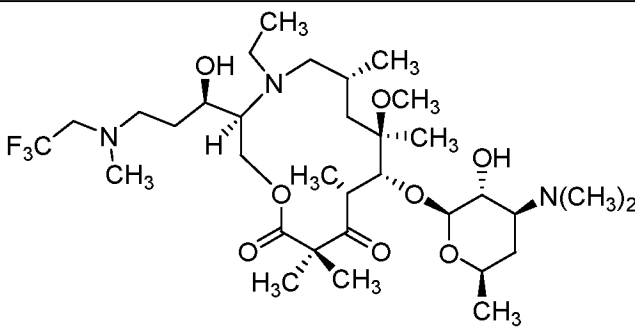
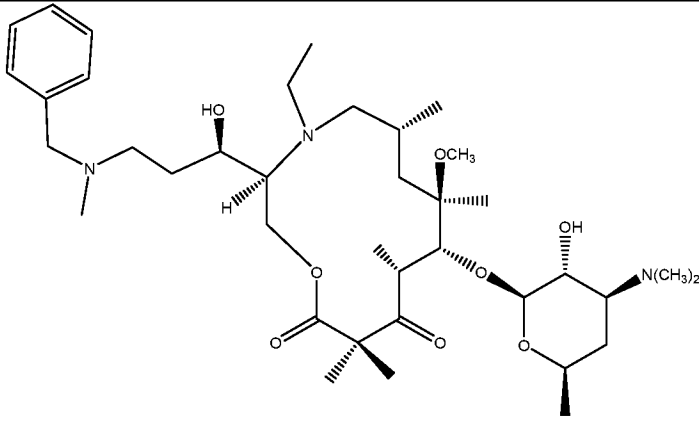
160	
161	
162	
163	
164	

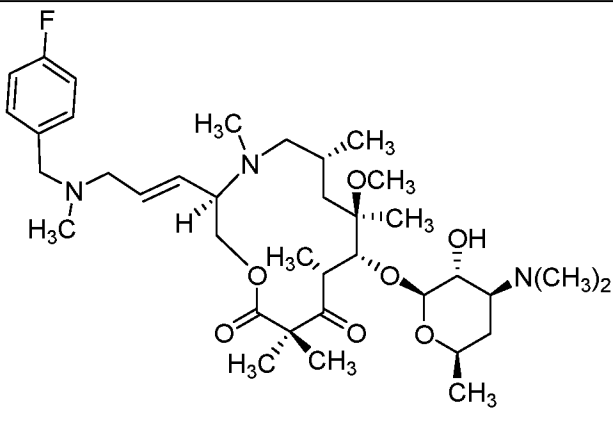
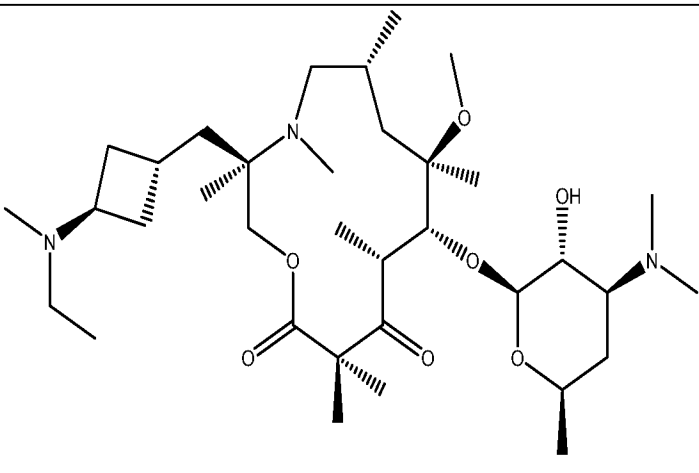
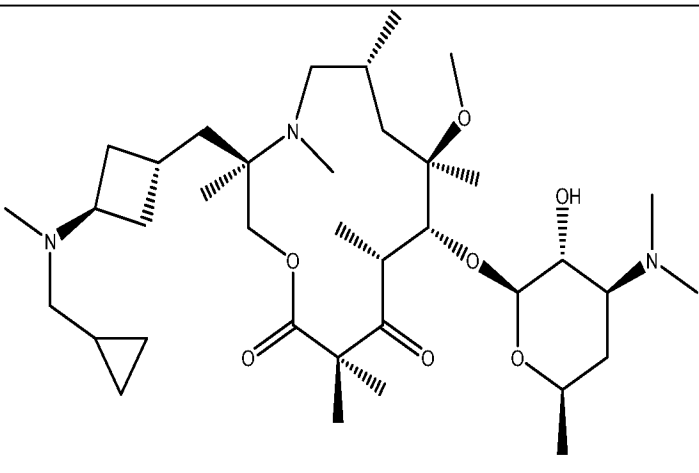
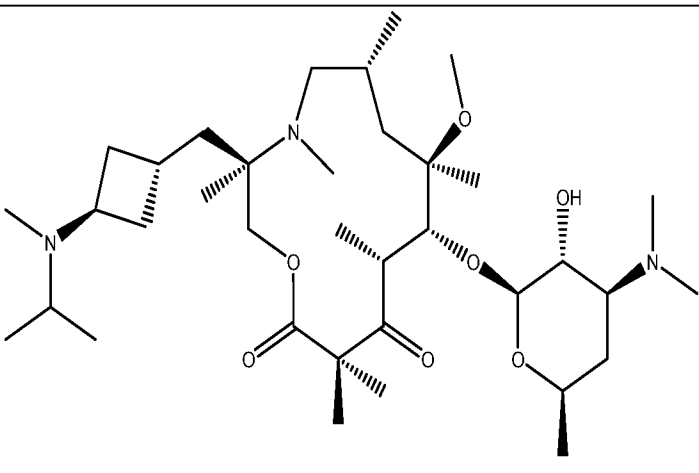
165	
166	
168	
169	
170	

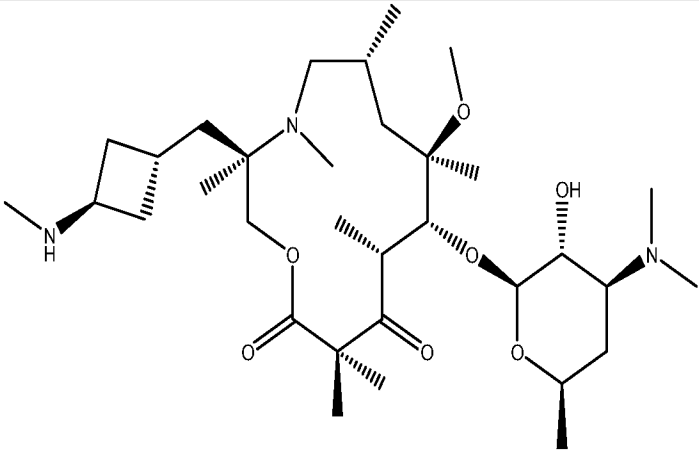
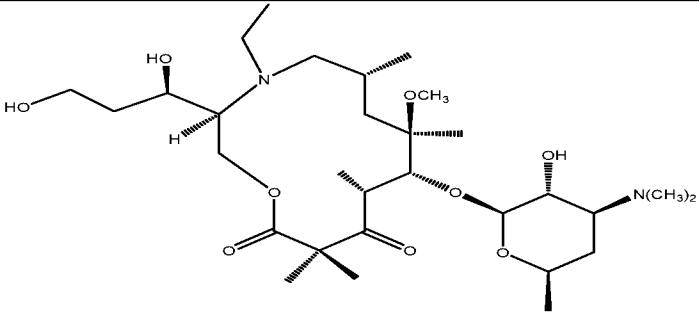
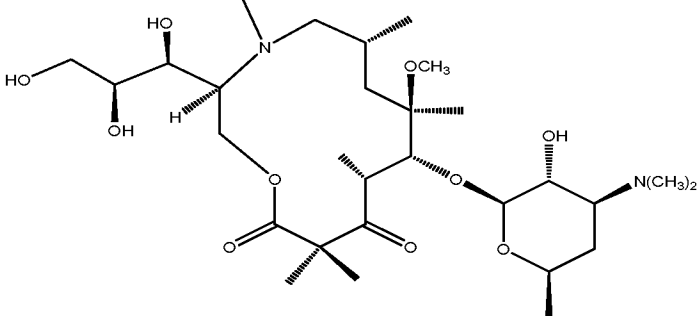
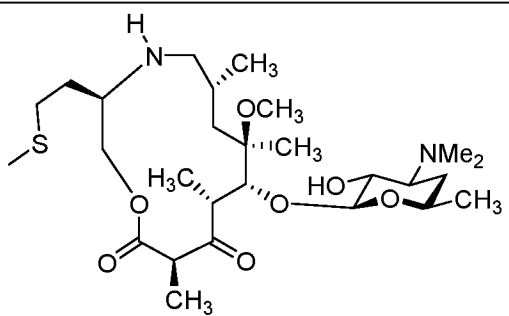
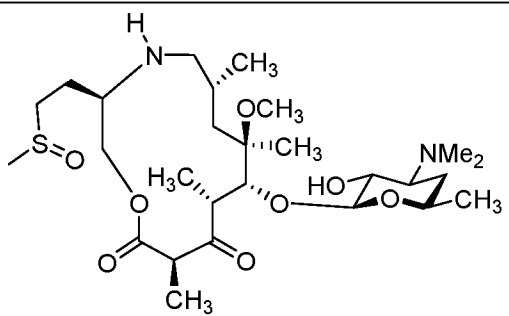
171	
172	
173	
174	
175	

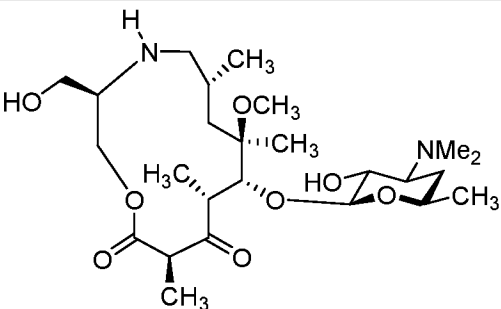
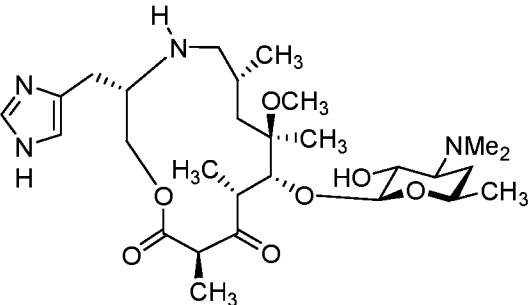
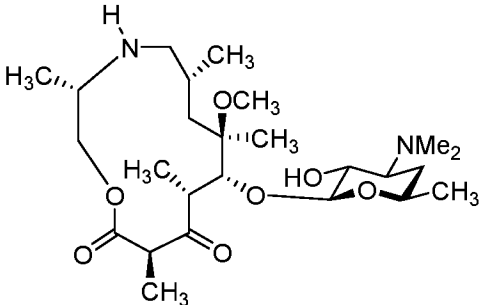
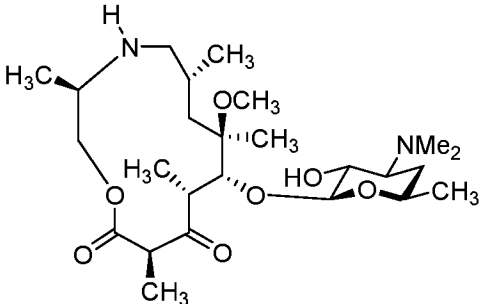
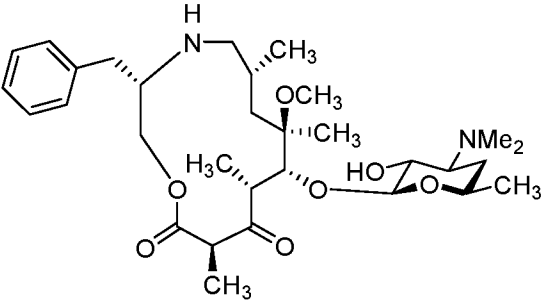
176	
177	
178	
180	
181	

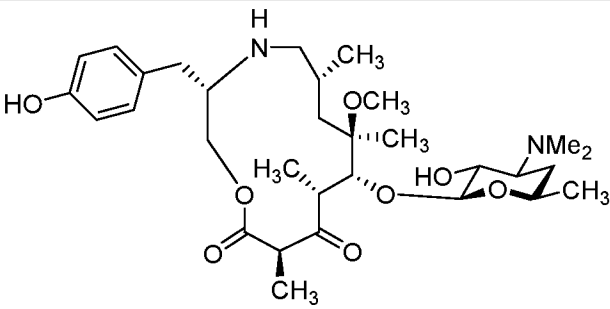
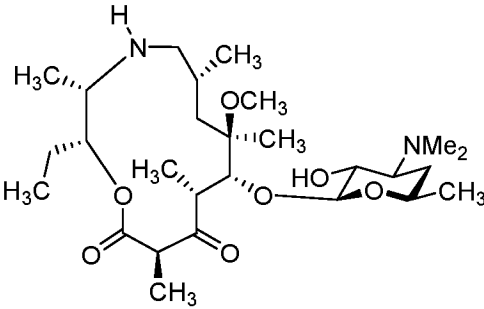
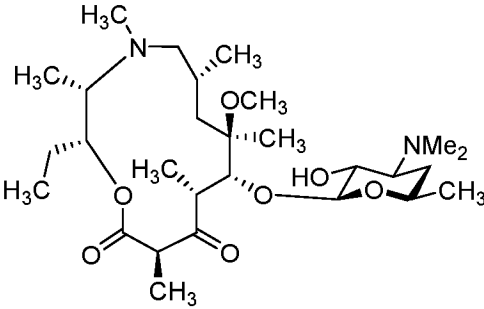
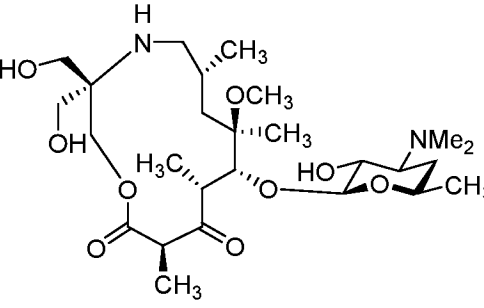
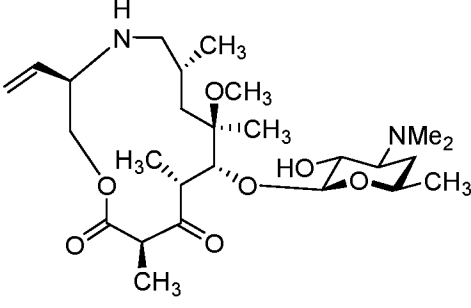
182	
189	
190	
191	

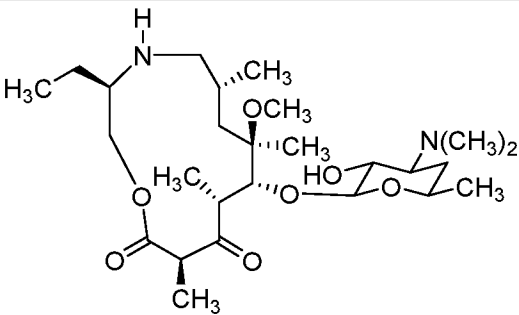
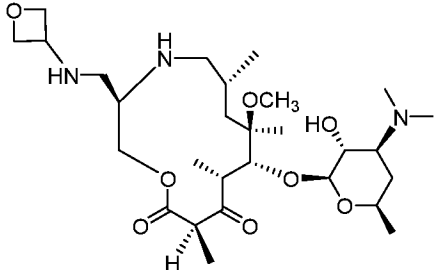
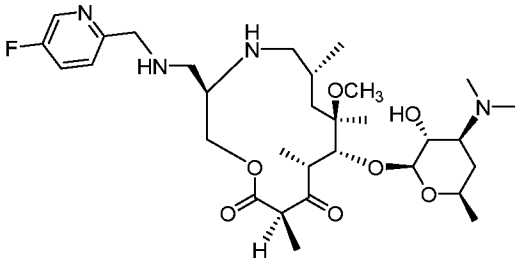
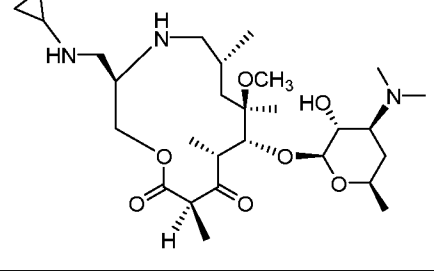
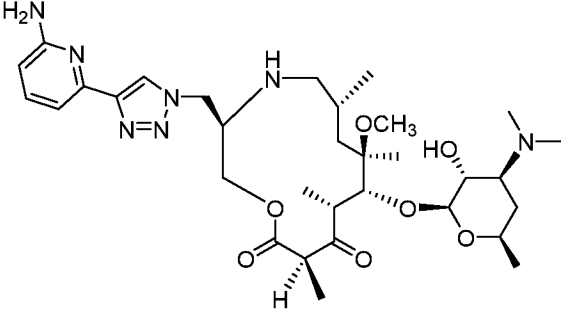
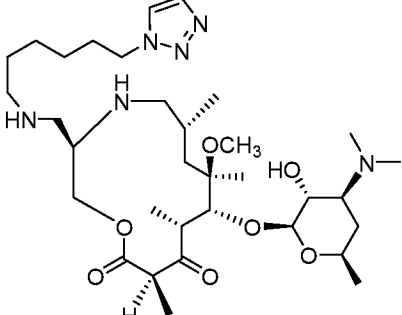
192	
193	
194	

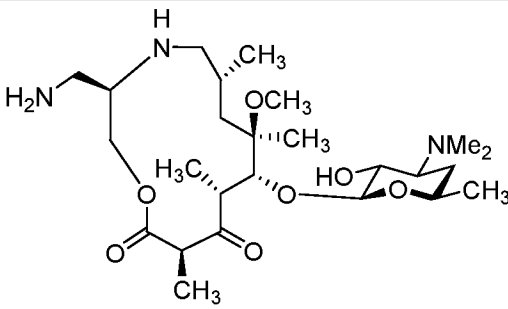
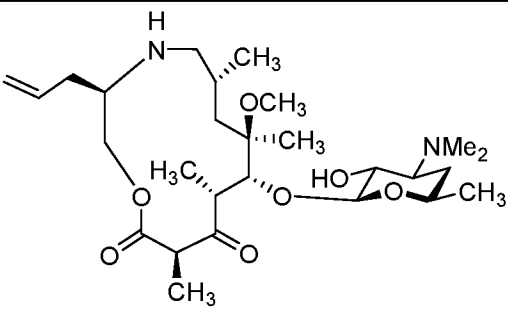
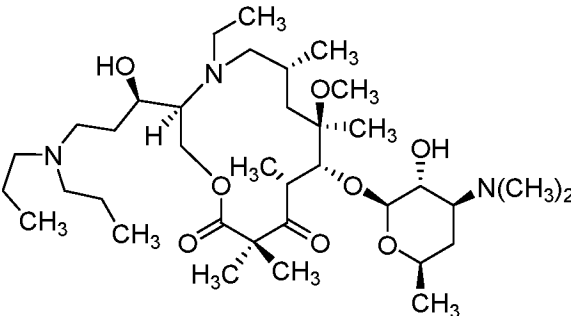
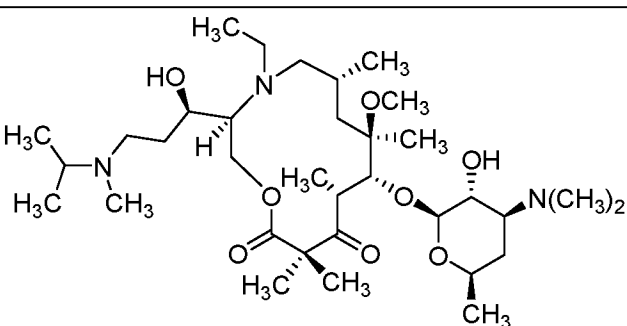
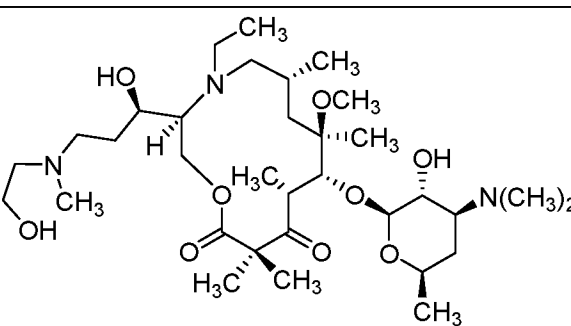
195	
196	
197	
198	

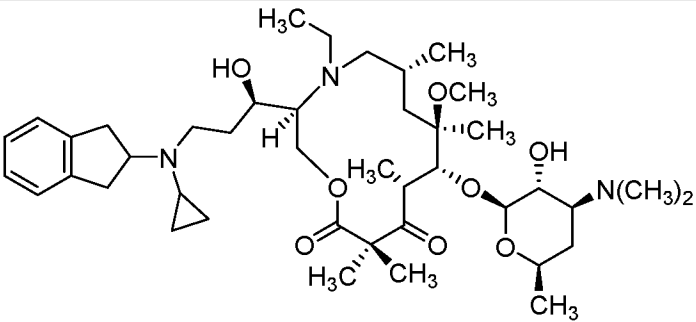
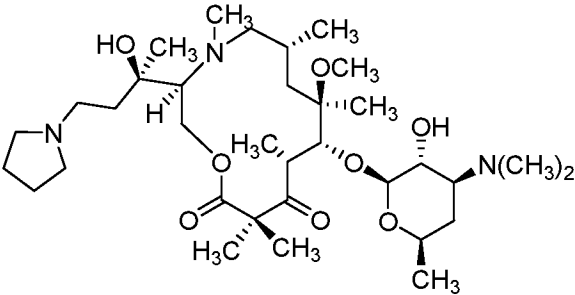
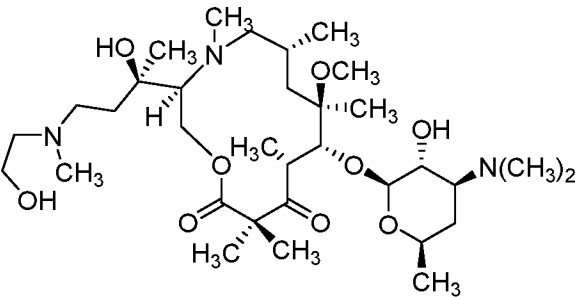
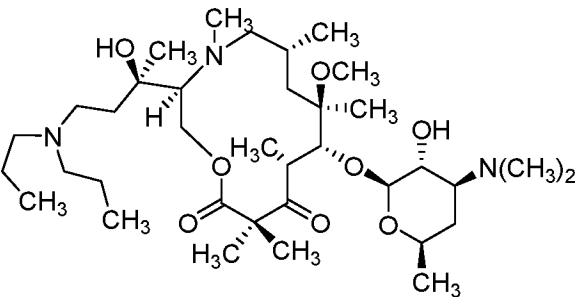
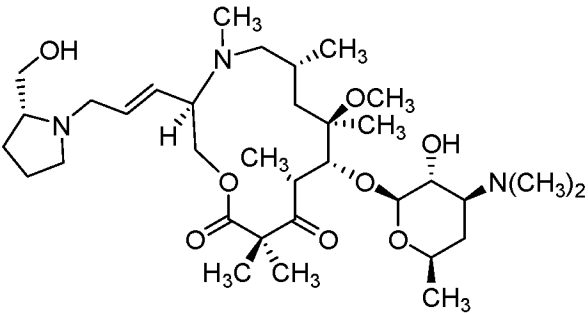
199	
200	
201	
202	
203	

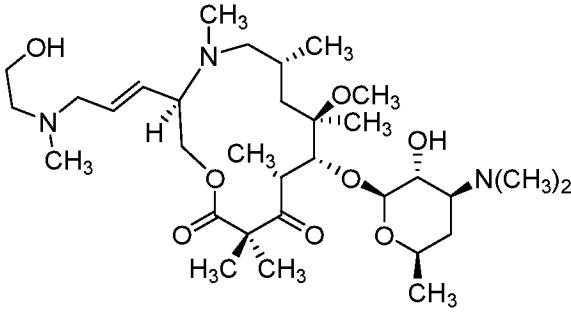
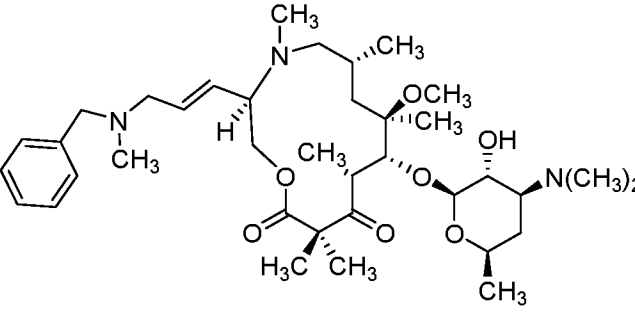
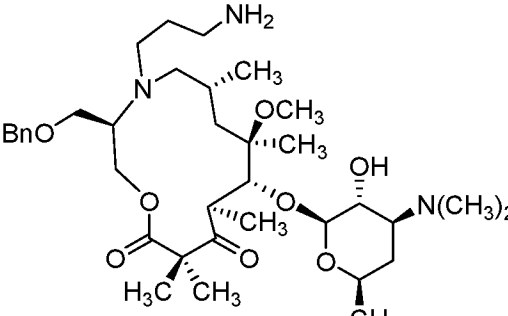
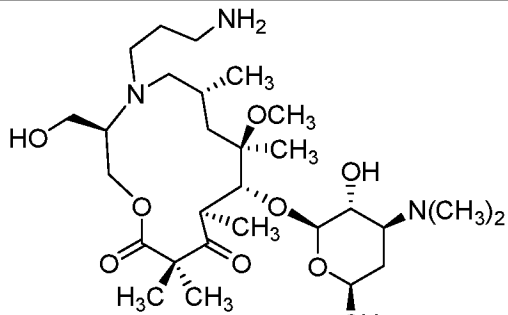
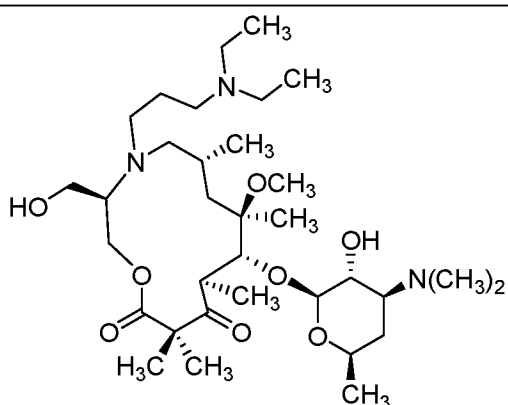
204	
205	
206	
207	
208	

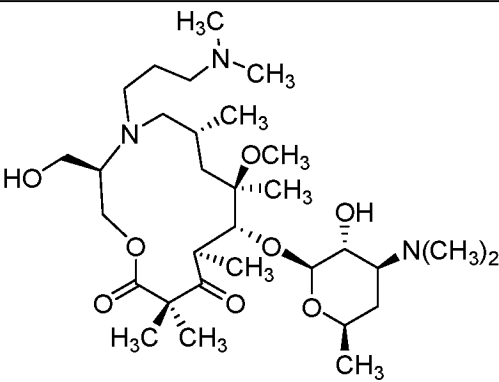
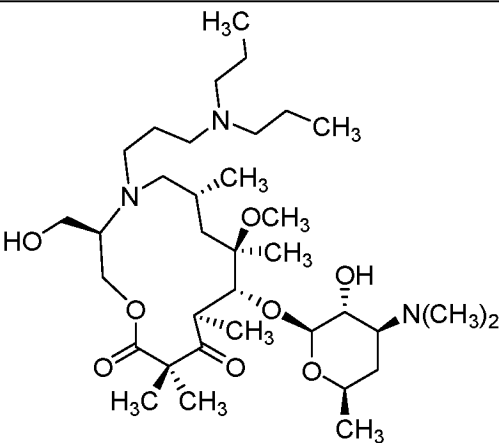
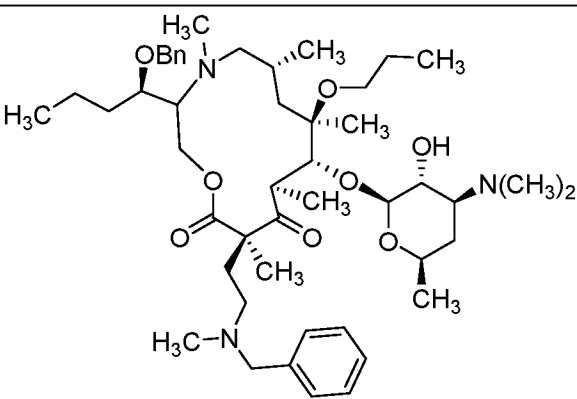
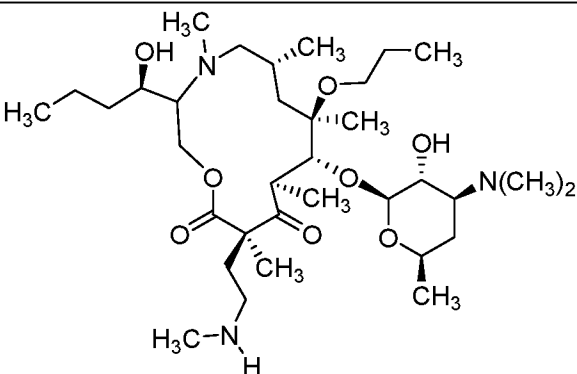
209	
210	
211	
212	
213	

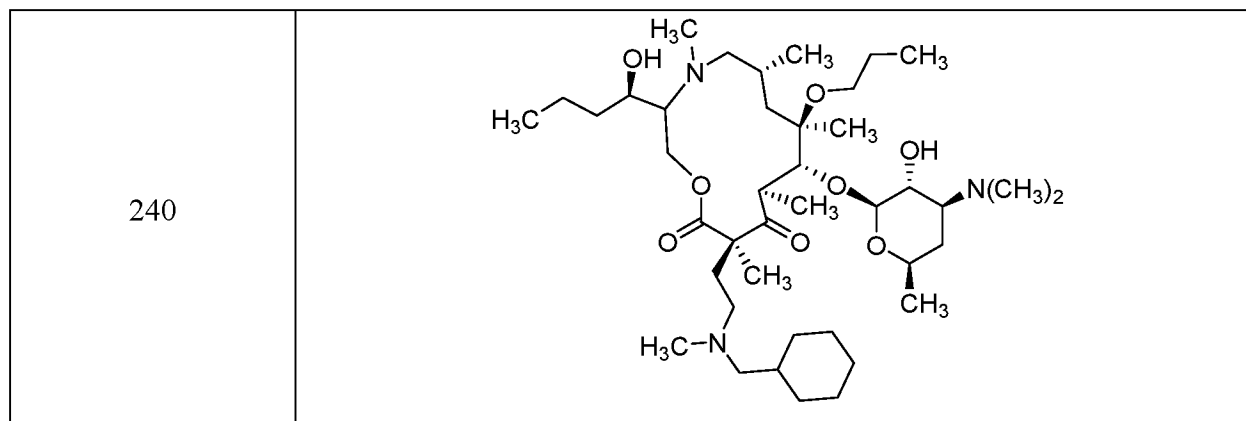
215	
216	
217	
218	
219	
220	

221	
222	
223	
224	
225	

226	
227	
228	
229	
230	

231	
232	
233	
234	
235	

236	
237	
238	
239	



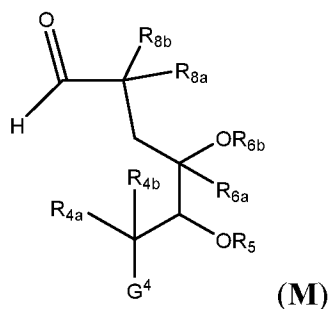
[00130] Если не указано иное, любые описанные в данном документе формулы также включают соли, сольваты, гидраты, полиморфы, сокристаллы, таутомеры, стереоизомеры и их производные, меченные изотопами. В определенных вариантах реализации изобретения предложенное соединение представляет собой соль любой из формул, описанных в данном документе. В определенных вариантах реализации изобретения предложенное соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль любой из формул, описанных в данном документе. В определенных вариантах реализации изобретения предложенное соединение представляет собой сольват любой из формул, описанных в данном документе. В определенных вариантах реализации изобретения предложенное соединение представляет собой гидрат любой из формул, описанных в данном документе. В определенных вариантах реализации изобретения предложенное соединение представляет собой полиморф любой из формул, описанных в данном документе. В определенных вариантах реализации изобретения предложенное соединение представляет собой сокристалл любой из формул, описанных в данном документе. В определенных вариантах реализации изобретения предложенное соединение представляет собой таутомер любой из формул, описанных в данном документе. В определенных вариантах реализации изобретения предложенное соединение представляет собой стереоизомер любой из формул, описанных в данном документе. В определенных вариантах реализации изобретения предложенное соединение имеет форму, меченную изотопом, любой из формул, описанных в данном документе. Например, соединения, имеющие настоящую структуру, за исключением замены водорода дейтерием или тритием, заменой ^{19}F на ^{18}F , или заменой ^{12}C на ^{13}C или ^{14}C находятся в рамках данного раскрытия. В определенных вариантах реализации изобретения предложенное соединение представляет собой дейтерированную форму любой из формул или соединений, описанных в данном документе.

Дополнительные формулы

[00131] В данном документе предложены определенные промежуточные

соединения, которые могут быть получены во время получения описанного в данном документе макролида.

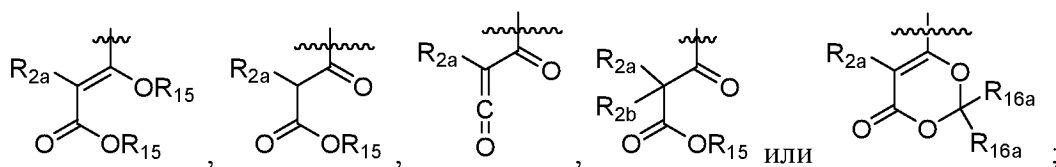
[00132] В одном аспекте в настоящем описании предложена восточная половина макролидного промежуточного соединения формулы (M):



или его соль, где:

R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^{6a} , R^{6b} , R^{8a} и R^{8b} являются такими, как определено в данном документе; и

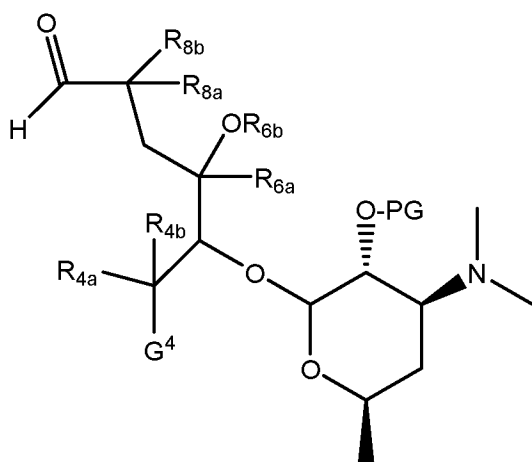
G^4 имеет формулу:



каждый случай R^{15} независимо представляет собой силил, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный гетероцикллил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил, или две группы R^{15} соединены с образованием необязательно замещенного гетероциклильного или гетероарильного кольца; а также

каждый случай R^{16a} независимо представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный гетероцикллил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил.

[00133] В другом аспекте в настоящем изобретении предложено нециклизованное промежуточное соединение макролида формулы (N):



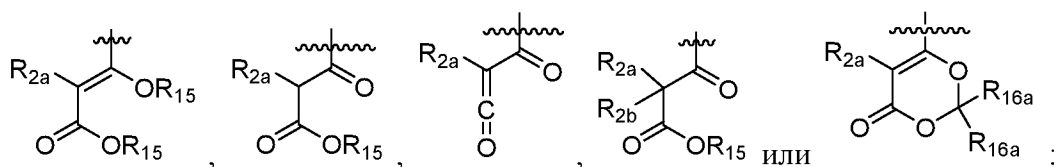
(N),

или его соль, где:

PG представляет собой защитную группу;

R_{4a}, R_{4b}, R₅, R_{6a}, R_{6b}, R_{8a} и R_{8b} являются такими, как определено в данном документе;

G⁴ имеет формулу:

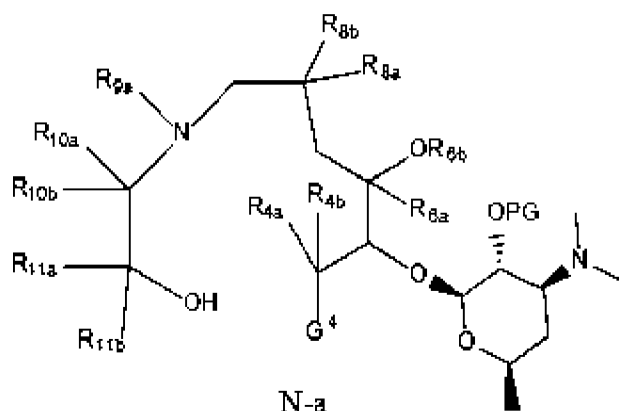


каждый случай R¹⁵ независимо представляет собой силил, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный гетероцикллил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил, или две группы R¹⁵ соединены с образованием необязательно замещенного гетероциклильного или гетероарильного кольца; а также

каждый случай R^{16a} независимо представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный гетероцикллил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил.

[00134] В некоторых вариантах реализации изобретения -OPG представляет собой -OBz.

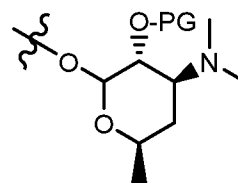
[00135] В определенных вариантах реализации изобретения соединение формулы (N) представляет собой соединение формулы (N-a):



или его соль, где переменные соответствуют определениям в данном документе.

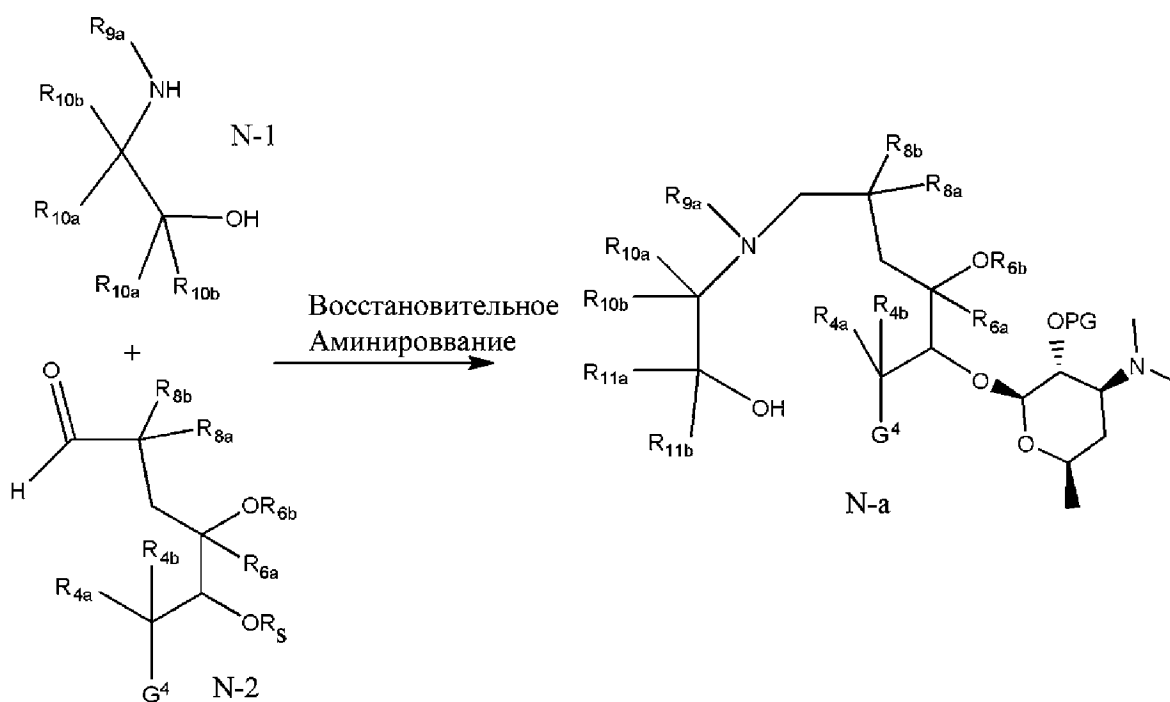
Получение путем кросс-сочетания и макролактонизации

[00136] В определенных вариантах реализации изобретения макролиды по настоящему изобретению получают связыванием соединения формулы (N-2) (восточная

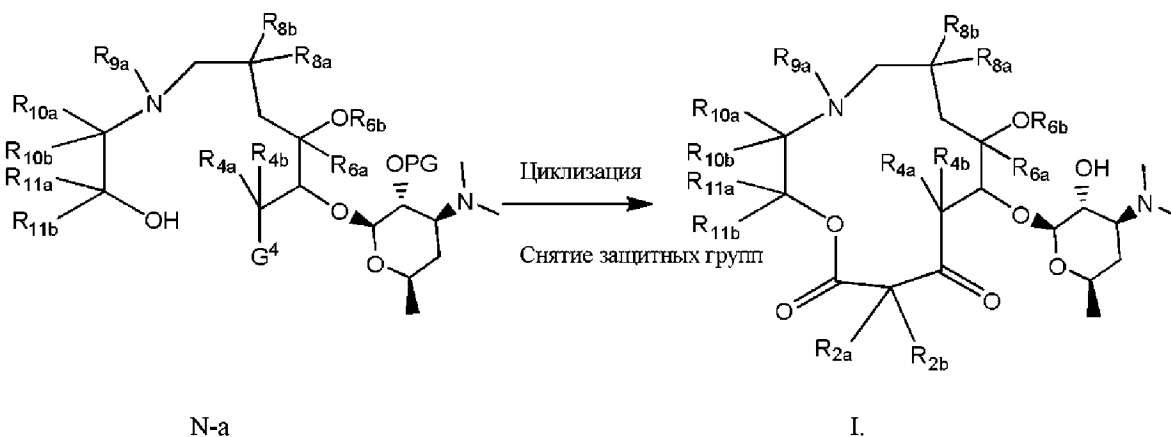


половина), где R_s представляет собой остаток сахара, где PG представляет собой защитную группу и « $\sim$ » указывает точку прикрепления и соединение формулы (N-1) (западная половина) с получением нециклизованного предшественника макролида формулы (N-a) как изображено на Схеме 1.

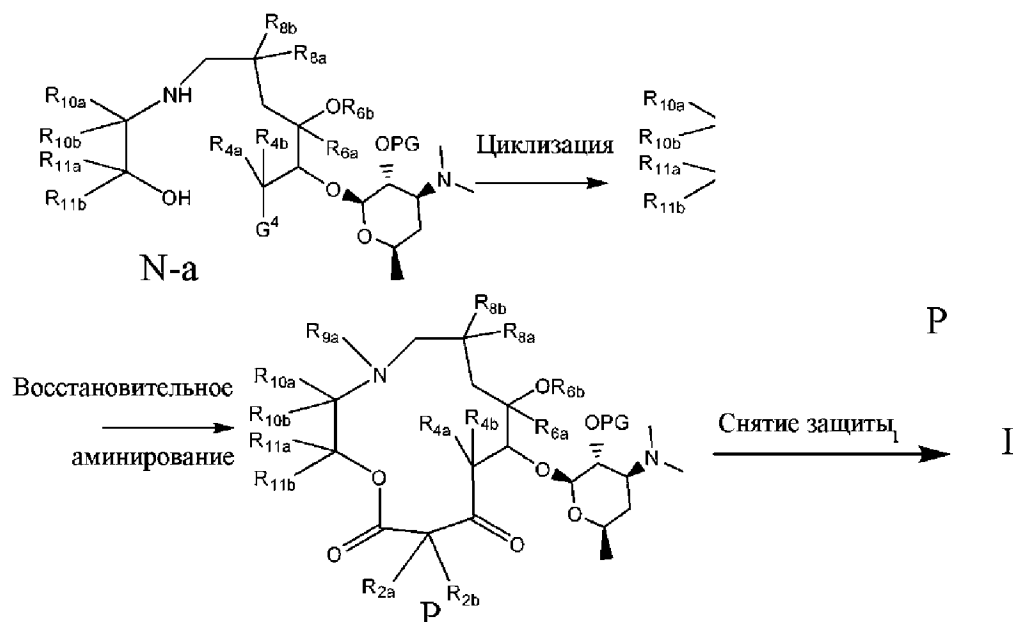
Схема 1.



[00137] Формулу (N-a) циклизуют с получением после снятия защиты с остатка

*Схема 2.*

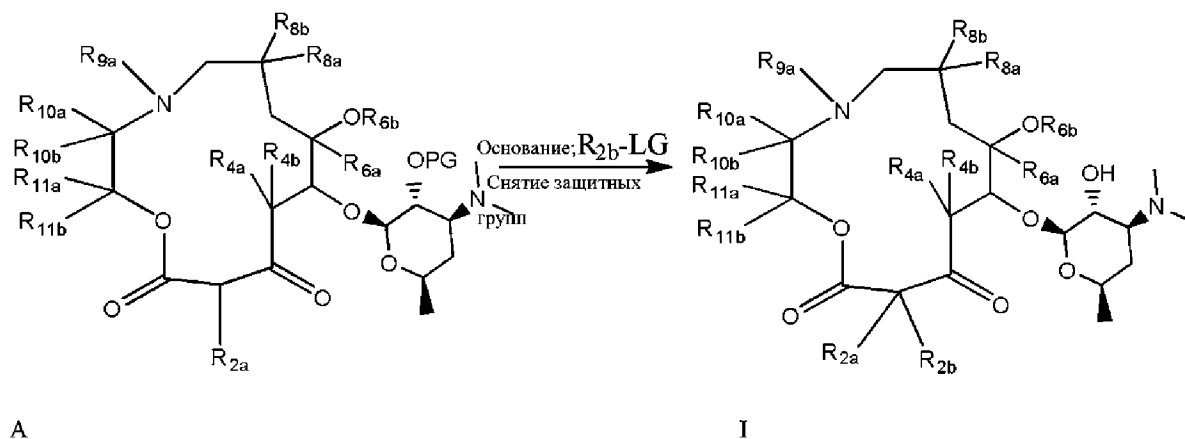
[00138] В качестве альтернативы предшественник макролидов формулы (N-a) циклизуют с получением макролида формулы (P) (*т. е.*, соединение формулы (I), где R_{9a} представляет собой водород), который может подвергаться восстановительному аминированию с получением соединения формулы (I) как проиллюстрировано на *Схеме 3*, где R_{9a} отличается от H, как иначе определено для формулы I.

Схема 3.

[00139] Установление группы R_{2b} на поздней стадии может быть достигнуто обработкой соединением формулы (A), полученного, как указано выше, с основанием и подходящей электрофильной группой (например, галогенирующий агент или R₂-LG, где LG представляет собой уходящую группу), как изображено на *Схеме 4*. Соединение

формулы (A) может быть получено таким же образом, как и соединение формулы (I) как изображено на Схемах 2 и 3 за исключением того, что один из R_{2a} или R_{2b} представляет собой водород.

Схема 4.



[00140] Примеры способов, которые можно использовать при получении макролида по настоящему изобретению, описаны ниже и не должны рассматриваться как ограничивающие. Дальнейшее описание способов получения восточной и западной половин, связывания половин, макроциклизации и других методов для различных стадий получения макролидов, описанных здесь, описано в публикациях PCT WO2014/165792 и WO2016/154591, обе из которых включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки. Макролиды, представленные в данном документе, могут быть получены другими методами синтеза, известными в данной области, и процедуры, описанные в данном документе, могут быть модифицированы или объединены с другими известными методами.

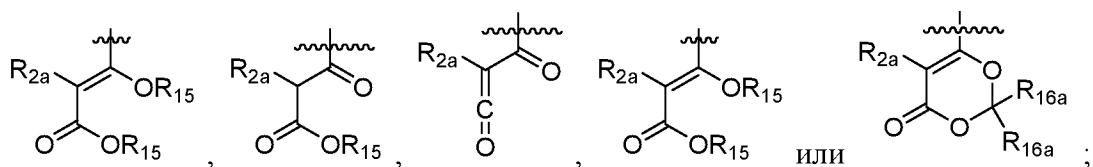
[00141] Для всех промежуточных продуктов переменные являются такими, как определено в документе для соединения формулы (I).

[00142] Другие переменные, указанные для промежуточных продуктов и прекурсоров, определены следующим образом:

R_{2a} отличен от H, как определено для формулы I и выбран из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного C_{1-10} алкила, необязательно замещенного C_{1-10} алкокси и необязательно замещенного C_{1-10} алкенила, причем C_{1-10} алкил, C_{1-10} алкокси и C_{1-10} алкенил необязательно замещены одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, арила, amino, алкила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероциклоалкила и гетероарила;

LG представляет собой уходящую группу;

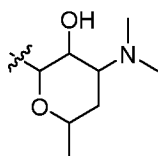
G^4 имеет формулу:



каждый случай R^{15} независимо представляет собой силил, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил, или две группы R^{15} соединены с образованием необязательно замещенного гетероциклического или гетероарильного кольца; а также

каждый случай R^{16a} независимо представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил.

[00143] В некоторых вариантах реализации изобретения, где R_5 представляет собой



фрагмент сахара, причем фрагмент сахара обычно присоединяется к макролидному каркасу во время синтеза восточной половины, но также может быть присоединен на других стадиях получения. Фрагмент сахара может быть присоединен посредством химической или ферментативной реакции гликозилирования между гидроксильной группой в положении C5 и гликозильным донором. В определенных вариантах реализации изобретения фрагмент сахара присоединен к каркасу макролида как тиогликозид. В определенных вариантах реализации изобретения заместители фрагмента сахара модифицируют после гликозилирования макролида или предшественника макролида (*например*, восточная половина).

Фармацевтические композиции и введение

[00144] В настоящем описании предложены фармацевтические композиции, содержащие макролид, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[00145] Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества включают любые и все растворители, разбавители или другие жидкие несущие среды, дисперсии, вспомогательные вещества для суспендирования, поверхностно-активные вещества, изотонические агенты, загустители или эмульгирующие агенты, консерванты, твердые

связующие, лубриканты и тому подобное, в зависимости от конкретной желаемой лекарственной формы. Общие соображения по составлению и/или производству фармацевтических композиций агентов можно найти, например, в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) и *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

[00146] Фармацевтические композиции, описанные здесь, могут быть получены любым способом, известным в области фармакологии. Как правило, такие методы получения включают стадии объединения макролида по настоящему соединению с носителем и/или одним или более другими вспомогательными ингредиентами, а затем, если необходимо и/или желательно, придания формы и/или упаковка продукта в желаемую одно- или многодозовую единицу.

[00147] Фармацевтические композиции могут быть получены, упакованы и/или проданы оптом, в виде единицы дозы и/или в виде единичных унифицированных доз. Используемый в данном документе термин «единичная доза» представляет собой дискретное количество фармацевтической композиции, содержащее заданное количество макролида по настоящему соединению. Количество макролида, как правило, равно дозировке макролида, которую вводят субъекту, и/или удобной фракции такой дозировки, такой как, например, половина или одна треть такой дозировки.

[00148] Относительные количества макролида, фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества и/или любых дополнительных ингредиентов в фармацевтической композиции изобретения будут варьироваться в зависимости от идентичности, размера и/или состояния принимающего лечения субъекта и, кроме того, в зависимости от способа применения, которым должна быть введена композиция. В качестве примера композиция может содержать от 0,1 до 100% (мас./мас.) макролида.

[00149] Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, используемые при производстве предлагаемых фармацевтических композиций, включают инертные разбавители, диспергирующие и/или гранулирующие агенты, поверхностно-активные агенты и/или эмульгаторы, дезинтегрирующие агенты, связывающие агенты, консерванты, буферные агенты, смазывающие агенты и/или масла. В композиции также могут присутствовать вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозитория, красители, покрывающие вещества, подсластители, ароматизаторы и отдушки.

[00150] Жидкие лекарственные формы для перорального и парентерального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы,

суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к макролидам жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области, такие как, например, вода или другие растворители, солубилизирующие агенты и эмульгаторы и их смеси. Помимо инертных разбавителей, пероральные композиции могут включать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы и отдушки. В определенных вариантах реализации для парентерального введения конъюгаты по данному изобретению смешивают с солубилизирующими агентами и их смесями.

[00151] Инъекционные формы, например, стерильные инъеклируемые водные или масляные суспензии, могут быть приготовлены в соответствии с известным уровнем техники с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств. Стерильный препарат для инъекций может представлять собой стерильный раствор для инъекций, суспензию или эмульсию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть использованы, - вода, раствор Рингера, U.S.P. (Фармакопея США) и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла обычно используются в качестве растворителя или суспендирующей среды.

[00152] Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых дозированных формах макролид смешан по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или а) наполнителями или разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота b) связующие, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и гуммиарабик, c) увлажнители, такие как глицерин, d) дезинтегрирующие агенты, такие как агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) агенты, замедляющие растворение, такие как парафин, f) ускорители абсорбции, такие как соединения четвертичного аммония, g) смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина, и i) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы могут дополнительно содержать буферные агенты.

[00153] Лекарственные формы для местного и/или трансдермального введения

макролида по данному изобретению могут включать мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, ингалянты и/или пластыри. Обычно макролид смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и/или любыми необходимыми консервантами и/или буферами, которые могут потребоваться.

[00154] Хотя описания фармацевтических композиций, представленные здесь, в основном направлены на фармацевтические композиции, которые подходят для введения людям, специалисту в данной области техники будет понятно, что такие композиции обычно подходят для введения животным всех видов. Модификация фармацевтических композиций, подходящих для введения людям, для изготовления композиций, подходящих для введения различным животным, хорошо понятна, и обычно опытный ветеринарный фармаколог может проектировать и/или выполнять такую модификацию с помощью обычных экспериментов.

[00155] Предложенные в данном документе макролиды обычно составляют в виде стандартной лекарственной формы для простоты введения и единообразия дозировки. Однако следует понимать, что общее суточное количество макролида будет определяться лечащим врачом в рамках обоснованного медицинского заключения. Конкретный терапевтически эффективный уровень дозы для любого конкретного субъекта будет зависеть от множества факторов, включая заболевание, расстройство или состояние подлежащее лечению, и тяжесть расстройства; активность конкретного применяемого макролида; конкретный используемый состав; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и рацион субъекта; время введения, способ введения и скорость выведения конкретного применяемого макролида; продолжительность лечения; лекарственные средства, используемые в комбинации или одновременно с конкретным применяемым макролидом; и подобные факторы, хорошо известные в медицине.

[00156] Макролиды и композиции, предложенные в настоящем документе, могут вводить любым путем, включая энтеральный (*например*, пероральный), парентеральный, внутривенный, внутримышечный, внутриартериальный, интрамедуллярный, интратекальный, подкожный, внутрижелудочковый, трансдермальный, межкожный, ректальный, интравагинальный, внутрибрюшинный, местный (*например*, в виде порошков, мазей, кремов и/или капель) мукозальный, назальный, букальных, сублингвальный; путем интратрахеальной инстилляцией, бронхиальной инстилляцией и/или ингаляцией; и/или в виде спрея для полости рта, спрея для носа и/или аэрозоля. В общем, наиболее подходящий способ введения будет зависеть от множества факторов, включая природу агента, терапевтический режим и/или состояние субъекта. Пероральное введение является предпочтительным способом введения. Однако в определенных вариантах реализации

субъект может быть не в состоянии переносить пероральное введение, и поэтому внутривенное, внутримышечное и/или ректальное введение также являются предпочтительными альтернативными способами введения.

[00157] Эффективное количество может быть включено в однократную дозу (*например*, однократную пероральную дозу) или многократные дозы (*например*, многократные пероральные дозы). В определенных вариантах реализации изобретения, когда многократные дозы вводят субъекту или наносят на ткань или клетку, любые две дозы многократных доз включают разные или практически одинаковые количества соединения, описанного в данном документе. В определенных вариантах реализации изобретения когда субъекту вводят многократные дозы или наносят на ткань или клетку, частота введения многократных доз субъекту или применения многократных доз к ткани или клетке составляет три дозы в день, две дозы в день, одну дозу в день, одну дозу через день, одну дозу через день, одну дозу каждые три дня, одну дозу каждую неделю, одну дозу каждые две недели, одну дозу каждые три недели или одну дозу каждые четыре недели. В определенных вариантах реализации изобретения доза (*например*, однократная доза или любая доза из многократных доз), описанная в данном документе, независимо включает от 0,1 мкг до 1 мкг, от 0,001 мг до 0,01 мг, от 0,01 мг до 0,1 мг, от 0,1 мг до 1 мг, от 1 мг до 3 мг, от 3 мг до 10 мг, от 10 мг до 30 мг, от 30 мг до 100 мг, от 100 мг до 300 мг, от 300 мг до 1000 мг или от 1 г до 10 г, включительно, соединения, описанного в данном документе.

[00158] Также будет понятно, что макролид или композицию, как описано в данном документе, можно вводить в сочетании с одним или более дополнительными терапевтически активными агентами. Макролид или композицию можно вводить одновременно с одним или более дополнительными терапевтически активными агентами, до или после них. Как правило, каждый агент будут вводить в дозе и/или в соответствии с графиком, установленным для данного агента. Кроме того, следует понимать, что дополнительный терапевтически активный агент, используемый в этой комбинации, можно вводить вместе в одной композиции или вводить отдельно в разных композициях. Конкретная комбинация для применения в схеме будет учитывать совместимость макролида по данному изобретению с дополнительным терапевтически активным агентом и/или желаемый терапевтический эффект, который должен быть достигнут. В общем, ожидается, что дополнительные терапевтически активные агенты, используемые в комбинации, будут использоваться на уровнях, которые не превышают уровней, при которых они используются индивидуально. В определенных вариантах реализации уровни, используемые в комбинации, будут ниже, чем используемые индивидуально.

[00159] Примеры дополнительных терапевтически активных агентов включают, но

не ограничиваются ими, антибиотики, противовирусные агенты, анестетики, антикоагулянты, ингибиторы фермента, стероидные агенты, стероидные или нестероидные противовоспалительные агенты, антигистаминные средства, иммунодепрессанты, вакцины, антитела, противоотечные средства, седативные средства, опиоиды, обезболивающие, анальгетики, жаропонижающие, гормоны и простагландины. Терапевтически активные агенты включают малые органические молекулы, такие как лекарственные соединения (*например*, соединения, одобренные Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США в соответствии с Сводом федеральных правил (CFR)), пептиды, белки, углеводы, моносахариды, олигосахариды, полисахариды, нуклеопротеины, мукопротеины, липопротеины, синтетические полипептиды или белки, малые молекулы, связанные с белками, гликопротеины, стероиды, нуклеиновые кислоты, ДНК, РНК, нуклеотиды, нуклеозиды, олигонуклеотиды, антисмысловые олигонуклеотиды, липиды, гормоны, витамины и клетки.

[00160] В определенных вариантах реализации изобретения дополнительный терапевтически активный агент представляет собой антибиотик. Примеры антибиотиков включают, но не ограничиваются ими, пенициллины (*например*, пенициллин, амоксициллин), цефалоспорины (*например*, цефалексин), макролиды (*например*, эритромицин, кларитромицин, азитромицин, тролеандомицин), фторхинолоны (*например*, ципрофлоксацин) сульфонамиды (*например*, ко-тримоксазол, триметоприм), тетрациклины (*например*, тетрациклин, хлортетрациклин, окситетрациклин, демеклоциклин, метациклин, санциклин, доксициклин, ауреомицин, тетраамицин, миноциклин, 6-деокситетрациклин, лимфоциклин, меклоциклин, метациклин, ролитетрациклин и глицилциклиновые антибиотики (*например*, тигециклин)), аминогликозиды (*например*, гентамицин, тобрамицин, паромомицин), аминоциклитол (*например*, спектиномицин), хлорамфеникол, спарзомицин и хинупристин/далфопризин (Syndercid™).

[00161] Также объектом изобретения являются наборы (*например*, фармацевтические пакеты). Предложенные наборы могут содержать фармацевтическую композицию или макролид по данному изобретению и контейнер (*например*, флакон, ампулу, бутылку, шприц и/или раздаточную упаковку или другой подходящий контейнер). В определенных вариантах реализации изобретения предоставленные наборы могут необязательно дополнительно включать второй контейнер, содержащий фармацевтическое вспомогательное вещество для разбавления или суспензию фармацевтической композиции или макролид по данному изобретению. В определенных вариантах реализации предлагаемая фармацевтическая композиция или макролид по данному изобретению, предложенные в контейнере и втором контейнере, объединяются с образованием одной

стандартной лекарственной формы.

Способы лечения и применения

[00162] Настоящее раскрытие предполагает использование макролидов по настоящему изобретению для лечения инфекционных заболеваний, например грибковых, бактериальных, вирусных или паразитарных инфекций, и для лечения воспалительных состояний. Известно, что кетолиды проявляют антибактериальную активность, а также антипаразитарную активность. См., например, Clark *et al.*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2000) 10:815-819 (антибактериальная активность); и Lee *et al.*, *J. Med. Chem.* (2011) 54:2792-2804 (антибактериальная и антипаразитарная активность). Кетолиды также обладают противовоспалительным действием. См., например, Amsden, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2005) 55:10-21 (хронические легочные воспалительные синдромы).

[00163] Таким образом, как в целом описано в данном документе, предложен способ лечения инфекционного заболевания, включающий введение эффективного количества макролида по настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, субъекту, нуждающемуся в этом. Такой способ можно проводить *in vivo* (*т. е.* путем введения субъекту) или *in vitro* (*например*, при введении в контакт с патогеном, тканью или культурой клеток). В контексте данного документа «лечение» включает терапевтическое лечение и профилактическое лечение.

[00164] В определенных вариантах реализации изобретения эффективное количество представляет собой терапевтически эффективное количество. Например, в определенных вариантах реализации способ замедляет развитие инфекционного заболевания у субъекта. В определенных вариантах реализации изобретения способ улучшает состояние больного инфекционным заболеванием. В определенных вариантах реализации изобретения у субъекта подозревают или подтвердили инфекционное заболевание.

[00165] В определенных вариантах реализации изобретения эффективное количество представляет собой профилактически эффективное количество. Например, в определенных вариантах реализации способ предотвращает или снижает вероятность инфекционного заболевания, *например*, в определенных вариантах реализации способ включает введение макролида по настоящему изобретению нуждающемуся в этом субъекту в количестве, достаточном для предотвращения или уменьшения вероятности инфекционного заболевания. В определенных вариантах реализации изобретения субъект подвержен риску инфекционного заболевания (*например*, контактировал с другим субъектом, у которого есть подозрение или подтвержденное инфекционное заболевание,

или он подвергался воздействию или предположительно подвергался воздействию патогена).

[00166] В другом аспекте предложен *in vitro* способ ингибирования роста патогенов, включающий приведение в контакт эффективного количества макролида по настоящему изобретению с патогеном (*например*, бактериями, вирусом, грибом или паразитом) в культуре клеток.

[00167] В контексте данного изобретения «инфекционное заболевание» и «микробная инфекция» используются взаимозаменяемо и относятся к инфекции, вызванной патогеном, таким как грибок, бактерии, вирус или паразит. В определенных вариантах реализации изобретения инфекционное заболевание вызвано возбудителем, устойчивым к другим методам лечения. В определенных вариантах реализации изобретения инфекционное заболевание вызвано патогеном, который является толерантным или устойчивым к нескольким лекарственным средствам, например, инфекционное заболевание вызывается патогеном, который не растет и не умирает в присутствии или в результате других методов лечения.

[00168] В определенных вариантах реализации изобретения инфекционное заболевание представляет собой бактериальную инфекцию. Например, в определенных вариантах реализации предложен способ лечения бактериальной инфекции, включающий введение эффективного количества макролида по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в этом.

[00169] В определенных вариантах реализации изобретения макролид имеет среднюю ингибирующую концентрацию (MIC) по отношению к конкретному бактериальному изоляту менее чем 50 мкг/мл, менее чем 25 мкг/мл, менее чем 20 мкг/мл, менее чем 10 мкг/мл, менее чем 5 мкг/мл или менее 1 мкг/мл.

[00170] В определенных вариантах реализации изобретения бактериальный изолят чувствителен (*например*, реагирует на) или устойчив к известным коммерческим макролидам, таким как азитромицин, клиндамицин, телитромицин, эритромицин, спирамицин и т. п. В определенных вариантах реализации изобретения бактериальный изолят устойчив к известным макролидам. Например, в определенных вариантах реализации бактерия является устойчивой к эритромицину (ER). В определенных других вариантах реализации бактерия устойчива к азитромицину (AR).

[00171] В определенных вариантах реализации изобретения бактериальная инфекция устойчива к терапии другими антибиотиками (*например*, немакролидами). Например, в определенных вариантах реализации изобретения патоген устойчив к ванкомицину (VR). В определенных вариантах реализации изобретения патоген является

метициллин-резистентным (MR), *например*, в определенных вариантах реализации бактериальная инфекция представляет собой метициллин-резистентную инфекцию *S. aureus* (инфекция MRSA). В определенных вариантах реализации изобретения патоген является устойчивым к хинолонам (QR). В определенных вариантах реализации изобретения патоген является устойчивым к фторхинолонам (FR).

[00172] В определенных вариантах реализации изобретения бактериальный изолят имеет генотип эффлюкса (*например*, *mef*, *msr*). В определенных вариантах реализации изобретения бактерия имеет генотип метилазы (*например*, *erm*). В определенных вариантах реализации изобретения бактериальные изоляты имеют конститутивный генотип. В определенных вариантах реализации изобретения бактериальные изоляты имеют индуцибельный генотип.

[00173] Примеры бактериальных инфекций включают, помимо прочего, инфекции грамположительных бактерий (*например*, типа *Actinobacteria*, типа *Firmicutes* или типа *Tenericutes*); грамотрицательные бактерии (*например*, типа *Aquificae*, типа *Deinococcus-Thermus*, типа *Fibrobacteres/Chlorobi/Bacteroidetes* (FCB), типа *Fusobacteria*, типа *Gemmatimonadetes*, типа *Nitrospirae*, типа *Planctomycetes/Verrucomicrobia/Chlamydiae* (PVC), типа *Proteobacteria*, типа *Spirochaetes* или типа *Synergistetes*); или другие бактерии (*например*, типа *Acidobacteria*, типа *Chloroflexi*, типа *Chrysiogenetes*, типа *Cyanobacteria*, типа *Deferribacteres*, типа *Dictyoglomi*, типа *Thermodesulfobacteria* или типа *Thermotogae*).

[00174] В определенных вариантах реализации изобретения бактериальная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную грамположительными бактериями.

[00175] В определенных вариантах реализации изобретения грамположительная бактерия представляет собой бактерию типа *Firmicutes*.

[00176] В определенных вариантах реализации изобретения бактерии являются членами типа *Firmicutes* и рода *Enterococcus*, *m. e.*, бактериальная инфекция представляет собой инфекцию *Enterococcus*. Примеры бактерий *Enterococci* включают, но не ограничиваются ими, *E. avium*, *E. durans*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. gallinarum*, *E. solitarius*, *E. casseliflavus* и *E. raffinosus*.

[00177] В определенных вариантах реализации изобретения бактерии являются членами типа *Firmicutes* и рода *Staphylococcus*, *m. e.*, бактериальная инфекция представляет собой инфекцию *Staphylococcus*. Примеры бактерий *Staphylococci* включают, но не ограничиваются ими, *S. arlettae*, *S. aureus*, *S. auricularis*, *S. capitis*, *S. caprae*, *S. carnosus*, *S. chromogenes*, *S. cohnii*, *S. condimenti*, *S. croceolyticus*, *S. delphini*, *S. devriesei*, *S. epidermis*, *S. equorum*, *S. felis*, *S. fluroettii*, *S. gallinarum*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. hyicus*, *S. intermedius*, *S. kloosii*, *S. leei*, *S. lemus*, *S. lugdunensis*, *S. lutrae*, *S. lyticans*, *S. massiliensis*, *S. microti*, *S. muscae*,

S. nepalensis, *S. pasteurii*, *S. penttenkoferi*, *S. piscifermentans*, *S. psuedointermedius*, *S. pseudolugdensis*, *S. pulvereri*, *S. rostri*, *S. saccharolyticus*, *S. saprophyticus*, *S. schleiferi*, *S. sciuri*, *S. simiae*, *S. simulans*, *S. stepanovicii*, *S. succinus*, *S. vitulinus*, *S. warneri* и *S. xylosus*. В определенных вариантах реализации изобретения инфекция *Staphylococcus* представляет собой инфекцию *S. aureus*. В определенных вариантах реализации изобретения *S. aureus* имеет генотип эффлюкса (например, *mef*, *msr*). В определенных вариантах реализации изобретения *S. aureus* имеет генотип метилазы (например, *erm*).

[00178] В определенных вариантах реализации изобретения бактерии являются членами типа *Firmicutes* и рода *Bacillus*, *m. e.*, бактериальная инфекция представляет собой инфекцию *Bacillus*. Примеры бактерий *Bacillus* включают, но не ограничиваются ими, *B. alcalophilus*, *B. alvei*, *B. aminovorans*, *B. amyloliquefaciens*, *B. aneurinolyticus*, *B. anthracis*, *B. aquaemaris*, *B. atrophaeus*, *B. boroniphilus*, *B. brevis*, *B. caldolyticus*, *B. centrosporus*, *B. cereus*, *B. circulans*, *B. coagulans*, *B. firmus*, *B. flavothermus*, *B. fusiformis*, *B. globigii*, *B. infernus*, *B. larvae*, *B. laterosporus*, *B. lentus*, *B. licheniformis*, *B. megaterium*, *B. mesentericus*, *B. mucilaginosus*, *B. mycoides*, *B. natto*, *B. pantothenicus*, *B. polymyxa*, *B. pseudoanthracis*, *B. pumilus*, *B. schlegelii*, *B. sphaericus*, *B. sporothermodurans*, *B. stearothermophilus*, *B. subtilis*, *B. thermoglucosidasius*, *B. thuringiensis*, *B. vulgatis* и *B. weihenstephanensis*. В определенных вариантах реализации изобретения инфекция *Bacillus* представляет собой инфекцию *B. subtilis*. В определенных вариантах реализации изобретения *B. Subtilis* имеет генотип эффлюкса (например, *mef*, *msr*). В определенных вариантах реализации изобретения *B. subtilis* имеет генотип метилазы (например, *erm*).

[00179] В определенных вариантах реализации изобретения бактерии являются членами типа *Firmicutes* и рода *Streptococcus*, *m. e.*, бактериальная инфекция представляет собой инфекцию *Streptococcus*. Примеры бактерий *Streptococcus* включают, но не ограничиваются ими, *S. agalactiae*, *S. anginosus*, *S. bovis*, *S. canis*, *S. constellatus*, *S. dysgalactiae*, *S. equinus*, *S. iniae*, *S. intermedius*, *S. mitis*, *S. mutans*, *S. oralis*, *S. parasanguinis*, *S. peroris*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. rattii*, *S. salivarius*, *S. thermophilus*, *S. sanguinis*, *S. sobrinus*, *S. suis*, *S. uberis*, *S. vestibularis*, *S. viridans* и *S. zooepidemicus*. В определенных вариантах реализации изобретения инфекция *Streptococcus* представляет собой инфекцию *S. pyogenes*. В определенных вариантах реализации изобретения инфекция *Streptococcus* представляет собой инфекцию *S. pneumoniae*. В определенных вариантах реализации изобретения *S. pneumoniae* имеет генотип эффлюкса (например, *mef*, *msr*). В определенных вариантах реализации изобретения *S. pneumoniae* имеет генотип метилазы (например, *erm*).

[00180] В определенных вариантах реализации изобретения бактерии являются членами типа *Actinobacteria* и рода *Mycobacterium*, *m. e.*, бактериальная инфекция

представляет собой инфекцию *Mycobacterium*. Примеры бактерий *Mycobacteriaceae* включают, но не ограничиваются ими, *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. gordonae*, *M. kansasii*, *M. nonchromogenicum*, *M. terrae*, *M. ulcerans*, *M. simiae*, *M. leprae*, *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. mucogenicum*, *M. parafortuitum* и *M. vaccae*.

[00181] В определенных вариантах реализации изобретения бактериальная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную грамотрицательными бактериями.

[00182] В определенных вариантах реализации изобретения бактерии являются бактериями типа *Proteobacteria* и рода *Escherichia*, *m. e.*, бактериальная инфекция представляет собой инфекцию *Escherichia*. Примеры бактерий *Escherichia* включают, но не ограничиваются ими, *E. albertii*, *E. blattae*, *E. coli*, *E. fergusonii*, *E. hermannii* и *E. vulneris*. В определенных вариантах реализации изобретения инфекция *Escherichia* представляет собой инфекцию *E. coli*.

[00183] В определенных вариантах реализации изобретения грамотрицательные бактерии представляют собой бактерии типа *Proteobacteria* и рода *Haemophilus*, *m. e.*, бактериальная инфекция представляет собой инфекцию *Haemophilus*. Примеры бактерий *Haemophilus* включают, но не ограничиваются ими, *H. aegyptius*, *H. aphrophilus*, *H. avium*, *H. ducreyi*, *H. felis*, *H. haemolyticus*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *H. paracuniculus*, *H. parahaemolyticus*, *H. pittmaniae*, *Haemophilus segnis* и *H. somnus*. В определенных вариантах реализации изобретения инфекция *Haemophilus* представляет собой инфекцию *H. influenzae*.

[00184] В определенных вариантах реализации изобретения бактерии являются бактериями типа *Proteobacteria* и рода *Acinetobacter*, *m. e.*, бактериальная инфекция представляет собой инфекцию *Acinetobacter*. Примеры бактерий *Acinetobacter* включают, но не ограничиваются ими, *A. baumannii*, *A. haemolyticus* и *A. lwoffii*. В определенных вариантах реализации изобретения инфекция *Acinetobacter* представляет собой инфекцию *A. baumannii*.

[00185] В определенных вариантах реализации изобретения грамотрицательные бактерии представляют собой бактерии типа *Proteobacteria* и рода *Klebsiella*, *m. e.*, бактериальная инфекция представляет собой инфекцию *Klebsiella*. Примеры бактерий *Klebsiella* включают, но не ограничиваются ими, *K. granulomatis*, *K. oxytoca*, *K. michiganensis*, *K. pneumoniae*, *K. quasipneumoniae* и *K. variicola*. В определенных вариантах реализации изобретения инфекция *Klebsiella* представляет собой инфекцию *K. pneumoniae*.

[00186] В определенных вариантах реализации изобретения грамотрицательные бактерии представляют собой бактерии типа *Proteobacteria* и рода *Pseudomonas*, *m. e.*,

бактериальная инфекция представляет собой инфекцию *Pseudomonas*. Примеры бактерий *Pseudomonas* включают, но не ограничиваются ими, *P. aeruginosa*, *P. oryzae*, *P. pleocoglossida*, *P. syringae*, *P. putida* и *P. fluorescens*. В определенных вариантах реализации изобретения инфекция *Pseudomonas* представляет собой инфекцию *P. aeruginosa*.

[00187] В определенных вариантах реализации изобретения бактерия является атипичной, *т. е.* не является ни грамположительной, ни грамотрицательной.

[00188] В определенных вариантах реализации изобретения инфекционное заболевание представляет собой заражение паразитарной инфекцией. Поэтому в определенных вариантах реализации предложен способ лечения паразитарной инфекции, включающий введение эффективного количества макролида по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в этом.

[00189] В определенных вариантах реализации изобретения макролид имеет IC₅₀ (мкМ) в отношении конкретного паразита, менее чем 50 мкМ, менее чем 25 мкМ, менее чем 20 мкМ, менее чем 10 мкМ, менее чем 5 мкМ или менее чем 1 мкМ.

[00190] Примеры паразитов включают, но не ограничиваются ими, *Trypanosoma* spp. (например, *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma brucei*), *Leishmania* spp., *Giardia* spp., *Trichomonas* spp., *Entamoeba* spp., *Naegleria* spp., *Acanthamoeba* spp., *Schistosoma* spp., *Plasmodium* spp. (например, *P. falciparum*), *Cryptosporidium* spp., *Isospora* spp., *Balantidium* spp., *Loa Loa*, *Ascaris lumbricoides*, *Dirofilaria immitis* и *Toxoplasma* spp. (например, *T. gondii*).

[00191] Как в целом описано в данном документе в настоящем раскрытии дополнительно предложен способ лечения воспалительного состояния, включающий введение эффективного количества макролида по настоящему раскрытию, или его фармацевтически приемлемой соли, субъекту, нуждающемуся в этом. Такой способ можно проводить *in vivo* (*т. е.* путем введения субъекту) или *in vitro* (например, при введении в контакт с патогеном, тканью или культурой клеток). В контексте данного документа «лечение» включает терапевтическое лечение и профилактическое лечение.

[00192] В определенных вариантах реализации изобретения эффективное количество представляет собой терапевтически эффективное количество. Например, в определенных вариантах реализации способ замедляет развитие воспалительного состояния у субъекта. В определенных вариантах реализации изобретения способ улучшает состояние субъекта, страдающего воспалительным состоянием. В определенных вариантах реализации изобретения у субъекта есть подозрение или подтвержденное воспалительное состояние.

[00193] В определенных вариантах реализации изобретения эффективное количество представляет собой профилактически эффективное количество. Например, в

определенных вариантах реализации способ предотвращает или снижает вероятность воспалительного состояния, *например*, в определенных вариантах реализации способ включает введение макролида по настоящему изобретению нуждающемуся в этом субъекту в количестве, достаточном для предотвращения или уменьшения вероятность воспалительного состояния. В определенных вариантах реализации изобретения субъект подвержен риску воспалительного состояния.

[00194] В другом аспекте предложен способ лечения воспалительного состояния *in vitro*, включающий приведение в контакт эффективного количества макролида по настоящему изобретению с культурой воспалительных клеток.

[00195] Термин «воспалительное состояние» относится к тем заболеваниям, расстройствам или состояниям, которые характеризуются признаками боли (боль, вызванная выделением вредных веществ и стимуляцией нервов), жаром (калорийность, расширение сосудов), покраснением (рубцом, от расширения сосудов и увеличения кровотока), отеком (опухоль, от чрезмерного притока или ограниченного оттока жидкости) и/или потери функции (*functio laesa*, которая может быть частичной или полной, временной или постоянной). Воспаление принимает множество форм и включает, помимо прочего, острое, адгезивное, атрофическое, катаральное, хроническое, цирротическое, диффузное, диссеминированное, экссудативное, фибринозное, фиброзное, очаговое, гранулематозное, гиперпластическое, гипертрофическое, интерстициальное, метастатическое, некротическое, облитерирующее, паренхиматозное, пластическое, продуктивное, пролиферирующее, псевдомембранозное, гнойное, склерозирующее, серопластическое, серозное, простое, специфическое, подострое, гнойное, токсическое, травматическое и/или язвенное воспаление.

[00196] Примеры воспалительных состояний включают, но не ограничиваются ими, хронические воспалительные синдромы легких (*например*, диффузный панбронхиолит, муковисцидоз, астму, бронхоэктазы и хроническое обструктивное заболевание легких).

[00197] В определенных вариантах реализации изобретения воспалительное состояние представляет собой острое воспалительное состояние (*например*, например, воспаление в результате инфекции). В определенных вариантах реализации изобретения воспалительное состояние представляет собой хроническое воспалительное состояние. В определенных вариантах реализации изобретения воспалительное состояние представляет собой воспаление, связанное с раком.

Определения

Химические термины

[00198] Определения конкретных функциональных групп и химических терминов

описаны более подробно ниже. Химические элементы идентифицируются в соответствии с Периодической таблицей элементов, версия CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75-е изд., внутреннее покрытие, и конкретные функциональные группы обычно определяются, как описано в нем. Кроме того, общие принципы органической химии, а также конкретные функциональные группы и реакционная способность, описаны в *Organic Chemistry*, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, *March Advanced Organic Chemistry*, 5-е изд., John Wiley & Sons, Inc., Нью-Йорк, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., Нью-Йорк, 1989; и Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3-е изд., Cambridge University Press, Кембридж, 1987.

[00199] Описанные в данном документе соединения могут содержать один или более асимметричных центров и, таким образом, могут существовать в разнообразных стереоизомерных формах, *например*, в виде энантиомеров и/или диастереомеров. Например, описанные в данном документе соединения могут быть в форме индивидуального энантиомера, диастереомера или геометрического изомера или могут быть в форме смеси стереоизомеров, включая рацемические смеси и смеси, обогащенные одним или несколькими стереоизомерами. Изомеры могут быть выделены из смесей способами, известными специалистам в данной области, включая высокоэффективную хиральную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) и образование и кристаллизацию хиральных солей; или предпочтительные изомеры могут быть получены асимметричным синтезом. См., например, Jacques *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); and Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). Данное изобретение дополнительно охватывает соединения в виде отдельных изомеров, по существу свободные от других изомеров и, альтернативно, в виде смесей различных изомеров.

[00200] В формуле, $\sim$ представляет собой одинарную связь, где стереохимия фрагментов, непосредственно связанных с ней, не указана, --- отсутствует или одинарная связь и === или == представляет собой одинарную или двойную связь. Когда переменная определяется в общем, с рядом возможных заместителей, каждый отдельный радикал может быть определен со связью или без нее. Например, если R_{zz} может представлять собой водород, это может быть обозначено как «-H» или «H» в определении R_{zz} .

[00201] Если не указано иное, структуры, изображенные в данном документе, также включают соединения, которые отличаются только присутствием одного или более изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие настоящую структуру, за

исключением замены водорода дейтерием или тритием, заменой ^{19}F на ^{18}F , или заменой ^{12}C на ^{13}C или ^{14}C находятся в рамках данного раскрытия. Такие соединения пригодны, например, в качестве аналитических инструментов или зондов в биологических анализах.

[00202] Когда указан диапазон значений, он должен охватывать каждое значение и субдиапазон в пределах диапазона. Например, предусмотрено, что « C_{1-10} алкил» охватывает C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_{1-6} , C_{1-5} , C_{1-4} , C_{1-3} , C_{1-2} , C_{2-6} , C_{2-5} , C_{2-4} , C_{2-3} , C_{3-6} , C_{3-5} , C_{3-4} , C_{4-6} , C_{4-5} и C_{5-6} алкил. Диапазоны можно записать, например, как, C_{1-10} или как $\text{C}_1\text{-C}_{10}$.

[00203] Термин «алифатический» относится к алкильной, алкенильной, алкинильной и карбоциклической группам. Аналогичным образом, термин «гетероалифатические» относится к гетероалкильным, гетероалкенильным, гетероалкинильным и гетероциклическим группам.

[00204] Термин «алкил» относится к радикалу неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной группы, которая имеет от 1 до 10 атомов углерода (« C_{1-10} алкил»). В определенных вариантах реализации изобретения алкильная группа имеет от 1 до 9 атомов углерода (« C_{1-9} алкил»). В определенных вариантах реализации изобретения алкильная группа имеет от 1 до 8 атомов углерода (« C_{1-8} алкил»). В определенных вариантах реализации изобретения алкильная группа имеет от 1 до 7 атомов углерода (« C_{1-7} алкил»). В определенных вариантах реализации изобретения алкильная группа имеет от 1 до 6 атомов углерода (« C_{1-6} алкил»). В определенных вариантах реализации изобретения алкильная группа имеет от 1 до 5 атомов углерода (« C_{1-5} алкил»). В определенных вариантах реализации изобретения алкильная группа имеет от 1 до 4 атомов углерода (« C_{1-4} алкил»). В определенных вариантах реализации изобретения алкильная группа имеет от 1 до 3 атомов углерода (« C_{1-3} алкил»). В определенных вариантах реализации изобретения алкильная группа имеет от 1 до 2 атомов углерода (« C_{1-2} алкил»). В определенных вариантах реализации изобретения алкильная группа имеет 1 атом углерода (« C_1 алкил»). В определенных вариантах реализации изобретения алкильная группа имеет от 2 до 6 атомов углерода (« C_{2-6} алкил»). Примеры C_{1-6} алкильных групп включают метил (C_1), этил- (C_2), пропил (C_3) (*например*, н-пропил, изопропил), бутил (C_4) (*например*, н-бутил, трет-бутил, втор-бутил, изобутил), пентил (C_5) (*например*, н-пентил, 3-пентанил, амил, неопентил, 3-метил-2-бутанил, третичный амил) и гексил (C_6) (*например*, н-гексил). Дополнительные примеры алкильных групп включают н-гептил (C_7), н-октил (C_8) и тому подобные. Если не указано иное, каждый пример алкильной группы независимо является незамещенным («незамещенный алкил») или замещенным («замещенный алкил») с одним или более заместителями (*например*, галоген, такой как F) В определенных вариантах реализации изобретения алкильная группа представляет собой незамещенный C_{1-10} алкил (такой как

незамещенный C_{1-6} алкил, *например*, $-CH_3$ (Me), незамещенный этил-(Et), незамещенный пропил (Pr, *например*, незамещенный *n*-пропил (*n*-Pr), незамещенный изопропил (*i*-Pr)), незамещенный бутил (Bu, *например*, незамещенный *n*-бутил (*n*-Bu), незамещенный *трет*-бутил (*трет*-Bu или *t*-Bu), незамещенный *втор*-бутил (*sec*-Bu), незамещенный изобутил (*i*-Bu)). В определенных вариантах реализации изобретения алкильная группа представляет собой замещенный C_{1-10} алкил (такой как замещенный C_{1-6} алкил, *например*, $-CF_3$, Bn).

[00205] Термин «галогеналкил» представляет собой замещенный алкил, в котором один или более атомов водорода независимо замещены галогеном, *например* фтором, бромом, хлором или иодом. В определенных вариантах реализации галогеналкильный фрагмент имеет от 1 до 8 атомов углерода (« C_{1-8} галоалкил»). В определенных вариантах реализации галогеналкильный фрагмент имеет от 1 до 6 атомов углерода (« C_{1-6} галоалкил»). В определенных вариантах реализации галогеналкильный фрагмент имеет от 1 до 4 атомов углерода (« C_{1-4} галоалкил»). В определенных вариантах реализации галогеналкильный фрагмент имеет от 1 до 3 атомов углерода (« C_{1-3} галоалкил»). В определенных вариантах реализации галогеналкильный фрагмент имеет от 1 до 2 атомов углерода (« C_{1-2} галоалкил»). Примеры галогеналкильных групп включают $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CF_2CF_2CF_3$, $-CCl_3$, $-CFC l_2$, $-CF_2Cl$ и тому подобное.

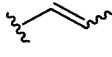
[00206] Термин «алкокси» относится к фрагменту формулы $-OR'$, где R' представляет собой (C_1-C_6) алкильный фрагмент, как определено в данном документе. Термин « C_{n-m} алкокси» или (C_n-C_m) алкокси относится к алкокси-группе, алкильная группа которой имеет от n до m атомов углерода. Примеры алкокси-фрагментов включают, но не ограничиваются ими, метокси, этиокси, изопропокси и т. п.

[00207] Термин «гидроксиалкил» относится к фрагменту формулы HOR' , где R' представляет собой (C_1-C_6) алкильный фрагмент, как определено в данном документе. Термин « C_{n-m} алкокси» или (C_n-C_m) алкокси относится к алкокси-группе, алкильная группа которой имеет от n до m атомов углерода. Примеры алкокси-фрагментов включают, но не ограничиваются ими, метокси, этиокси, изопропокси и т. п.

[00208] Термин «гетероалкил» относится к алкильной группе, которая дополнительно содержит по меньшей мере один гетероатом (*например*, 1, 2, 3 или 4 гетероатома), выбранный из кислорода, азота или серы (*т. е.* вставленный между соседними атомами углерода) и/или размещены в одном или более конечных позициях родительской цепи. В определенных вариантах реализации изобретения гетероалкильная группа относится к насыщенную группу, имеющей от 1 до 10 атомов углерода и 1 или более гетероатомов в родительской цепи («гетеро C_{1-10} алкил»). В определенных вариантах реализации изобретения гетероалкильная группа представляет собой насыщенную группу,

имеющую от 1 до 9 атомов углерода и 1 или более гетероатомов в родительской цепи («гетероC₁₋₉ алкил»). В определенных вариантах реализации изобретения гетероалкильная группа представляет собой насыщенную группу, имеющую от 1 до 8 атомов углерода и 1 или более гетероатомов в родительской цепи («гетероC₁₋₈ алкил»). В определенных вариантах реализации изобретения гетероалкильная группа представляет собой насыщенную группу, имеющую от 1 до 7 атомов углерода и 1 или более гетероатомов в родительской цепи («гетероC₁₋₇ алкил»). В определенных вариантах реализации изобретения гетероалкильная группа представляет собой насыщенную группу, имеющую от 1 до 6 атомов углерода и 1 или более гетероатомов в родительской цепи («гетероC₁₋₆ алкил»). В определенных вариантах реализации изобретения гетероалкильная группа представляет собой насыщенную группу, имеющую от 1 до 5 атомов углерода и 1 или 2 гетероатома в родительской цепи («гетероC₁₋₅ алкил»). В определенных вариантах реализации изобретения гетероалкильная группа представляет собой насыщенную группу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода и 1 или 2 гетероатома в родительской цепи («гетероC₁₋₄ алкил»). В определенных вариантах реализации изобретения гетероалкильная группа представляет собой насыщенную группу, имеющую от 1 до 3 атомов углерода и 1 гетероатом в родительской цепи («гетероC₁₋₃ алкил»). В определенных вариантах реализации изобретения гетероалкильная группа представляет собой насыщенную группу, имеющую от 1 до 2 атомов углерода и 1 гетероатом в родительской цепи («гетероC₁₋₂ алкил»). В определенных вариантах реализации изобретения гетероалкильная группа представляет собой насыщенную группу, имеющую 1 атом углерода и 1 гетероатом («гетероC₁ алкил»). В определенных вариантах реализации изобретения гетероалкильная группа представляет собой насыщенную группу, имеющую 2 до 6 атомов углерода и 1 или 2 гетероатома в родительской цепи («гетероC₂₋₆ алкил»). Если не указано иное, каждый случай гетероалкильной группы независимо является незамещенным («незамещенный гетероалкил») или замещенным («замещенный гетероалкил») одним или более заместителями. В определенных вариантах реализации изобретения гетероалкильная группа представляет собой незамещенный гетероC₁₋₁₀ алкил. В определенных вариантах реализации изобретения гетероалкильная группа представляет собой замещенный гетероC₁₋₁₀ алкил.

[00209] Термин «алкенил» относится к радикалу углеводородной группы с прямой или разветвленной цепью, имеющему от 2 до 10 атомов углерода и одну или более двойных связей углерод-углерод (*например*, 1, 2, 3 или 4 двойные связи). В определенных вариантах реализации изобретения алкенильная группа имеет от 2 до 9 атомов углерода («C₂₋₉ алкенил»). В определенных вариантах реализации изобретения алкенильная группа имеет

от 2 до 8 атомов углерода («C₂₋₈ алкенил»). В определенных вариантах реализации изобретения алкенильная группа имеет от 2 до 7 атомов углерода («C₂₋₇ алкенил»). В определенных вариантах реализации изобретения алкенильная группа имеет от 2 до 6 атомов углерода («C₂₋₆ алкенил»). В определенных вариантах реализации изобретения алкенильная группа имеет от 2 до 5 атомов углерода («C₂₋₅ алкенил»). В определенных вариантах реализации изобретения алкенильная группа имеет от 2 до 4 атомов углерода («C₂₋₄ алкенил»). В определенных вариантах реализации изобретения алкенильная группа имеет от 2 до 3 атомов углерода («C₂₋₃ алкенил»). В определенных вариантах реализации изобретения алкенильная группа имеет 2 атома углерода («C₂ алкенил»). Одна или более углерод-углеродных двойных связей могут быть внутренними (такими как в 2-бутениле) или концевыми (такими как в 1-бутениле). Примеры C₂₋₄ алкенильных групп включают этенил (C₂), 1-пропенил (C₃), 2-пропенил (C₃), 1-бутенил (C₄), 2-бутенил (C₄), бутадииенил (C₄) и тому подобные. Примеры C₂₋₆ алкенильных групп включают в себя вышеупомянутые C₂₋₄ алкенильные группы, а также пентенил (C₅), пентадидиенил (C₅), гексенил (C₆) и тому подобные. Дополнительные примеры алкенила включают гептенил (C₇), октенил (C₈), октатриенил (C₈) и тому подобные. Если не указано иное, каждый пример алкенильной группы независимо является незамещенным («незамещенный алкенил») или замещенным («замещенный алкенил») с одним или более заместителями. В определенных вариантах реализации изобретений, алкенильная группа является незамещенным C₂₋₁₀ алкенилом. В определенных вариантах реализации изобретений алкенильная группа представляет собой C₂₋₁₀ алкенилом. В алкенильной группе двойная связь C=C, для которой стереохимия не указана (*например*, $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$ или ) может представлять собой (E)- или (Z)-двойную связь.

[00210] Термин «гетероалкенил» относится к алкенильной группе, которая дополнительно содержит по меньшей мере один гетероатом (*например*, 1, 2, 3 или 4 гетероатома), выбранный из кислорода, азота или серы (*т. е.* вставленный между соседними атомами углерода) и/или размещены в одном или более конечных позициях родительской цепи. В определенных вариантах реализации гетероалкенильная группа относится к группе, имеющей от 2 до 10 атомов углерода, по меньшей мере одну двойную связь и 1 или более гетероатомов в родительской цепи («гетероC₂₋₁₀ алкенил»). В определенных вариантах реализации гетероалкенильная группа содержит от 2 до 9 атомов углерода, по меньшей мере одну двойную связь и 1 или более гетероатомов в родительской цепи («гетероC₂₋₉ алкенил»). В определенных вариантах реализации гетероалкенильная группа содержит от 2 до 8 атомов углерода, по меньшей мере одну двойную связь и 1 или более гетероатомов в родительской цепи («гетероC₂₋₈ алкенил»). В определенных вариантах

реализации гетероалкенильная группа содержит от 2 до 7 атомов углерода, по меньшей мере одну двойную связь и 1 или более гетероатомов в родительской цепи («гетероC₂₋₇ алкенил»). В определенных вариантах реализации гетероалкенильная группа содержит от 2 до 6 атомов углерода, по меньшей мере одну двойную связь и 1 или более гетероатомов в родительской цепи («гетероC₂₋₆ алкенил»). В определенных вариантах реализации гетероалкенильная группа содержит от 2 до 5 атомов углерода, по меньшей мере одну двойную связь и 1 или 2 гетероатома в родительской цепи («гетероC₂₋₅ алкенил»). В определенных вариантах реализации гетероалкенильная группа содержит от 2 до 4 атомов углерода, по меньшей мере одну двойную связь и 1 или 2 гетероатома в родительской цепи («гетероC₂₋₄ алкенил»). В определенных вариантах реализации гетероалкенильная группа содержит от 2 до 3 атомов углерода, по меньшей мере одну двойную связь и 1 гетероатом в родительской цепи («гетероC₂₋₃ алкенил»). В определенных вариантах реализации гетероалкенильная группа содержит от 2 до 6 атомов углерода, по меньшей мере одну двойную связь и 1 или 2 гетероатома в родительской цепи («гетероC₂₋₆ алкенил»). Если не указано иное, каждый пример циклоалкенильной группы независимо является незамещенным («незамещенный циклоалкенил») или замещенным («замещенный циклоалкенил») одним или более заместителями. В определенных вариантах реализации изобретения гетероалкенильная группа представляет собой незамещенный гетероC₂₋₁₀ алкенил. В определенных вариантах реализации изобретения гетероалкенильная группа представляет собой замещенный гетероC₂₋₁₀ алкенил.

[00211] Термин «алкинил» относится к радикалу углеводородной группы с прямой или разветвленной цепью, имеющему от 2 до 10 атомов углерода и одну или более тройных связей углерод-углерод (*например*, 1, 2, 3 или 4 тройные связи) («C₂₋₁₀ алкинил»). В определенных вариантах реализации изобретения алкинильная группа имеет от 2 до 9 атомов углерода («C₂₋₉ алкинил»). В определенных вариантах реализации изобретения алкинильная группа имеет от 2 до 8 атомов углерода («C₂₋₈ алкинил»). В определенных вариантах реализации изобретения алкинильная группа имеет от 2 до 7 атомов углерода («C₂₋₇ алкинил»). В определенных вариантах реализации изобретения алкинильная группа имеет от 2 до 6 атомов углерода («C₂₋₆ алкинил»). В определенных вариантах реализации изобретения алкинильная группа имеет от 2 до 5 атомов углерода («C₂₋₅ алкинил»). В определенных вариантах реализации изобретения алкинильная группа имеет от 2 до 4 атомов углерода («C₂₋₄ алкинил»). В определенных вариантах реализации изобретения алкинильная группа имеет от 2 до 3 атомов углерода («C₂₋₃ алкинил»). В определенных вариантах реализации изобретения алкинильная группа имеет 2 атома углерода («C₂ алкинил»). Одна или более тройных углерод-углеродных связей может быть внутренней

(например, в 2-бутилите) или концевой (например, в 1-бутилите). Примеры C_{2-4} алкинильных групп включают, без ограничения, этинил (C_2), 1-пропинил (C_3), 2-пропинил (C_3), 1-бутинил (C_4), 2-бутинил (C_4) и тому подобное. Примеры C_{2-6} алкенильных групп включают вышеупомянутые C_{2-4} алкинильные группы а также пентинил (C_5), гексинил (C_6) и тому подобное. Дополнительные примеры алкинила включают гептинил (C_7), октинил (C_8) и тому подобное. Если не указано иное, каждый пример алкинильной группы независимо является незамещенным («незамещенный алкинил») или замещенным («замещенный алкинил») с одним или более заместителями. В определенных вариантах реализации изобретений, алкинильная группа является незамещенным C_{2-10} алкинилом. В определенных вариантах реализации изобретений алкенильная группа представляет собой C_{2-10} алкинил.

[00212] Термин «гетероалкинил» относится к алкинильной группе, которая дополнительно содержит по меньшей мере один гетероатом (например, 1, 2, 3 или 4 гетероатома), выбранный из кислорода, азота или серы (*т. е.* вставленный между соседними атомами углерода) и/или размещены в одном или более конечных позициях родительской цепи. В определенных вариантах реализации гетероалкинильная группа относится к группе, имеющей от 2 до 10 атомов углерода, по меньшей мере одну тройную связь и 1 или более гетероатомов в родительской цепи («гетеро C_{2-10} алкинил»). В определенных вариантах реализации гетероалкинильная группа содержит от 2 до 9 атомов углерода, по меньшей мере одну тройную связь и 1 или более гетероатомов в родительской цепи («гетеро C_{2-9} алкинил»). В определенных вариантах реализации гетероалкинильная группа содержит от 2 до 8 атомов углерода, по меньшей мере одну тройную связь и 1 или более гетероатомов в родительской цепи («гетеро C_{2-8} алкинил»). В определенных вариантах реализации гетероалкинильная группа содержит от 2 до 7 атомов углерода, по меньшей мере одну тройную связь и 1 или более гетероатомов в родительской цепи («гетеро C_{2-7} алкинил»). В определенных вариантах реализации гетероалкинильная группа содержит от 2 до 6 атомов углерода, по меньшей мере одну тройную связь и 1 или более гетероатомов в родительской цепи («гетеро C_{2-6} алкинил»). В определенных вариантах реализации гетероалкинильная группа содержит от 2 до 5 атомов углерода, по меньшей мере одну тройную связь и 1 или 2 гетероатома в родительской цепи («гетеро C_{2-5} алкинил»). В определенных вариантах реализации гетероалкинильная группа содержит от 2 до 4 атомов углерода, по меньшей мере одну тройную связь и 1 или 2 гетероатома в родительской цепи («гетеро C_{2-4} алкинил»). В определенных вариантах реализации гетероалкинильная группа содержит от 2 до 3 атомов углерода, по меньшей мере одну тройную связь и 1 гетероатом в родительской цепи («гетеро C_{2-3} алкинил»). В определенных

вариантах реализации гетероалкинильная группа содержит от 2 до 6 атомов углерода, по меньшей мере одну тройную связь и 1 или 2 гетероатома в родительской цепи («гетероC₂₋₆ алкинил»). Если не указано иное, каждый пример циклоалкинильной группы независимо является незамещенным («незамещенный циклоалкинил») или замещенным («замещенный циклоалкинил») одним или более заместителями. В определенных вариантах реализации изобретения гетероалкинильная группа представляет собой незамещенный гетероC₂₋₁₀ алкинил. В определенных вариантах реализации изобретения гетероалкинильная группа представляет собой замещенный гетероC₂₋₁₀ алкинил.

[00213] Термин «карбоциклил» или «карбоциклический» относится к радикалу неароматической циклической углеводородной группы, имеющей 3-14 кольцевых атомов углерода («C₃₋₁₄ карбоциклил») и ноль гетероатомов в неароматической кольцевой системе. В определенных вариантах реализации изобретения карбоциклильная группа имеет от 3 до 10 кольцевых атомов углерода («C₃₋₁₀ карбоциклил»). В определенных вариантах реализации изобретения карбоциклильная группа имеет от 3 до 8 кольцевых атомов углерода («C₃₋₈ карбоциклил»). В определенных вариантах реализации изобретения карбоциклильная группа имеет от 3 до 7 кольцевых атомов углерода («C₃₋₇ карбоциклил»). В определенных вариантах реализации изобретения карбоциклильная группа имеет от 3 до 6 кольцевых атомов углерода («C₃₋₆ карбоциклил»). В определенных вариантах реализации изобретения карбоциклильная группа имеет от 4 до 6 кольцевых атомов углерода («C₄₋₆ карбоциклил»). В определенных вариантах реализации изобретения карбоциклильная группа имеет от 5 до 6 кольцевых атомов углерода («C₅₋₆ карбоциклил»). В определенных вариантах реализации изобретения карбоциклильная группа имеет от 5 до 10 кольцевых атомов углерода («C₅₋₁₀ карбоциклил»). Иллюстративные примеры C₃₋₆ карбоциклильных групп включают, без ограничения, циклопропил (C₃), циклопропенил (C₃), циклобутил (C₄), циклобутенил (C₄), циклопентил (C₅), циклопентенил (C₅), циклогексил (C₆), циклогексенил (C₆), циклогесадиенил (C₆) и тому подобное. Иллюстративные примеры C₃₋₈ карбоциклильных групп включают, без ограничения, вышеупомянутые C₃₋₆ карбоциклильные группы, также как циклогептил (C₇), циклогептенил (C₇), циклогептадиенил (C₇), циклогептатриенил (C₇), циклооктил (C₈), циклооктенил (C₈), бицикло[2.2.1]гептанил (C₇), бицикло[2.2.2]октанил (C₈) и тому подобное. Иллюстративные примеры C₃₋₁₀ карбоциклильных групп включают, без ограничения, вышеупомянутые C₃₋₈ карбоциклильные группы, также как циклононил (C₉), циклононенил (C₉), циклодецил (C₁₀), циклодеценил (C₁₀), октагидро-1*H*-инденил (C₉), декагидронафталинил (C₁₀), спиро[4,5]деканил (C₁₀) и тому подобное. Как показывают приведенные выше примеры, в определенных вариантах реализации карбоциклическая группа является либо

моноциклической («моноциклический карбоциклил»), либо полициклической (*например*, содержащей конденсированную, мостиковую или спиро-кольцевую систему, такую как бициклическая система («бициклический карбоциклил») или трициклическая система («трициклический карбоциклил»)) и может быть насыщенной или может содержать одну или более углерод-углеродных двойных или тройных связей. «Карбоциклил» также включает кольцевые системы, в которых карбоциклильное кольцо, как определено выше, является конденсированным с одной или более арильными или гетероарил группами, где точка присоединения находится на карбоциклильном кольце, и в таких случаях, количество атомов углерода по-прежнему указывает количество атомов углерода в карбоциклильной кольцевой системе. Если не указано иное, каждый пример карбоциклильной группы независимо является незамещенным («незамещенный карбоциклил») или замещенным («замещенный карбоциклил») одним или более заместителями. В определенных вариантах реализации изобретения карбоциклильная группа представляет собой незамещенный C_{3-14} карбоциклил. В определенных вариантах реализации изобретения карбоциклильная группа представляет собой замещенный C_{3-14} карбоциклил.

[00214] В определенных вариантах реализации изобретения «карбоциклил» представляет собой моноциклическую насыщенную карбоциклическую группу, имеющую от 3 до 14 атомов углерода в кольце (« C_{3-14} циклоалкил»). В определенных вариантах реализации изобретения циклоалкильная группа имеет от 3 до 10 атомов углерода (« C_{3-10} циклоалкил»). В определенных вариантах реализации изобретения циклоалкильная группа имеет от 3 до 8 атомов углерода (« C_{3-8} циклоалкил»). В определенных вариантах реализации изобретения циклоалкильная группа имеет от 3 до 6 атомов углерода (« C_{3-6} циклоалкил»). В определенных вариантах реализации изобретения циклоалкильная группа имеет от 4 до 6 атомов углерода (« C_{4-6} циклоалкил»). В определенных вариантах реализации изобретения циклоалкильная группа имеет от 5 до 6 атомов углерода (« C_{5-6} циклоалкил»). В определенных вариантах реализации изобретения циклоалкильная группа имеет от 5 до 10 атомов углерода (« C_{5-10} циклоалкил»). Примеры C_{5-6} циклоалкильных групп включают цикlopентил (C_5) и циклогексил (C_6). Примеры C_{3-6} циклоалкильных групп включают вышеупомянутые C_{5-6} циклоалкильные группы, а также циклопропил (C_3) и циклобутил (C_4). Примеры C_{3-8} циклоалкильных групп включают вышеупомянутые C_{3-6} циклоалкильные группы, а также циклогептил (C_7) и циклооктил (C_8). Если не указано иное, каждый пример циклоалкильной группы независимо является незамещенным («незамещенный циклоалкил») или замещенным («замещенный циклоалкил») с одним или несколькими заместителями. В определенных вариантах реализации изобретения циклоалкильная группа представляет собой незамещенный C_{3-14} циклоалкил. В определенных вариантах

реализации изобретений циклоалкильная группа представляет собой замещенный C_{3-14} циклоалкил.

[00215] Термин «гетероциклоалкил» или «гетероциклил», или «гетероциклический» относится к радикалу 3-14-членной насыщенной или частично ненасыщенной, но неароматической кольцевой системы, имеющей кольцевые атомы углерода и от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, причем каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы («3-14 членного гетероциклила»). В гетероциклильных группах, которые содержат один или более атомов азота, точкой присоединения может быть атом углерода или азота, как позволяет валентность. Гетероциклильная группа может быть моноциклической («моноциклический гетероциклил») или полициклической (*например*, конденсированной, мостиковой или спиро-кольцевой системой, такой как бициклическая система («бициклический гетероциклил») или трициклической системой («трициклический гетероциклил»)) и может быть насыщена или может содержать одну или более двойных или тройных связей углерод-углерод. Гетероциклильные полициклические кольцевые системы могут содержать один или более гетероатомов в одном или обоих кольцах. «Гетероциклил» также включает кольцевые системы, в которых гетероциклильное кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или несколькими карбоциклильными группами, где точка присоединения находится либо на карбоциклильном, либо на гетероциклильном кольце, или кольцевые системы, где гетероциклическое кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или несколькими арильными или гетероарильными группами, где точка присоединения находится на гетероциклическом кольце, и в таких случаях число членов кольца продолжает обозначать количество членов кольца в гетероциклической кольцевой системе. Если не указано иное, каждый пример гетероциклила независимо является незамещенным («незамещенный гетероциклил») или замещенным («замещенный гетероциклил») с одним или более заместителями. В определенных вариантах реализации изобретения гетероциклическая группа представляет собой незамещенный 3-14 членный гетероциклил. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероциклическая группа представляет собой замещенный 3-14 членный гетероциклил.

[00216] В определенных вариантах реализации изобретения гетероциклильная группа представляет собой 5-10 членную неароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевые гетероатома, причем каждый гетероатом независимо выбирают из азота, кислорода и серы («5-10 членный гетероциклил»). В определенных вариантах реализации изобретения гетероциклильная группа представляет собой 5-8 членную неароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевые гетероатома, причем каждый гетероатом независимо выбирают

из азота, кислорода и серы (“5-8 членный гетероцикл”). В определенных вариантах реализации изобретения гетероциклическая группа представляет собой 5-6 членную неароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевых гетероатомов, причем каждый гетероатом независимо выбирают из азота, кислорода и серы (“5-6 членный гетероцикл”). В определенных вариантах реализации изобретения 5-6 членный гетероцикл имеет 1-3 кольцевых гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. В определенных вариантах реализации изобретения 5-6 членный гетероцикл имеет 1-2 кольцевых гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. В определенных вариантах реализации изобретения 5-6 членный гетероцикл имеет 1 кольцевой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы.

[00217] Примеры 3-членных гетероциклических групп, содержащих 1 гетероатом, включают, без ограничения, азиридины, оксираны и тиираны. Иллюстративный пример 4-членных гетероциклических групп, содержащих 1 гетероатом, включают, без ограничения, азетидины, оксетаны и тииетаны. Иллюстративные примеры 5-членных гетероциклических групп, содержащих 1 гетероатом, включают, без ограничения, тетрагидрофураны, дигидрофураны, тетрагидротиафены, дигидротиафены, пирролидины, дигидропирролы и пирролы-2,5-дионы. Примеры 5-членных гетероциклических групп, содержащих 2 гетероатома, включают, без ограничения, диоксоланы, оксатиоланы и дитиоланы. Иллюстративные примеры 5-членных гетероциклических групп, содержащих 3 гетероатома, включают, без ограничения, триазины, оксадиазины и тиадиазины. Иллюстративные примеры 6-членных гетероциклических групп, содержащих 1 гетероатом, включают, без ограничения, пиперидины, тетрагидропираны, дигидропиридины и тианы. Иллюстративные примеры 6-членных гетероциклических групп, содержащих 2 гетероатома, включают, без ограничения, пиперазины, морфолины, дитианы и диоксаны. Иллюстративные примеры 6-членных гетероциклических групп, содержащих 2 гетероатома, включают, без ограничения, триазины. Иллюстративные примеры 7-членных гетероциклических групп, содержащих 1 гетероатом, включают, без ограничения, азапаны, оксепаны и тиепаны. Иллюстративные примеры 8-членных гетероциклических групп, содержащих 1 гетероатом, включают, без ограничения, азоканы, оксеканы и тиоканы. Примеры бициклических гетероциклических групп включают, без ограничения, индолины, изоиндолины, дигидробензофураны, дигидробензотиены, тетрагидробензотиены, тетрагидробензофураны, тетрагидроиндолины, тетрагидрохинолины, тетрагидроизохинолины, декагидрохинолины, декагидроизохинолины, октагидрохромены, октагидроизохромены, декагидронафтидины, декагидро-1,8-

нафтиридинил, октагидропирроло[3,2-b]пиррол, индолинил, фталимидил, нафталимидил, хроманил, хроменил, 1Н-бензо[е][1,4]дiazепинил, 1,4,5,7-тетрагидропирано[3,4-b]пирролил, 5,6-дигидро-4Н-фуоро[3,2-b]пирролил, 6,7-дигидро-5Н-фуоро[3,2-b]пиранил, 5,7-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиранил, 2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-b]пиридинил, 2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридинил, 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пирроло[2,3-b]пиридинил, 4,5,6,7-тетрагидрофуоро[3,2-с]пиридинил, 4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-b]пиридинил, 1,2,3,4-тетрагидро-1,6-нафтиридинил и тому подобное.

[00218] Термин «арил» относится к радикальной моноциклической или полициклической (*например*, бициклической или трициклической) $4n+2$ ароматической кольцевой системе (*например*, имеющей 6, 10 или 14 π электронов разделенных в циклической системе) имеющей 6-14 кольцевых атомов углерода и ноль гетероатомов, входящих в ароматическую кольцевую систему («C₆₋₁₄ арил»). В определенных вариантах реализации изобретения арильная группа имеет 6 кольцевых атомов углерода («C₆ арил»; *например*, фенил). В определенных вариантах реализации изобретения арильная группа имеет 10 кольцевых атомов углерода («C₁₀ арил»; *например*, нафтил, такой как 1-нафтил и 2-нафтил). В определенных вариантах реализации изобретения арильная группа имеет 14 кольцевых атомов углерода («C₁₄ арил»; *например*, антрацил). «Арил» также включает кольцевые системы, в которых арильное кольцо, как определено выше, является конденсированным с одной или более карбоциклической или гетероциклической группами, где радикал или точка присоединения находится на арильном кольце, и в таких случаях, количество атомов углерода по-прежнему указывает количество атомов углерода в арильной кольцевой системе. Если не указано иное, каждый пример арильной группы независимо является незамещенным («незамещенный арил») или замещенным («замещенный арил») с одним или более заместителями. В конкретных вариантах реализации изобретения арильная группа представляет собой незамещенный C₆₋₁₄ арил. В определенных вариантах реализации изобретения арильная группа представляет собой замещенный C₆₋₁₄ арил.

[00219] «Аралкил» представляет собой подмножество «алкил» и относится к алкильной группе, замещенной арильной группой, где точка присоединения находится на алкильном фрагменте

[00220] Термин «гетероарил» относится к радикалу 5-14 членной моноциклической или полициклической (*например*, бициклической, трициклической) $4n+2$ ароматической кольцевой системы (*например*, имеющей 6, 10 или 14 π электронов обобществленных в циклической системе), имеющей кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевых гетероатома, представленные в ароматической кольцевой системе, причем каждый гетероатом

независимо выбран из азота, кислорода и серы («5-14 членный гетероарил»). В гетероарильных группах, которые содержат один или более атомов азота, точкой присоединения может быть атом углерода или азот, если позволяет валентность. Гетероарильные полициклические кольцевые системы могут включать один или более гетероатомов в одном или обоих кольцах. «Гетероарил» включает кольцевые системы, в которых гетероарильное кольцо, как определено выше, является конденсированным с одной или более карбоциклической или гетероциклической группами, где точка присоединения находится на гетероарильном кольце, и в таких случаях количество членов кольца продолжает обозначать число членов кольца в гетероарильной кольцевой системе «Гетероарил» также включает кольцевые системы, в которых гетероарильное кольцо, как определено выше, является конденсированным с одной или более арильными группами, где точка присоединения находится либо на арильном, либо на гетероарильном кольце, и в таких случаях, количество членов кольца обозначает количество членов кольца в конденсированной (арильной/гетероарильной) кольцевой системе. В полициклических гетероарильных группах, в которых одно кольцо не содержит гетероатома (*например*, индолил, хинолинил, карбазолил и тому подобное), точка присоединения может находиться на любом кольце, *то есть* на кольце с гетероатомом (*например*, 2-индолил) или кольце, которое не содержит гетероатом (*например*, 5-индолил).

[00221] В определенных вариантах реализации изобретения гетероарильная группа представляет собой 5-10 членную неароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевые гетероатома в ароматической кольцевой системе, причем каждый гетероатом независимо выбирают из азота, кислорода и серы («5-10 членный гетероарил»). В определенных вариантах реализации изобретения гетероарильная группа представляет собой 5-8 членную неароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевые гетероатома в ароматической кольцевой системе, причем каждый гетероатом независимо выбирают из азота, кислорода и серы («5-8 членный гетероарил»). В определенных вариантах реализации изобретения гетероарильная группа представляет собой 5-6 членную неароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевые гетероатома в ароматической кольцевой системе, причем каждый гетероатом независимо выбирают из азота, кислорода и серы («5-6 членный гетероарил»). В некоторых вариантах реализации изобретения 5-6 членный гетероарил имеет 1-3 кольцевых гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах реализации изобретения 5-6 членный гетероарил имеет 1-2 кольцевых гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах реализации изобретения 5-6 членный

гетероарил имеет 1 кольцевой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы. Если не указано иное, каждый пример гетероарильной группы независимо является незамещенным («незамещенный гетероарил») или замещенным («замещенный гетероарил») одним или более заместителями. В определенных вариантах реализации изобретения гетероарильная группа представляет собой незамещенный 5-14 членный гетероарил. В определенных вариантах реализации изобретения гетероарильная группа представляет собой замещенный 5-14 членный гетероарил.

[00222] Иллюстративные примеры 5-членных гетероарильных групп, содержащих 1 гетероатом, включают, без ограничения, пирролил, фуранил и тиюфенил. Иллюстративные примеры 5-членных гетероарильных групп, содержащих 2 гетероатома, включают, без ограничения, имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил и изотиазолил. Иллюстративные примеры 5-членных гетероарильных групп, содержащих 3 гетероатома, включают, без ограничения, триазолил, оксадиазолил и тиадиазолил. Иллюстративные примеры 5-членных гетероарильных групп, содержащих 4 гетероатома, включают, без ограничения, тетразолил. Иллюстративный пример 6-членных гетероарильных групп, содержащих 1 гетероатом, включает, без ограничения, пиридинил. Иллюстративный пример 6-членные гетероарильные группы, содержащие 2 гетероатома, включают, без ограничений, пиридазинил, пиримидинил и пиразинил. Иллюстративные примеры 6-членных гетероарильных групп, содержащих 3 или 4 гетероатома, включают, без ограничения, триазинил и тетразинил, соответственно. Иллюстративные примеры 7-членных гетероарильных групп, содержащих 1 гетероатом, включает, без ограничения, азепинил, оксепинил и тиепинил. Иллюстративные примеры 5,6-бициклических гетероарильных групп, включают, без ограничения, индолил, изоиндолил, индазолил, бензотриазолил, бензотиофенил, изобензотиофенил, бензофуранил, бензоизуфуранил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензоксадиазолил, бензтиазолил, бензизотиазолил, бензтиадиазолил, индолизинил и пуринил. Иллюстративные примеры 6,6-бициклических гетероарильных групп включают, без ограничения, нафтиридинил, птеридинил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, хиноксалинил, фталазинил и хиназолинил. Примеры трициклических гетероарильных групп включают, без ограничения, фенантридинил, дибензофуранил, карбазолил, акридинил, фенотиазинил, феноксазинил и феназинил.

[00223] «Гетероаралкил» представляет собой подмножество «алкил» и относится к алкильной группе, замещенной гетероарильной группой, где точка присоединения находится на алкильном фрагменте

[00224] Прикрепление суффикса «-ен» к группе указывает, что группа представляет

собою двухвалентный фрагмент, *например*, алкилен представляет собою двухвалентный фрагмент алкила, алкенилен представляет собою двухвалентный фрагмент алкенила, алкинилен представляет собою двухвалентный фрагмент алкила, гетероалкилен представляет собою двухвалентный фрагмент гетероалкилена, гетероалкенилен представляет собою двухвалентный фрагмент гетероалкенила, гетероалкинилен представляет собою двухвалентный фрагмент гетероалкинила, карбоциклилен представляет собою двухвалентный фрагмент карбоциклила, гетероциклилен представляет собою двухвалентный фрагмент гетероциклила, арилен представляет собою двухвалентный фрагмент арила, гетероарилен представляет собою двухвалентный фрагмент гетероарила.

[00225] Группа является необязательно замещенной, если специально не предусмотрено иное. Термин «необязательно замещенный» относится к замещенному или незамещенному заместителю. В определенных вариантах реализации изобретения алкильная, алкенильная, алкинильная, гетероалкильная, гетероалкенильная, гетероалкинильная, карбоциклильная, гетероциклильная, арильная и гетероарильная группы являются необязательно замещенными. «Необязательно замещенный» относится к группе, которая может быть замещенной или незамещенной (*например*, «замещенная» или «незамещенная» алкильная, «замещенная» или «незамещенная» алкенильная, «замещенная» или «незамещенная» алкинильная, «замещенная» или «незамещенная» гетероалкильная, «замещенная» или «незамещенная» гетероалкенильная, «замещенная» или «незамещенная» гетероалкинильная, «замещенная» или «незамещенная» карбоциклильная, «замещенная» или «незамещенная» гетероциклильная, «замещенная» или «незамещенная» арильная или «замещенная» или «незамещенная» гетероарильная группа). В общем, термин «замещенный» означает, что, по меньшей мере, один водород, присутствующий в группе, заменен допустимым заместителем, *например* заместителем, который после замещения приводит к стабильному соединению, *например*, соединению, которое не подвергается спонтанному превращению, такому как путем перегруппировки, циклизации, элиминирования или другой реакции. Если не указано иное, «замещенная» группа имеет заместитель в одном или нескольких замещаемых положениях группы и когда замещено более одного положения в любой данной структуре, заместитель является либо одинаковым, либо различным в каждом положении. Предполагается, что термин «замещенный» включает замещение всеми допустимыми заместителями органических соединений и включает любой из заместителей, описанных в данном документе, что приводит к образованию стабильного соединения. В настоящем изобретении рассматриваются любые и все такие комбинации, чтобы получить стабильное соединение. Для целей настоящего изобретения гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные

заместители и/или любой подходящий заместитель, как описано здесь, которые удовлетворяют валентности гетероатомов и приводят к образованию стабильного фрагмента. Изобретение не предназначено для ограничения каким-либо образом примерными заместителями, описанными в данном документе.

[00226] Иллюстративные примеры заместителей при атоме углерода включают, но не ограничиваются ими, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{ON}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3^+\text{X}^-$, $-\text{N}(\text{OR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{bb}}$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SSR}^{\text{cc}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CHO}$, $-\text{C}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{Si}(\text{R}^{\text{aa}})_3$, $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{aa}})_3$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$, $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_3$, $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_3$, $-\text{B}(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{B}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{BR}^{\text{aa}}(\text{OR}^{\text{cc}})$, C_{1-10} алкил, C_{1-10} пергалогеналкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, гетеро C_{1-10} алкил, гетеро C_{2-10} алкенил, гетеро C_{2-10} алкинил, C_{3-10} карбоцикл, 3-14-членный гетероцикл, C_{6-14} арил и 5-14-членный гетероарил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{dd} группами;

или два геминальных атома водорода у атома углерода заменяются группой $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NN}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$, $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, $=\text{NR}^{\text{bb}}$ или $=\text{NOR}^{\text{cc}}$;

каждый случай R^{aa} независимо выбран из C_{1-10} алкила, C_{1-10} пергалогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, гетеро C_{1-10} алкила, гетеро C_{2-10} алкенила, гетеро C_{2-10} алкинила, C_{3-10} карбоцикла, 3-14 членного гетероцикла, C_{6-14} арила и 5-14 членного гетероарила, или две группы R^{aa} соединены с образованием 3-14-членного гетероцикла или 5-14-членного гетероарильного кольца, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{dd} ;

каждый случай R^{bb} независимо выбран из водорода, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$, $-\text{SOR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{cc}})_2$, C_{1-10} алкила, C_{1-10} пергалогеналкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, гетеро C_{1-10} алкила, гетеро C_{2-10} алкенила,

гетероC₂₋₁₀алкинила, C₃₋₁₀ карбоциклила, 3-14 членного гетероциклила, C₆₋₁₄ арила и 5-14 членного гетероарила, или две группы R^{bb} соединены с образованием 3-14-членного гетероциклила или 5-14-членного гетероарильного кольца, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{dd};

каждый случай R^{cc} независимо выбран из водорода, C₁₋₁₀ алкила, C₁₋₁₀ пергалогеналкила, C₂₋₁₀ алкенила, C₂₋₁₀ алкинила, гетероC₁₋₁₀ алкила, гетероC₂₋₁₀ алкенила, гетероC₂₋₁₀ алкинила, C₃₋₁₀ карбоциклила, 3-14 членного гетероциклила, C₆₋₁₄ арил и 5-14 членного гетероарила, или две группы R^{cc} соединены с образованием 3-14-членного гетероциклила или 5-14-членного гетероарильного кольца, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{dd};

каждый случай R^{dd} независимо выбран из галогена, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{ee}, -ON(R^{ff})₂, -N(R^{ff})₂, -N(R^{ff})₃⁺X⁻, -N(OR^{ee})R^{ff}, -SH, -SR^{ee}, -SSR^{ee}, -C(=O)R^{ee}, -CO₂H, -CO₂R^{ee}, -OC(=O)R^{ee}, -OCO₂R^{ee}, -C(=O)N(R^{ff})₂, -OC(=O)N(R^{ff})₂, -NR^{ff}C(=O)R^{ee}, -NR^{ff}CO₂R^{ee}, -NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂, -C(=NR^{ff})OR^{ee}, -OC(=NR^{ff})R^{ee}, -OC(=NR^{ff})OR^{ee}, -C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -NR^{ff}SO₂R^{ee}, -SO₂N(R^{ff})₂, -SO₂R^{ee}, -SO₂OR^{ee}, -OSO₂R^{ee}, -S(=O)R^{ee}, -Si(R^{ee})₃, -OSi(R^{ee})₃, -C(=S)N(R^{ff})₂, -C(=O)SR^{ee}, -C(=S)SR^{ee}, -SC(=S)SR^{ee}, -P(=O)₂R^{ee}, -P(=O)(R^{ee})₂, -OP(=O)(R^{ee})₂, -OP(=O)(OR^{ee})₂, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ пергалогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, гетероC₁₋₆алкила, гетероC₂₋₆алкенила, гетероC₂₋₆алкинила, C₃₋₁₀ карбоциклила, 3-10 членного гетероциклила, C₆₋₁₀ арила, 5-10 членного гетероарила, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{gg}, или два геминальных заместителя R^{dd} могут быть соединены с образованием =O или =S;

каждый случай R^{ee} независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ пергалогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, гетероC₁₋₆ алкила, гетероC₂₋₆алкенила, гетероC₂₋₆ алкинила, C₃₋₁₀ карбоциклила, C₆₋₁₀ арила, 3-10 членного гетероциклила и 3-10 членного гетероарила, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{gg};

каждый случай R^{ff} независимо выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ пергалогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, гетероC₁₋₆ алкила, гетероC₂₋₆ алкенила, гетероC₂₋₆ алкинила, C₃₋₁₀ карбоциклила, 3-10 членного гетероциклила, C₆₋₁₀ арил и 5-10 членного гетероарила, или две группы R^{ff} соединены с образованием 3-10-членного

гетероциклила или 5-10-членного гетероарильного кольца, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{gg} ;

каждый случай R^{gg} независимо представляет собой галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-6}$ алкил, $-\text{ON}(\text{C}_{1-6}$ алкил) $_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ алкил) $_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ алкил) $_3^+\text{X}^-$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ алкил) $_2^+\text{X}^-$, $-\text{NH}_2(\text{C}_{1-6}$ алкил) $^+\text{X}^-$, $-\text{NH}_3^+\text{X}^-$, $-\text{N}(\text{OC}_{1-6}$ алкил)(C_{1-6} алкил), $-\text{N}(\text{OH})(\text{C}_{1-6}$ алкил), $-\text{NH}(\text{OH})$, $-\text{SH}$, $-\text{SC}_{1-6}$ алкил, $-\text{SS}(\text{C}_{1-6}$ алкил), $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$ алкил), $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-6}$ алкил), $-\text{OC}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$ алкил), $-\text{OCO}_2(\text{C}_{1-6}$ алкил), $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}$ алкил) $_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ алкил), $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$ алкил), $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ алкил) $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$ алкил), $-\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-6}$ алкил), $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}$ алкил) $_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ алкил), $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{O}(\text{C}_{1-6}$ алкил), $-\text{OC}(=\text{NH})(\text{C}_{1-6}$ алкил), $-\text{OC}(=\text{NH})\text{OC}_{1-6}$ алкил, $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6}$ алкил) $_2$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ алкил), $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(=\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6}$ алкил) $_2$, $-\text{OC}(\text{NH})\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ алкил), $-\text{OC}(\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6}$ алкил) $_2$, $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2(\text{C}_{1-6}$ алкил), $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}$ алкил) $_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ алкил), $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ алкил, $-\text{SO}_2\text{OC}_{1-6}$ алкил, $-\text{OSO}_2\text{C}_{1-6}$ алкил, $-\text{SOC}_{1-6}$ алкил, $-\text{Si}(\text{C}_{1-6}$ алкил) $_3$, $-\text{OSi}(\text{C}_{1-6}$ алкил) $_3$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{C}_{1-6}$ алкил) $_2$, $\text{C}(=\text{S})\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ алкил), $\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{S}(\text{C}_{1-6}$ алкил), $-\text{C}(=\text{S})\text{SC}_{1-6}$ алкил, $-\text{SC}(=\text{S})\text{SC}_{1-6}$ алкил, $-\text{P}(=\text{O})_2(\text{C}_{1-6}$ алкил), $-\text{P}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$ алкил) $_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$ алкил) $_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OC}_{1-6}$ алкил) $_2$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} пергалогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, гетеро C_{1-6} алкил, гетеро C_{2-6} алкенил, гетеро C_{2-6} алкинил, C_{3-10} карбоциклил, C_{6-10} арил, 3-10 членный гетероциклил, 5-10 членный гетероарил; или два геминальных заместителя R^{gg} могут быть соединены с образованием $=\text{O}$ или $=\text{S}$; причем X^- представляет собой противоион.

[00227] Термин «галоген» относится к фтору (фтор, $-\text{F}$), хлору (хлор, $-\text{Cl}$), бром (бром, $-\text{Br}$) или иоду (иод, $-\text{I}$).

[00228] Термин «гидроксил» или «гидрокси» относится к группе $-\text{OH}$. Термин «замещенный гидроксил» или «замещенный гидроксил» в расширении относится к гидроксильной группе, в которой атом кислорода, непосредственно присоединенный к исходной молекуле, замещен группой, отличной от водорода, и содержит группы, выбранные из $-\text{OR}^{aa}$, $-\text{ON}(\text{R}^{bb})_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{aa}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{aa}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{aa}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{bb})_2$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{bb})\text{R}^{aa}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{bb})\text{OR}^{aa}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{bb})\text{N}(\text{R}^{bb})_2$, $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{aa}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{aa}$, $-\text{OSi}(\text{R}^{aa})_3$, $-\text{OP}(\text{R}^{cc})_2$, $-\text{OP}(\text{R}^{cc})_3$, $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{R}^{aa}$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{aa})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{cc})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{bb})_2$ и $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{bb})_2$, где R^{aa} , R^{bb} и R^{cc} являются такими, как определено в данном документе.

[00229] Термин «амино» относится к группе $-\text{NH}_2$. Термин «замещенный амино» в широком смысле относится к монозамещенному амино, дизамещенному амино или тризамещенному амино. В определенных вариантах реализации изобретения «замещенный амино» представляет собой монозамещенную амино или двузамещенную аминокгруппу.

[00230] Термин «монозамещенный amino» относится к аминогруппе, в которой атом азота, непосредственно присоединенный к исходной молекуле, замещен одним водородом и одной группой, отличной от водорода, и содержит группы, выбранные из $-\text{NH}(\text{R}^{\text{bb}})$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NHCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NHC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NHP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ и $-\text{NHP}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$, где R^{aa} , R^{bb} и R^{cc} являются такими, как определено в данном документе, и где R^{bb} группы $-\text{NH}(\text{R}^{\text{bb}})$ не представляет собой водород.

[00231] Термин «дизамещенный amino» относится к аминогруппе, в которой атом азота, непосредственно присоединенный к исходной молекуле, замещен двумя группами, отличными от водорода, и содержит группы, выбранные из $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ и $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$, где R^{aa} , R^{bb} и R^{cc} являются такими, как определено в данном документе, при условии, что атом азота, непосредственно присоединенный к родительской молекуле, не замещен водородом.

[00232] Термин «тризамещенный amino» относится к аминогруппе, в которой атом азота, непосредственно присоединенный к исходной молекуле, замещен тремя группами и включает группы, выбранные из $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3$ и $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3^+\text{X}^-$, где R^{bb} и X^- являются такими, как определено в данном документе.

[00233] Термин «аминоалкил», в контексте данного документа, относится к аминогруппе, как определено в данном описании, присоединенной к фрагменту родительской молекулы через алкильную группу, как определено в данном описании. «Замещенный аминоалкил» включает монозамещенную amino, двузамещенную amino или тризамещенную amino группу, как определено в данном документе, присоединенную к фрагменту родительской молекулы через алкильную группу. Алкильный фрагмент группы может быть замещенным или незамещенным.

[00234] Термин «сульфонил» относится к группе, выбранной из $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ и $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{aa}}$, где R^{aa} и R^{bb} являются такими, как определено в данном документе.

[00235] Термин «сульфинил» относится к группе $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, где R^{aa} является таким, как определено в данном документе.

[00236] Термин «ацил» относится к группе, имеющей общую формулу $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{X1}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{X1}}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{X1}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{X1}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{X1}})_2$, $-\text{C}(=\text{S})\text{R}^{\text{X1}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{X1}})_2$ и $-\text{C}(=\text{S})\text{S}(\text{R}^{\text{X1}})$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{X1}})\text{R}^{\text{X1}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{X1}})\text{OR}^{\text{X1}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{X1}})\text{SR}^{\text{X1}}$ и $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{X1}})\text{N}(\text{R}^{\text{X1}})_2$, где R^{X1} представляет собой водород; галоген; замещенный или незамещенный гидроксил; замещенный или незамещенный тиоил; замещенный или незамещенный amino; замещенный или незамещенный ацил, циклический или ациклический, замещенный или незамещенный, разветвленный или неразветвленный

алифатический заместитель; циклический или ациклический, замещенный или незамещенный, разветвленный или неразветвленный гетероалифатический заместитель; циклический или ациклический, замещенный или незамещенный, разветвленный или неразветвленный алкил; циклический или ациклический, замещенный или незамещенный, разветвленный или неразветвленный алкенил; замещенный или незамещенный алкинил; замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, алифатический окси, гетероалифатический окси, алкилокси, гетероалкилокси, арилокси, гетероарилокси, алифатический тиокси, гетероалифатический тиокси, алкилтиокси, гетероалкилтиокси, арилтиокси, гетероарилтиокси, моно- или диалифатический моно- или ди-гетероалифатическими, моно- или диалкиламино, моно- или ди-гетероалкиламино, моно- или ди-ариламино, или моно- или ди-гетероариламино; или две группы R^{X1} , взятые вместе, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо. Примеры ацильных групп включают альдегиды ($-CHO$), карбоновые кислоты ($-CO_2H$), кетоны, ацилгалогениды, сложные эфиры, амиды, имины, карбонаты, карбаматы и мочевины. Ацильные заместители включают, но не ограничиваются ими, любые из заместителей, описанных в данном документе, которые приводят к образованию стабильного фрагмента (*например*, алифатического, алкила, алкенила, алкила, гетероалифатического, гетероциклического, арила, гетероарила, ацила, оксо, имино, тиюоксо, циано, изоциано, амина, азидо, нитро, гидроксила, тиюила, галогена, алифатического амина, гетероалифатического амина, алкиламино, гетероалкиламино, ариламино, гетероариламино, алкиларил, ариалкила, алифатического окси, гетероалифатического окси, алкилокси, гетероалкилокси, арилокси, гетероарилокси, алифатического тиокси, гетероалифатического тиокси, алкилтиокси, гетероалкилтиокси, арилтиокси, гетероарилтиокси, ацилокси и т. п., каждый из которых может быть или не может быть дополнительно замещен).

[00237] Термин «силил» относится к группе $-Si(R^{aa})_3$, где R^{aa} является таким, как определено в данном документе.

[00238] Термин «оксо» относится к группе $=O$, а термин «тиуюксо» относится к группе $=S$.

[00239] Атомы азота могут быть замещенными или незамещенными, как позволяет валентность, и включать первичные, вторичные, третичные и четвертичные атомы азота. Иллюстративные примеры азотсодержащих заместителей включают, но не ограничиваются ими, водород, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $-P(=O)(NR^{cc})_2$, C_{1-10} алкил, C_{1-10} пергалогеналкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, гетеро C_1 .

$_{10}$ алкил, гетеро C_{2-10} алкенил, гетеро C_{2-10} алкинил, C_{3-10} карбоциклл, 3-14 членный гетероциклл, C_{6-14} арил и 5-14 членный гетероарил или две R^{cc} , присоединенные к атому N, соединяются с образованием 3-14 членного гетероциклильного или 5-14 членного гетероарильного кольца, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, карбоциклл, гетероциклл, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{dd} , и где R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} и R^{dd} находятся в соответствии с определениями выше.

[00240] В определенных вариантах реализации изобретения заместитель, присутствующий у атома азота, представляет собой азотзащитную группу (также называемую в данном документе «аминозащитной группой»). Азотзащитные группы включают, но не ограничиваются ими, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, C_{1-10} алкильной (например, аралкил, гетероаралкил), C_{2-10} алкенильной, C_{2-10} алкинильной, гетеро C_{1-10} алкильной, гетеро C_{2-10} алкенильной, гетеро C_{2-10} алкинильной, C_{3-10} карбоциклильной, 3-14 членной гетероциклильной, C_{6-14} арильной и 5-14 членной гетероарильной групп, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, карбоциклл, гетероциклл, аралкил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{dd} и где R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} и R^{dd} являются такими, как определено в данном документе. Азотзащитные группы хорошо известны в данной области и включают группы, подробно описанные в *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, включенной в данный документ посредством ссылки.

[00241] Например, азотзащитные группы, такие как амидные группы (например, $-C(=O)R^{aa}$) включают, но не ограничиваются ими, формамид, ацетамид, хлорацетамид, трихлорацетамид, трифторацетамид, фенилацетамид, 3-фенилпропанамид, пиколинамид, 3-пиридилкарбоксамид, *N*-бензоилфенилаланильное производное, бензамид, *n*-фенилбензамид, *o*-нитрофенилацетамид, *o*-нитрофеноксиацетамид, ацетоацетамид, (*N*'-дитиобензилоксиацетиламино)ацетамид, 3-(*n*-гидроксифенил)пропанамид, 3-(*o*-нитрофенил)пропанамид, 2-метил-2-(*o*-нитрофенокси)пропанамид, 2-метил-2-(*o*-фенилазофенокси)пропанамид, 4-хлорбутанамид, 3-метил-3-нитробутанамид, *o*-нитроциннамид, *N*-ацетилметиониновая производная, *o*-нитробензамид и *o*-(бензоилоксиметил)бензамид.

[00242] Азотзащитные группы, такие как карбаматные группы (например, $-C(=O)OR^{aa}$) включают, но не ограничиваются ими, метилкарбамат, этилкарбамат, 9-флуоренилметилкарбамат (Fmoc), 9-(2-сульфо)флуоренилметилкарбамат, 9-(2,7-

дибром)флуоренилметилкарбамат, 2,7-ди-*m*-бутил-[9-(10,10-диоксо-10,10,10,10-тетрагидротиоксантил)]метилкарбамат (DBD-Тмос), 4-метоксифенацилкарбамат (Phenos), 2,2,2-трихлорэтилкарбамат (Тгос), 2-триметилсилилэтилкарбамат (Теос), 2-фенилэтилкарбамат (hZ), 1-(1-адамантил)-1-метилэтилкарбамат (Адрос), 1,1-диметил-2-галогенэтилкарбамат, 1,1-диметил-2,2-дибромэтилкарбамат (DB-*t*-BOC), 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтилкарбамат (TCBOC), 1-метил-1-(4-бифенилил)этилкарбамат (Врос), 1-(3,5-ди-*m*-бутилфенил)-1-метилэтилкарбамат (*t*-Bumeos), 2-(2'- и 4'-пиридил)этилкарбамат (Руос), 2-(*N*, *N*-дициклогексилкарбоксамидо)этилкарбамат, *m*-бутилкарбамат (BOC или Boc), 1-адамантилкарбамат (Adoc), винилкарбамат (Voc), аллилкарбамат (Alloc), 1-изопропилаллилкарбамат (Ipaoc), циннамилкарбамат (Coc), 4-нитроциннамилкарбамат (Noc), 8-хинолилкарбамат, *N*-гидроксипиперидинил карбамат, алкилдитиокарбамат, бензилкарбамат (Cbz), *n*-метоксибензилкарбамат (Moz), *n*-нитробензилкарбамат, *n*-бромбензилкарбамат, *n*-хлорбензилкарбамат, 2,4-дихлорбензилкарбамат, 4-метилсульфинилбензилкарбамат (MsZ), 9-антрилметилкарбамат, дифенилметилкарбамат, 2-метилтиоэтилкарбамат, 2-метилсульфонилэтилкарбамат, 2-(*n*-толуолсульфонил)этилкарбамат, [2-(1,3-тианил)]метилкарбамат (Dmos), 4-метилтиофенилкарбамат (Mtpc), 2,4-диметилтиофенилкарбамат (Bmpc), 2-фосфониоэтилкарбамат (Реос), 2-трифенилфосфониоизопропилкарбамат (Ррос), 1,1-диметил-2-цианоэтилкарбамат, *m*-хлор-*n*-ацилоксибензилкарбамат, *n*-(дигидрооксиборил)бензилкарбамат, 5-бензизоксазолилметилкарбамат, 2-(трифторметил)-6-хромонилметилкарбамат (Тсгос), *m*-нитрофенилкарбамат, 3,5-диметоксибензилкарбамат, *o*-нитробензилкарбамат, 3,4-диметокси-6-нитробензилкарбамат, фенил(*o*-нитрофенил)метилкарбамат, *m*-амилкарбамат, *S*-бензилтиокарбамат, *n*-цианобензилкарбамат, циклобутилкарбамат, циклогексилкарбамат, циклопентилкарбамат, циклопропилметилкарбамат, *n*-децилоксибензилкарбамат, 2,2-диметоксиацилвинилкарбамат, *o*-(*N*, *N*-диметилкарбоксамидо)бензилкарбамат, 1,1-диметил-3-(*N*, *N*-диметилкарбоксамидо)пропилкарбамат, 1,1-диметилпропинилкарбамат, ди(2-пиридил)метилкарбамат, 2-фуранилметилкарбамат, 2-иодэтилкарбамат, изоборнилкарбамат, изобутилкарбамат, изоникотинилкарбамат, *n*-(*n*'-метоксифенилазо)бензилкарбамат, 1-метилциклобутилкарбамат, 1-метилциклогексилкарбамат, 1-метил-1-циклопропилметилкарбамат, 1-метил-1-(3,5-диметоксифенил)этилкарбамат, 1-метил-1-(*n*-фенилазофенил)этилкарбамат, 1-метил-1-фенилэтилкарбамат, 1-метил-1-(4-пиридил)этилкарбамат, фенилкарбамат, *n*-(фенилазо)бензилкарбамат, 2,4,6-три-*t*-бутилфенилкарбамат, 4-(триметиламмоний)бензилкарбамат и 2,4,6-триметилбензилкарбамат.

[00243] Азотзащитные группы, такие как сульфонамидные группы (*например*, $-S(=O)_2R^{aa}$) включают, но не ограничиваются ими, *n*-толуолсульфонамид (Ts), бензолсульфонамид, 2,3,6-триметил-4-метоксибензолсульфонамид (Mtr), 2,4,6-триметоксибензолсульфонамид (Mtb), 2,6-диметил-4-метоксибензолсульфонамид (Pme), 2,3,5,6-тетраметил-4-метоксибензолсульфонамид (Mte), 4-метоксибензолсульфонамид (Mbs), 2,4,6-триметилбензолсульфонамид (Mts), 2,6-диметокси-4-метилбензолсульфонамид (iMds), 2,2,5,7,8-пентаметилхроман-6-сульфонамид (Pmc), метансульфонамид (Ms), β -триметилсилилэтансульфонамид (SES), 9-антраценсульфонамид, 4-(4',8'-диметоксинафтилметил)бензолсульфонамид (DNMBS), бензилсульфонамид, трифторметилсульфонамид и фенацилсульфонамид.

[00244] Другие азотзащитные группы включают, но не ограничиваются ими, фенотиазинил-(10)-ацильное производное, *N'*-*n*-толуолсульфониламиноацильное производное, *N'*-фениламинотиоацильное производное, *N*-бензоилфенилаланильное производное, *N*-ацетилметиониновое производное, 4,5-дифенил-3-оксазолин-2-он, *N*-фталимид, *N*-дитиасукцинимид (Dts), *N*-2,3-дифенилмалеимид, *N*-2,5-диметилпиррол, *N*-1,1,4,4-тетраметилдисилилазациклопентановый аддукт (STABASE), 5-замещенный 1,3-диметил-1,3,5-триазациклогексан-2-он, 5-замещенный 1,3-дибензил-1,3,5-триазациклогексан-2-он, 1-замещенный 3,5-динитро-4-пиридон, *N*-метиламин, *N*-аллиламин, *N*-[2-(триметилсилил)этокси]метиламин (SEM), *N*-3-ацетоксипропиламин, *N*-(1-изопропил-4-нитро-2-оксо-3-пирролин-3-ил)амин, четвертичные аммониевые соли, *N*-бензиламин, *N*-ди(4-метоксифенил)метиламин, *N*-5-добензосубериламин, *N*-трифенилметиламин (Tr), *N*-[(4-метоксифенил)дифенилметил]амин (MMTr), *N*-9-фенилфлуорениламин (PhF), *N*-2,7-дихлор-9-флуоренилметиленамин, *N*-ферроценилметиламино (Fcm), *N*-2-пиколиламино *N'*-оксид, *N*-1,1-диметилтиометиленамин, *N*-бензилиденамин, *N*-*n*-метоксибензилиденамин, *N*-дифенилметиленамин, *N*-[(2-пиридил)мезитил]метиленамин, *N*-(*N'*,*N'*-диметиламинометиленамин), *N*, *N'*-изопропилидендиамин, *N*-*p*-нитробензилиденамин, *N*-салицилиденамин, *N*-5-хлорсалицилиденамин, *N*-(5-хлор-2-гидроксифенил)фенилметиленамин, *N*-циклогексидиенамин, *N*-(5,5-диметил-3-оксо-1-циклогексенил)амин, *N*-борановое производное, производное *N*-дифенилбориновой кислоты, *N*-[фенил(пентаацилхромия- или вольфрама)ацил]амин, *N*-хелат меди, *N*-хелат цинка, *N*-нитроамин, *N*-нитрозоамин, *N*-оксид амина, дифенилфосфинамид (Dpp), диметилтиофосфинамид (Mpt), дифенилтиофосфинамид (Ppt), диалкилфосфорамидамы, дибензилфосфорамидамы, дифенилфосфорамидамы, бензолсульфенамид, *o*-нитробензолсульфенамид (Nps), 2,4-динитробензолсульфенамид,

пентахлорбензолсульфенамид, 2-нитро-4-метоксибензолсульфенамид, трифенилметилсульфенамид и 3-нитропиридинсульфенамид (Npys).

[00245] В определенных вариантах реализации изобретения заместитель, присутствующий на атоме кислорода, представляет собой кислородзащитную группу (также называемую здесь «гидроксизащитной группой»). Кислородзащитные группы включают, но не ограничиваются ими, $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ и $-P(=O)(NR^{bb})_2$, где R^{aa} , R^{bb} и R^{cc} являются такими, как определено в данном документе. Кислородзащитные группы хорошо известны в данной области и включают группы, подробно описанные в *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, включенной в данный документ посредством ссылки.

[00246] Примеры кислородзащитных групп включают, но не ограничиваются ими, метил, метоксиметил (MOM), метилтиометил (MTM), *m*-бутилтиометил, (фенилдиметилсилил)метоксиметил (SMOM), бензилоксиметил (BOM), *n*-метоксибензилоксиметил (PMBM), (4-метоксифеноксид)метил (*p*-AOM), гваяколметил (GUM), *m*-бутоксиметил, 4-пентенилоксиметил (POM), силоксиметил, 2-метоксиэтоксиметил (MEM), 2,2,2-трихлорэтоксиметил, бис(2-хлорэтоксид)метил, 2-(триметилсилил)этоксиметил (SEMOR), тетрагидропиранил (THP), 3-бромтетрагидропиранил, тетрагидропиранил, 1-метоксициклогексил, 4-метокситетрагидропиранил (MTHP), 4-метокситетрагидротииопиранил, 4-метокситетрагидротииопиранила S, S-диоксид, 1-[(2-хлор-4-метил)фенил]-4-метоксипиперидин-4-ил (CTMP), 1,4-диоксан-2-ил, тетрагидрофуранил, тетрагидротииофуранил, 2,3,3а, 4,5,6,7,7а-октагидро-7,8,8-триметил-4,7-метанобензофуран-2-ил, 1-этоксидметил, 1-(2-хлорэтоксид)этил, 1-метил-1-метоксиэтил, 1-метил-1-бензилоксиэтил, 1-метил-1-бензилокси-2-фторэтил, 2,2,2-трихлорэтил, 2-триметилсилилэтил, 2-(фенилселенил)этил, *m*-бутил, аллил, *n*-хлорфенил, *n*-метоксифенил, 2,4-динитрофенил, бензил (Bn), *n*-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил, *o*-нитробензил, *n*-нитробензил, *n*-галогенбензил, 2,6-дихлорбензил, *n*-цианобензил, *n*-фенилбензил, 2-пиколил, 4-пиколил, 3-метил-2-пиколил *N*-оксид, дифенилметил, *n*, *n'*-динитробензгидрил, 5-добензосуберил, трифенилметил, α -нафтилдифенилметил, *n*-метоксифенилдифенилметил, ди(*n*-метоксифенил)фенилметил, три(*n*-метоксифенил)метил, 4-(4'-бромфенацилоксифенил)дифенилметил, 4,4',4''-трис(4,5-дихлорфталимидофенил)метил, 4,4',4''-трис(левулиноилоксифенил)метил, 4,4',4''-

трис(бензоилоксифенил)метил, 3-(имидазол-1-ил)бис(4',4''-диметоксифенил)метил, 1,1-бис(4-метоксифенил)-1'-пиренилметил, 9-антрил, 9-(9-фенил)ксантенил, 9-(9-фенил-10-оксо)антрил, 1,3-бензодитиолан-2-ил, бензизотиазолил S, S-диоксидо, триметилсилил (TMS), триэтилсилил (TES), триизопропилсилил (TIPS), диметилизопропилсилил (IPDMS), диэтилизопропилсилил (DEIPS), диметилтрексилсилил, *m*-бутилдиметилсилил (TBDMS), *m*-бутилдифенилсилил (TBDPS), трибензилсилил, три-*n*-ксилилсилил, трифенилсилил, дифенилметилсилил (DPMS), *m*-бутилметоксифенилсилил (TBMPS), формиат, бензоилформиат, ацетат, хлорацетат, дихлорацетат, трихлорацетат, трифторацетат, метоксиацетат, трифенилметоксиацетат, феноксиацетат, *n*-хлорфеноксиацетат, 3-фенилпропионат, 4-оксопентаноат (левулинат), 4,4-(этилендитио)пентаноат (левулиноилдитиоацеталь), пивалоат, адамантоат, кротонат, 4-метоксикротонат, бензоат, *n*-фенилбензоат, 2,4,6-триметилбензоат (мезитоат), метилкарбонат, 9-флуоренилметилкарбонат (Fmoc), этилкарбонат, 2,2,2-трихлорэтилкарбонат (Troc), 2-(триметилсилил)этилкарбонат (TMSEC), 2-(фенилсульфонил)этилкарбонат (Psec), 2-(трифенилфосфонат)этилкарбонат (Peoc), изобутилкарбонат, винилкарбонат, аллилкарбонат, *m*-бутил карбонат (BOC или Boc), *n*-нитрофенилкарбонат, бензилкарбонат, *n*-метоксибензилкарбонат, 3,4-диметоксибензил карбонат, *o*-нитробензилкарбонат, *n*-нитробензилкарбонат, *S*-бензилтиокарбонат, 4-этокси-1-нафтилкарбонат, метилдитиокарбонат, 2-иодбензоат, 4-азидобутират, 4-нитро-4-метилпентаноат, *o*-(дибромметил)бензоат, 2-формилбензолсульфонат, 2-(метилтиометокси)этил, 4-(метилтиометокси)бутират, 2-(метилтиометоксиметил)бензоат, 2,6-дихлор-4-метилфеноксиацетат, 2,6-дихлор-4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)феноксиацетат, 2,4-бис(1,1-диметилпропил)феноксиацетат, хлордифенилацетат, изобутират, моносукциноат, (*E*)-2-метил-2-бутеноат, *o*-(метоксиацил)бензоат, α -нафтоат, нитрат, алкил *N*, *N,N',N'*-тетраметилфосфородиамидат, алкил *N*-фенилкарбамат, борат, диметилфосфинотиоил, алкил-2,4-динитрофенилсульфенат, сульфат, метансульфонат (мезилат), бензилсульфонат и тозилат (Ts).

[00247] В определенных вариантах реализации изобретения заместитель, присутствующий у атома серы, представляет собой серозащитную группу (также называемую «тио-защитной группой»). Серозащитные группы включают, но не ограничиваются ими, $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ и $-P(=O)(NR^{bb})_2$, где R^{aa} , R^{bb} и R^{cc} являются такими, как определено в данном документе. Серозащитные группы хорошо известны в данной области и включают группы, подробно описанные в *Protecting*

Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, включенной в данный документ посредством ссылки.

[00248] В контексте данного документа «уходящая группа» (LG) представляет собой понятный в данной области термин, относящийся к молекулярному фрагменту, который уходит с парой электронов при разрыве гетеролитической связи, где молекулярный фрагмент представляет собой анион или нейтральную молекулу. В контексте данного документа уходящая группа может быть атомом или группой, которая может быть замещена нуклеофилом. См., например, Smith, March *Advanced Organic Chemistry* 6th ed. (501-502). Примеры уходящих групп включают, но не ограничиваются ими, галоген (*например*, хлор, бром, иод), $-\text{OR}^{\text{aa}}$ (когда атом O присоединен к карбонильной группе, где R^{aa} является таким, как определено в данном документе), $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{\text{LG}}$ или $-\text{O}(\text{SO})_2\text{R}^{\text{LG}}$ (*например*, тозил, мезил, безил), где R^{LG} представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил. В определенных вариантах реализации изобретения уходящая группа представляет собой галоген. В определенных вариантах реализации изобретения уходящая группа представляет собой I.

[00249] В контексте данного документа использование фразы «по меньшей мере один случай» относится к 1, 2, 3, 4 или более случаям, но также охватывает диапазон, *например*, от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2, от 2 до 4, от 2 до 3 или от 3 до 4 включительно.

[00250] «Неводородная группа» относится к любой группе, которая определена для конкретной переменной, которая не является водородом.

[00251] Термин «углевод» или «сахарид» относится к альдегидному или кетонному производному многоатомных спиртов. Углеводы включают соединения с относительно малыми молекулами (*например*, сахара), а также высокомолекулярные или полимерные вещества (*например*, крахмал, гликоген и полисахариды целлюлозы). Термин «сахар» относится к моносахаридам, дисахаридам или полисахаридам. Моносахариды представляют собой самые простые углеводы, поскольку они не могут быть гидролизваны до более мелких углеводов. Большинство моносахаридов можно представить общей формулой $\text{C}_y\text{H}_{2y}\text{O}_y$ (*например*, $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ (гексоза, такая как глюкоза)), где y представляет собой целое число, равное или превышающее 3. Некоторые многоатомные спирты, не представленные общей формулой, описанной выше, также могут считаться моносахаридами. Например, дезоксирибоза имеет формулу $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_4$ и представляет собой моносахарид. Моносахариды обычно состоят из пяти или шести атомов углерода и относятся к пентозам и гексозам. Если моносахарид содержит альдегид, его называют альдозой; и если он содержит кетон, его называют кетозой. Моносахариды также могут

состоять из трех, четырех или семи атомов углерода в альдозной или кетозной форме и называются триозами, тетрозами и гептозами, соответственно. Глицеральдегид и дигидроксиацетон считаются альдотриозными и кетотриозными сахарами, соответственно. Примеры альдотетрозных сахаров включают эритрозу и треозу; и кетотетрозные сахара включают эритрулозу. Альдопентозные сахара включают рибозу, арабинозу, ксилозу и ликсозу; и кетопентозные сахара включают рибулозу, арабулозу, ксилулозу и ликсулозу. Примеры альдогексозных сахаров включают глюкозу (например, декстрозу), маннозу, галактозу, аллозу, альтрозу, талозу, гулозу и идозу; и кетогексозные сахара включают фруктозу, психозу, сорбозу и тагатозу. Кетогептозные сахара включают седогептулозу. Каждый атом углерода моносахарида, несущего гидроксильную группу ($-\text{OH}$), за исключением первого и последнего атомов углерода, является асимметричным, что делает атом углерода стереоцентром с двумя возможными конфигурациями (R или S). Из-за этой асимметрии для любой данной формулы моносахарида может существовать ряд изомеров. Альдогексоза D-глюкоза, например, имеет формулу $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$, из которых все, кроме двух из шести атомов углерода, являются стереогенными, что делает D-глюкозу одним из 16 (*m.e.*, 2⁴) возможных стереоизомеров. Присвоение D или L производится в соответствии с ориентацией асимметричного углерода, наиболее удаленного от карбонильной группы: в стандартной проекции Фишера, если гидроксильная группа находится справа, молекула представляет собой сахар D, в противном случае - сахар L. Альдегидная или кетонная группа моносахарида с прямой цепью будет обратимо вступать в реакцию с гидроксильной группой на другом атоме углерода с образованием полуацетала или гемикетала, образуя гетероциклическое кольцо с кислородным мостиком между двумя атомами углерода. Кольца с пятью и шестью атомами называются фуранозной и пиранозной формами, соответственно, и находятся в равновесии с линейноцепочечной формой. Во время превращения из линейноцепочечной формы в циклическую форму атом углерода, содержащий карбонильный кислород, называемый аномерным углеродом, становится стереогенным центром с двумя возможными конфигурациями: атом кислорода может занимать положение либо выше, либо ниже плоскости кольца. Образовавшаяся возможная пара стереоизомеров называется аномерами. В α -аномере заместитель $-\text{OH}$ на аномерном атоме углерода находится на противоположной стороне (*транс*) кольца со стороны $-\text{CH}_2\text{OH}$ боковой цепи. Альтернативная форма, в которой заместитель $-\text{CH}_2\text{OH}$ заместитель и аномерный гидроксил находятся на одной стороне (*цис*) плоскости кольца, называется β -аномером. Углевод, содержащий две или более соединенных моносахаридных единиц, называется дисахаридом или полисахаридом (*например*, трисахаридом), соответственно. Два или более моносахаридных звена, связанных вместе

ковалентной связью, известной как гликозидная связь, образуются в результате реакции дегидратации, что приводит к потере атома водорода одного моносахарида и гидроксильной группы другого. Примеры дисахаридов включают сахарозу, лактулозу, лактозу, мальтозу, изомальтозу, трегалозу, целлобиозу, ксилобиозу, ламинарибиозу, гентиобиозу, маннобиозу, мелибиозу, нигерозу или рутинозу. Примеры трисахаридов включают, но не ограничиваются ими, изомальтотриозу, нигеротриозу, мальтотриозу, мелезитозу, мальтотриулозу, раффинозу и кестозу. Термин углевод также включает другие природные или синтетические стереоизомеры углеводов, описанных в данном документе.

[00252] Эти и другие типичные заместители описаны более подробно в Подробном Описании, Примерах, и Формуле изобретения. Заявленное в описании данного изобретения не предназначено для того, чтобы каким-либо образом ограничивать указанный выше иллюстративный пример перечня заместителей.

Другие определения

[00253] В контексте данного документа термин «соль» относится к любой и всем солям и включает фармацевтически приемлемые соли.

[00254] Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к тем солям, которые в рамках здравого медицинского заключения пригодны для применения в контакте с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа и тому подобного и являются соразмерными с разумным соотношением выгоды/риска. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области. Например, Berge *et al.* подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19, включенной в данный документ посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений по данному изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных солей добавления кислот являются соли аминокрупп, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с помощью других методов, известных в данной области техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипатную, альгинатную, аскорбатную, аспартатную, бензолсульфонатную, бензоатную, бисульфатную, боратную, бутиратную, камфоратную, камфорсульфонатную, цитратную, циклопентанпропионатную, диглюконатную, додецилсульфатную, этансульфонатную, формиатную, фумаратную,

глюкогептонатную, глицерофосфатную, глюконатную, полусульфатную, гептаноатную, гексаноатную, гидроиодидную, 2-гидрокси-этансульфонатную, лактобионатную, лактатную, лауратную, лаурилсульфатную, малатную, малеатную, малонатную, метансульфонатную, 2-нафталинсульфонатную, никотинатную, нитратную, олеатную, оксалатную, пальмитатную, памоатную, пектинатную, персульфатную, 3-фенилпропионатную, фосфатную, пикратную, пивалатную, пропионатную, стеаратную, сукцинатную, сульфатную, тартратную, тиоцианатную, п-толуолсульфонатную, ундеканатную, валератную соли и тому подобное. Соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4} \text{ алкильные})_4^-$ соли. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и тому подобные. Другие фармацевтически приемлемые соли включают, когда это уместно, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

[00255] Термин «сольват» относится к формам соединения или его соли, которые связаны с растворителем, обычно в результате реакции сольволиза. Эта физическая ассоциация может включать водородное связывание. Традиционные растворители включают воду, метанол, этанол, уксусную кислоту, ДМСО, ТГФ, диэтиловый эфир и т. д. Описанные в данном документе соединения могут быть получены, *например*, в кристаллической форме и могут быть сольватированы. Подходящие сольваты включают фармацевтически приемлемые сольваты и дополнительно включают как стехиометрические сольваты, так и нестехиометрические сольваты. В некоторых случаях существует возможность выделения сольвата, например, когда одна или более молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. «Сольват» включает как сольваты в фазе раствора, так и выделяемые сольваты. Типовые сольваты включают гидраты, этанолаты и метанолаты.

[00256] Термин «гидрат» относится к соединению, которое связано с водой. Как правило, число молекул воды, содержащихся в гидрате соединения, составляет определенное соотношение с числом молекул соединения в гидрате. Следовательно, гидрат соединения может быть представлен, например, общей формулой $R \cdot x \text{ H}_2\text{O}$, где R представляет собой соединение и x равно числу более чем 0. Данное соединение может образовывать более одного типа гидрата, включая, *например*, моногидраты (x равно 1), низшие гидраты (x является числом более чем 0 и менее чем 1, *например*, полугидраты ($R \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$)) и полигидраты (x равно числу более чем 1, *например*, дигидраты ($R \cdot 2 \text{ H}_2\text{O}$)) и

гексагидраты ($R \cdot 6 H_2O$)).

[00257] Термин «таутомеры» или «таутомерный» относится к двум или более взаимопревращаемым соединениям, возникающим в результате по меньшей мере одной формальной миграции атома водорода и по меньшей мере одного изменения валентности (*например*, одинарная связь с двойной связью, тройная связь с одинарной связью, или наоборот). Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, включая температуру, растворитель и pH. Таутомеризация (*т. е.* реакция с образованием таутомерной пары) может катализироваться кислотой или основанием. Примеры таутомеризации включают кето--енольную, амид-имидную, лактам-лактимную, енамин-иминовую и енамин- (другой енамин) таутомеризации.

[00258] Также следует понимать, что соединения, которые имеют одинаковую молекулярную формулу, но различаются по природе или последовательности связывания их атомов или расположению их атомов в пространстве, называются «изомерами». Изомеры, которые различаются по расположению своих атомов в пространстве, называются «стереоизомерами».

[00259] Стереоизомеры, которые не являются зеркальными отображениями друг друга, называются «диастереомерами», а таковые, которые не являются наложенными зеркальными отображениями друг друга, называются «энантиомерами». Когда соединение имеет асимметричный центр, например, он связан с четырьмя различными группами, возможно существование пары энантиомеров. Энантиомер может характеризоваться абсолютной конфигурацией его асимметричного центра и описываться правилами *R*- и *S*-последовательности Кана и Прелога или тем, как молекула вращает плоскость поляризованного света, и обозначаться как правовращающий или левовращающий изомер (*то есть* как (+) или (-) - изомеры, соответственно). Хиральное соединение может существовать в виде индивидуального энантиомера или в виде их смеси. Смесь, содержащая равные пропорции энантиомеров, называется «рацемической смесью».

[00260] Термин «полиморф» относится к кристаллической форме соединения (или его соли, гидрату или сольвату). Все полиморфы имеют одинаковый элементный состав. Различные кристаллические формы обычно имеют разные дифракционные рентгенограммы, инфракрасные спектры, температуры плавления, плотность, твердость, кристаллическую форму, оптические и электрические свойства, стабильность и растворимость. Растворитель для перекристаллизации, скорость кристаллизации, температура хранения и другие факторы могут привести к доминированию одной кристаллической формы. Разнообразные полиморфы соединения могут быть получены кристаллизацией в различных условиях.

[00261] Термин «пролекарства» относится к соединениям, которые имеют расщепляемые группы и превращаются в результате сольволиза или в физиологических условиях в соединения, описанные в данном документе, которые являются фармацевтически активными *in vivo*. Такие примеры включают, но не ограничиваются ими, производные сложных эфиров холина и т. п., сложные эфиры N-алкилморфолина и т. п. Другие производные соединений, описанных в данном документе, обладают активностью как в их кислотной, так и в кислотной производной форме, но в форме, чувствительной к кислоте, часто дают преимущества растворимости, тканевой совместимости или замедленного высвобождения в организме млекопитающих (см., Bundgard, H., *Design of Prodrugs*, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Амстердам 1985). Пролекарства включают кислотные производные, хорошо известные практикующим специалистам, такие как, например, сложные эфиры, полученные реакцией исходной кислоты с подходящим спиртом, или амиды, полученные реакцией исходного кислотного соединения с замещенным или незамещенным амином, или ангидридами кислот или смешанными ангидридами. Простые алифатические или ароматические сложные эфиры, амиды и ангидриды, производные кислотных групп, связанных с соединениями, описанными в данном документе, являются конкретными пролекарствами. В некоторых случаях желательно получать пролекарства типа двойных сложных эфиров, такие как (ацилокси)алкиловые эфиры или ((алкоксикарбонил)окси)алкиловые эфиры. C₁₋₈ алкиловые, C₂₋₈ алкениловые, C₂₋₈ алкиниловые, ариловые, C₇₋₁₂ замещенные ариловые и C₇-C₁₂ арилалкиловые эфиры соединений, описанных в данном документе, могут быть предпочтительными.

[00262] Термины «композиция» и «состав» используются взаимозаменяемо.

[00263] «Субъект», которому предполагается введение, относится к человеку (*т. е.* мужчина или женщина любой возрастной группы, *например*, педиатрический субъект (*например*, младенец, ребенок или подросток) или взрослый субъект (*например*, молодой взрослый, средний возраст взрослый или пожилой взрослый)) или животное, не являющееся человеком. В определенных вариантах реализации изобретения животное, не являющееся человеком, представляет собой млекопитающее (*например*, примат (*например*, яванского макака или макака-резус), коммерчески значимое млекопитающее (*например*, крупный рогатый скот, свинья, лошадь, овца, коза, кошка или собака) или птица (*например*, коммерчески значимая птица, такая как курица, утка, гусь или индейка)). В определенных вариантах реализации изобретения животное, не являющееся человеком, представляет собой рыбу, рептилию или земноводное. Животное, не являющееся человеком, может быть самцом или самкой на любой стадии развития. Животное, не являющееся человеком, может быть трансгенным животным или животным, созданным с помощью генной инженерии.

«Болезнь», «расстройство» и «состояние» используются в данном документе взаимозаменяемо.

[00264] Термин «вводить» или «введение» относится к имплантации, абсорбции, проглатыванию, инъекции, вдыханию или иному введению соединения, описанного в данном документе, или его композиции субъекту или на нем.

[00265] В контексте данного документа, и если не указано иное, термины «лечить», «лечащий» и «лечение» предполагают действие, которое происходит, когда субъект страдает от указанного инфекционного заболевания или воспалительного состояния, которое уменьшает тяжесть инфекционного заболевания или воспалительного состояния или задерживает или замедляет прогрессирование инфекционного заболевания или воспалительного состояния («терапевтическое лечение»), а также предусматривает действие, которое происходит до того, как субъект начинает страдать от указанного инфекционного заболевания или воспалительного состояния («профилактическое лечение»).

[00266] В общем «эффективное количество» соединения относится к количеству, достаточному для того, чтобы вызвать желаемый биологический ответ. Для специалистов в данной области очевидно, что эффективное количество соединения по настоящему изобретению может варьироваться в зависимости от таких факторов, как необходимый биологический конечный результат, фармакокинетика соединения, заболевание, которое лечат, способ введения, а также возраст, здоровье и состояние субъекта. Эффективное количество охватывает терапевтическое и профилактическое лечение.

[00267] В контексте данного документа, и если не указано иное, «терапевтически эффективное количество» соединения представляет собой количество, достаточное для обеспечения терапевтического эффекта при лечении инфекционного заболевания или воспалительного состояния, или для задержки или минимизации одного или нескольких симптомов, связанных с инфекционным заболеванием или воспалительным состоянием. Терапевтически эффективное количество соединения означает количество терапевтического средства отдельно или в комбинации с другими видами терапии, которое обеспечивает терапевтический эффект при лечении инфекционного заболевания или воспалительного состояния. Термин «терапевтически эффективное количество» может включать такое количество, которое улучшает общую терапию, снижает или исключает симптомы или причины инфекционного заболевания или воспалительного состояния или усиливает терапевтическую эффективность другого терапевтического средства.

[00268] В контексте данного документа, если не указано иное, «профилактически эффективное количество» соединения представляет собой количество, достаточное для

предотвращения инфекционного заболевания или воспалительного состояния, или одного или более симптомов, связанных с инфекционным заболеванием или воспалительным состоянием, или предотвращения его рецидива. Профилактически эффективное количество соединения означает количество терапевтического средства, самого по себе или в комбинации с другими средствами, которое обеспечивает профилактический эффект в предотвращении инфекционного заболевания или воспалительного состояния. Термин «профилактически эффективное количество» может охватывать количество, которое улучшает общую профилактику или усиливает профилактическую эффективность другого профилактического средства.

[00269] Термин «воспалительное заболевание» относится к заболеванию, вызванному, возникающему в результате или приводящему к воспалению. Термин «воспалительное заболевание» может также относиться к дисрегулируемой воспалительной реакции, которая вызывает усиленный ответ макрофагов, гранулоцитов и/или Т-лимфоцитов, приводящий к аномальному повреждению ткани и/или гибели клеток. Воспалительное заболевание может быть как острым, так и хроническим воспалительным состоянием и может возникать в результате инфекций или неинфекционных причин. Воспалительные заболевания включают, без ограничения, атеросклероз, артериосклероз, аутоиммунные заболевания, рассеянный склероз, системную красную волчанку, ревматическую полимиалгию (PMR), подагрический артрит, дегенеративный артрит, тендинит, бурсит, псориаз, муковисцидоз, артростит, ревматоидный артрит, воспалительный артрит, синдром Шегрена, гигантоклеточный артериит, прогрессирующий системный склероз (склеродермия), анкилозирующий спондилит, полимиозит, дерматомиозит, пузырчатку, пемфигоид, сахарный диабет (*например*, тип I), миастению, тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса, болезнь Гудпастчера, смешанное заболевание соединительной ткани, склерозирующий холангит, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, пернициозную анемию, воспалительные дерматозы, обычный интерстициальный пневмонит (UIP), асбестоз, силикоз, бронхоэктаз, бериллиоз, талькоз, пневмокониоз, саркоидоз, десквамативная интерстициальная пневмония, лимфоидная интерстициальная пневмония, гигантоклеточная интерстициальная пневмония, межклеточная интерстициальная пневмония, внешний аллергический альвеолит, гранулематоз Вегенера и родственные формы ангиита (височный артериит и типичный полиартерпатит, дерматозный дерматит с задержкой) реакции гиперчувствительности (*например*, дерматит, вызванный ядовитым плющом), пневмонию, воспаление дыхательных путей, респираторный дистресс-синдром (ARDS) у взрослых, энцефалит, реакции гиперчувствительности немедленного типа, астма, сенную лихорадку,

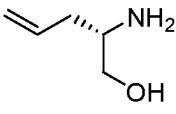
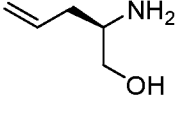
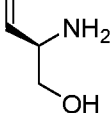
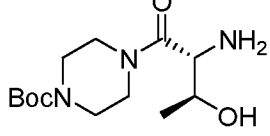
аллергию, анафилактический шок, ревматическую лихорадку, гломерулонефрит, пиелонефрит, целлюлит, цистит (хронический холлюлит, цистит, ишемическое повреждение), реперфузионное повреждение, отторжение аллотрансплантата, отторжение трансплантата против хозяина, аппендицит, артериит, блефарит, бронхолит, бронхит, цервицит, холангит, хориоамнионит, конъюнктивит, дакриoadенит, дерматомиозит, эндокардит, эндометрит, энтерит, энтероколит, эпикондилит, эпидидимит, фасцит, фиброзит, гастрит, гастроэнтерит, гингивит, илеит, ирит, ларингит, миелит, миокардит, нефрит, омфалит, оофорит, орхит, остит, отит, панкреатит, паротит, перикардит, фарингит, плеврит, флебит, пневмонит, проктит, простатит, ринит, сальпингит, синусит, тонзиллит, уретрит, уроцистит, увеит, вагинит, васкулит, вульвит, вульвовагинит, ангит, хронический бронхит, остеомиелит, неврит зрительного нерва, височный артериит, поперечный миелит, некротический фасцит и некротический энтероколит. Глазное воспалительное заболевание включает, помимо прочего, послеоперационное воспаление.

Примеры

[00270] Следующие примеры приведены для более полного понимания описанного в данном документе изобретения. Примеры синтеза и биологические примеры, описанные в данной заявке, предложены для иллюстрации соединений, фармацевтических композиций и способов, предложенных в данном документе, и никоим образом не должны трактоваться как ограничивающие их объем.

[00271] В Таблице 1 перечислены промежуточные соединения, которые были использованы при получении примеров соединений.

Таблица 1.

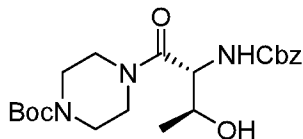
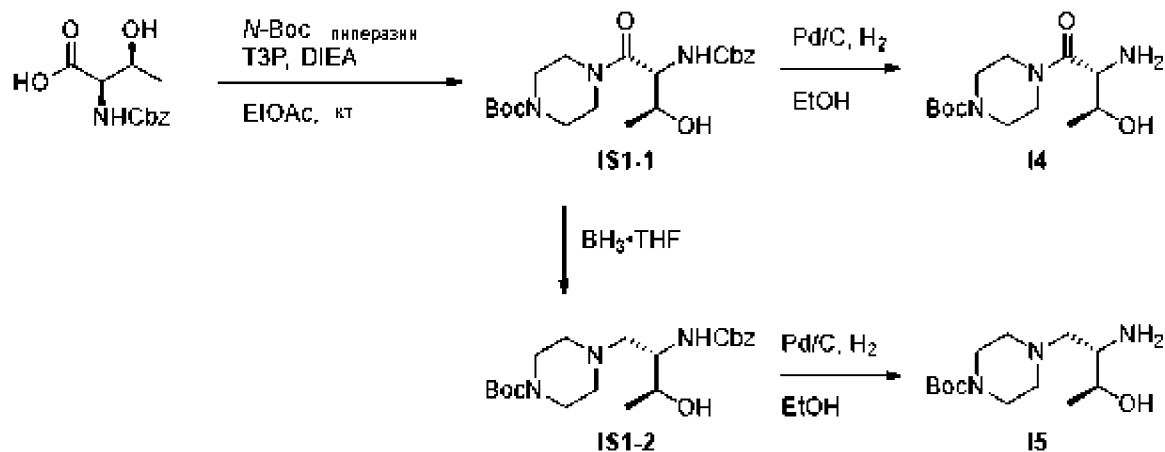
Номер аминок спирта	Структура	Источник
I1		Коммерческий
I2		Коммерческий
I3		Коммерческий
I4		Методы синтеза промежуточного соединения Схема 1

Номер аминспирта	Структура	Источник
I5		Методы синтеза промежуточного соединения Схема 1
I6		Методы синтеза промежуточного соединения Схема 1
I7		Методы синтеза промежуточного соединения Схема 2
I8		Методы синтеза промежуточного соединения Схема 3
I9		Коммерческий
I10		Методы синтеза промежуточного соединения Схема 4
I11		Методы синтеза промежуточного соединения Схема 4
I12		Методы синтеза промежуточного соединения Схема 5
I13		Методы синтеза промежуточного соединения Схема 5

Номер аминспирта	Структура	Источник
I14		Методы синтеза промежуточного соединения Схема 6
I15		Методы синтеза промежуточного соединения Схема 7
I16		Методы синтеза промежуточного соединения Схема 8
I17		Методы синтеза промежуточного соединения Схема 9
I18		Методы синтеза промежуточного соединения Схема 10
I19		Методы синтеза промежуточного соединения Схема 11
I20		Методы синтеза промежуточного соединения Схема 12
I21		Методы синтеза промежуточного соединения Схема 13
I22		Методы синтеза промежуточного соединения Схема 14

Номер аминспирта	Структура	Источник
I23		Методы синтеза промежуточного соединения Схема 15
I24		Методы синтеза промежуточного соединения Схема 16

Схема синтеза промежуточного соединения 1.

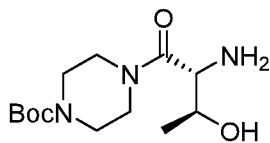


IS1-1

[00272] *трет*-Бутил 4-(((бензилокси)карбонил)-*D*-треонил)пиперазин-1-карбоксилат (IS1-1)

[00273] К раствору (2*R*,3*S*)-2-{{{бензилокси}карбонил}амино}-3-гидроксипропановой кислоты (3 г, 11,8 ммоль) в EtOAc (50 мл) добавляли DIEA (1,8 мл, 10,3 ммоль) и трет-бутилпиперазин (2 г, 10,7 ммоль). 1-Пропанфосфоновый ангидрид (T3P®) (8,63 г 50% масс./масс. раствора в дихлорметане) добавляли пипеткой при перемешивании в течение 2 минут (мин), и реакционная смесь перемешивали в течение 6,5 часов (ч). Реакционную смесь разбавляли EtOAc (40 мл) и последовательно промывали 1 М водной (водн.) HCl (120 мл), водой (50 мл), насыщ. NaHCO₃ (80 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и повторно концентрировали из дихлорметана/МБТЭ с получением белой пены с металлическим оттенком. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюируя EtOAc/дихлорметаном (градиент 0-70%), с получением белого твердого вещества (1,70 г). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,38-7,25 (м, 5H), 6,03 (д,

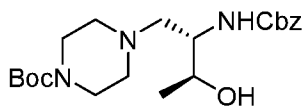
1H), 5,09 (с, 2H), 4,49 (д, 1H), 4,15-3,99 (м, 2H), 3,77-3,58 (м, 2H), 3,45 (тт, 4H), 3,36-3,21 (м, 2H), 1,46 (с, 9H), 1,15 (д, 3H).



I4

[00274] **трет-Бутил-4-(D-треонил)пиперазин-1-карбоксилат (I4).**

[00275] **IS1-1** (766 мг, 1,03 ммоль) растворяли в абсолютном EtOH (12 мл), и реакционную смесь вакуумировали и снова заполняли азотом (3 раза). Добавляли 5% Pd/C (109 мг, 0,05 ммоль), реакционную смесь вакуумировали и снова заполняли азотом (3 раза). Затем реакционную смесь вакуумировали и снова заполняли водородом (3 раза) и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода (баллон) в течение 1,5 часов. Реакционную смесь вакуумировали и снова заполняли азотом (5 раз). К реакционной смеси добавляли диатомовую землю (Celite®), ее перемешивали в течение 5 минут и фильтровали через слой Celite®, смоченный MeOH, промывали MeOH и концентрировали. Неочищенный материал растворяли в дихлорметане и фильтровали через шприц-фильтр для доставки неочищенного продукта. МС (ИЭР+) m/z : 288,03 $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 3,86 (тд, 1H), 3,79 (с, 10H), 1,47 (с, 9H), 1,18 (д, 3H).

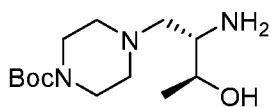


IS1-2

[00276] **трет-Бутил-4-((2S,3S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-гидроксибутил)пиперазин-1-карбоксилат (IS1-2).**

[00277] В высушенной в духовке 3-х горлой колбе с обратным холодильником, **IS1-1** (1,25 г, 2,96 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (29 мл, 0,1 М) и охлаждали до 0° С в атмосфере азота. Добавляли комплекс 1 М боран•ТГФ (8,8 мл, 8,8 ммоль) по каплям добавляли более чем 11,5 мин, поддерживая температуру ниже 3,5 °С. Наблюдали небольшое выделение газа. Реакционную смесь перемешивали в течение 6 мин, ледяную баню убирали, затем реакционной смеси давали нагреться до 16,5 °С, а затем нагревали до 65 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и медленно гасили добавлением MeOH (7 мл). Реакционную смесь разбавляли дополнительным количеством MeOH и концентрировали (3 раза). Остаток раствора в MeOH (50 мл) нагревали до слабого кипения с обратным холодильником в течение около 1 ч и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 20% MeOH в дихлорметане+0,5% NH_4OH/CH_2Cl_2 (градиент 0-60%) с выходом белой пены (766 мг). МС

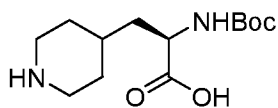
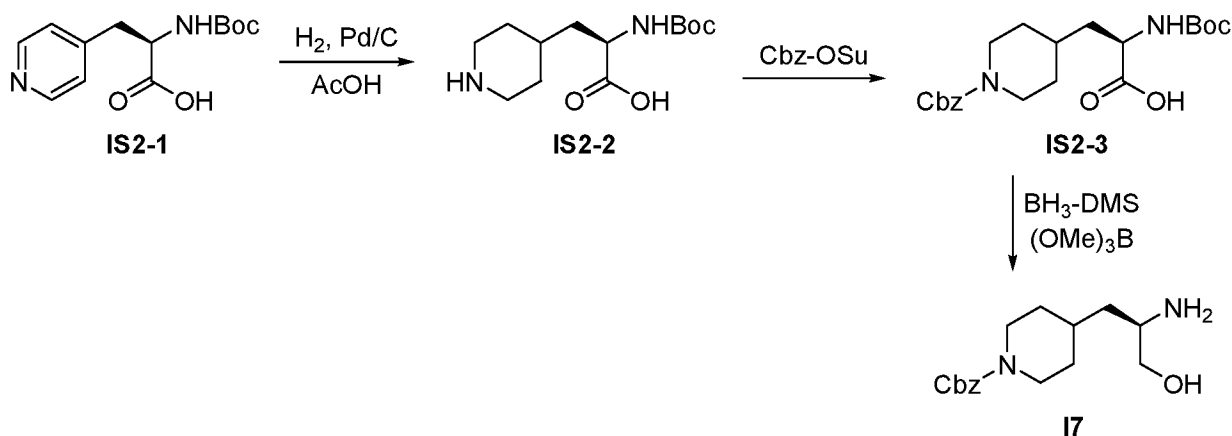
(ИЭР+) m/z : 408,13 $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,44-7,29 (м, 5H), 5,24 (д, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,05 (кд, 1H), 3,65 (д, 1H), 3,48-3,31 (м, 4H), 2,71 (дд, 1H), 2,56-2,46 (м, 3H), 2,42 (дт, 2H), 1,45 (с, 9H), 1,18 (д, 3H).

**I5**

[00278] **трет-Бутил 4-((2S,3S)-2-амино-3-гидроксибутил)пиперазин-1-карбоксилат (I5).**

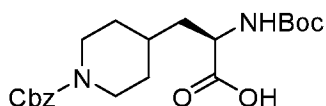
[00279] **IS1-2** (766 мг, 1,87 ммоль) растворяли в абсолютном EtOH (20 мл), и реакционную смесь вакуумировали и снова заполняли азотом (3 раза). Добавляли 5% Pd/C (200 мг, 0,94 ммоль), реакционную смесь вакуумировали и снова заполняли азотом (3 раза). Откачивали воздух из колбы с реакционной смесью и снова заполняли водородом (3 раза) и перемешивали при комн. темп. в атмосфере водорода (баллон) в течение 1,5 ч и нагревали до 45°C в течение 1 ч. Колбу с реакционной смесью охлаждали до комн. темп., вакуумировали и снова заполняли азотом (5 раз). Добавляли Celite® к реакционной смеси, ее перемешивали в течение 5 минут и фильтровали через слой Celite®, смоченный MeOH, промывали MeOH и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. МС (ИЭР+) m/z : 274,08 $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,41-7,33 (м, 0H), 3,56 (кд, 1H), 3,50-3,34 (м, 4H), 2,93-2,78 (м, 1H), 2,48 (д, 3H), 2,43-2,28 (м, 3H), 1,45 (с, 10H), 1,17 (д, 3H).

Схема синтеза промежуточного соединения 2.

**IS2-2**

[00280] **(R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(пиперидин-4-ил)пропановая кислота (IS2-2).**

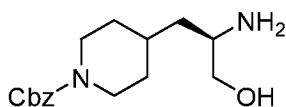
[00281] Высушенную в сушильном шкафу колбу вакуумировали и снова заполняли азотом (2 раза) перед охлаждением до комнатной температуры. 10% Pd/C (50% влажный, 7,96 г, 3,74 ммоль) добавляли в колбу, которую вакуумировали и снова заполняли азотом (2 раза). К реакционной смеси добавляли ледяную уксусную кислоту (32 мл), колбу вакуумировали и снова заполняли азотом (2 раза). Добавляли N-Вос-D-пиридилаланин (5 г, 18,7 ммоль) с последующим добавлением ледяной уксусной кислотой (5 мл). Реакционную смесь вакуумировали и снова заполняли азотом (2 раза), затем вакуумировали и снова заполняли водородом (4 раза). Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали под давлением баллоного водорода в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и вакуумировали и продували обратно азотом (4 раза). Celite® добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение приблизительно 15 мин, а затем фильтровали через слой Celite® при промывании MeOH. Реакционную смесь концентрировали, а затем повторно концентрировали из МТБЭ с получением прозрачной смолы. Вещество использовали без дальнейшей очистки. МС (ИЭР+) m/z 273,07 [M+H]⁺.



IS2-3

[00282] **(R)-3-(1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-4-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропановая кислота (IS2-3).**

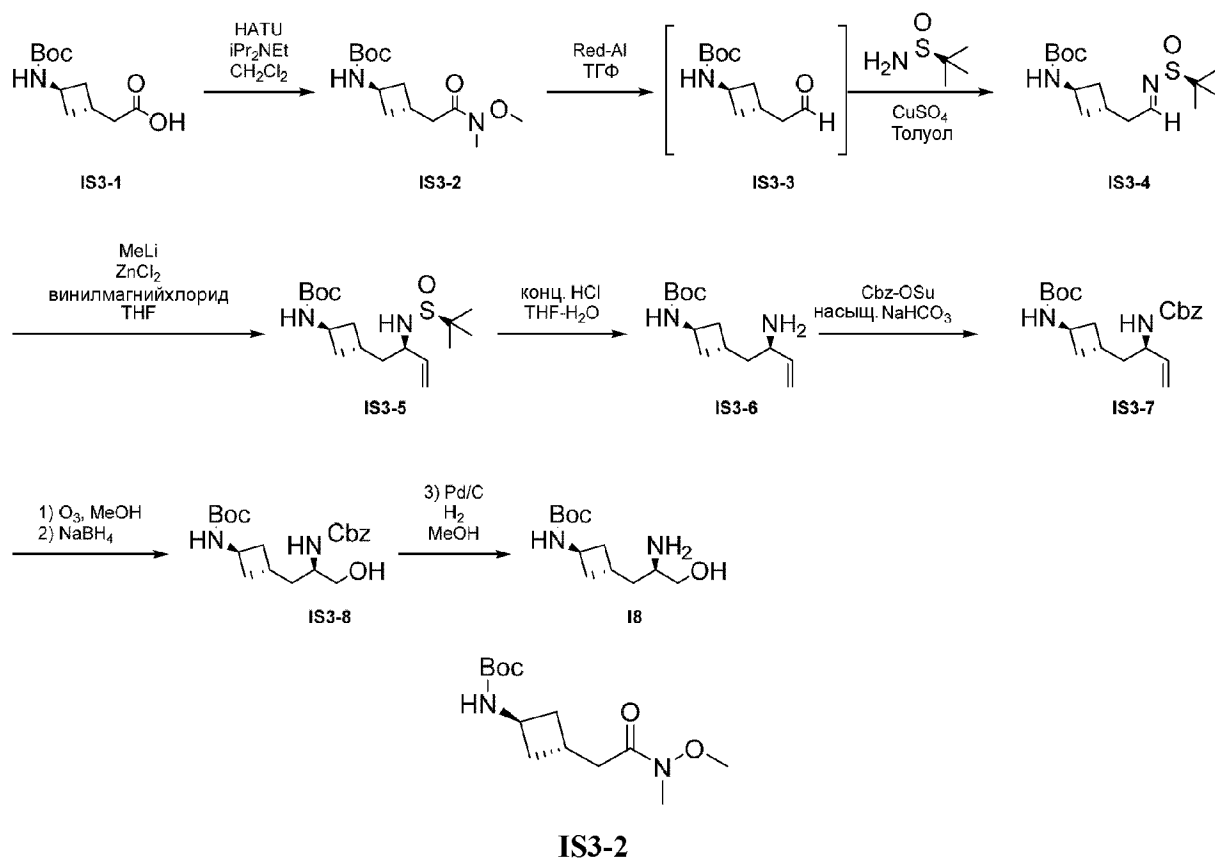
[00283] Неочищенное **IS2-2** (4,15 г, 15,2 ммоль) растворяли в ТГФ (30 мл), к которому добавляли насыщ. водн. NaHCO₃ (20 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли N-(бензилоксикарбонилокси)сукцинимид (4,16 г, 16,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 11 мин, ледяную баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. По завершении реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и медленно добавляли 1N HCl (приблизительно 50 мл) до тех пор, пока не прекратилось выделение пузырьков и не установился pH раствора 2-3. Реакционную смесь экстрагировали МТБЭ (25 мл x 3). Объединенные экстракты промывали 1N HCl (20 мл x 2), водой (40 мл) и соевым раствором (40 мл) и сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Материал очищали на 80 г силикагеля (дихлорметан/EtOAc+1% AcOH, градиент: 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (2,3 г, 37%, 2 стадии). МС (ИЭР+) m/z : 429,09 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,42-7,28 (м, 5H), 5,14 (с, 2H), 4,95 (д, 1H), 4,44-4,32 (м, 1H), 4,30-4,07 (м, 2H), 2,89-2,66 (м, 2H), 1,91-1,51 (м, 5H), 1,46 (с, 9H), 1,27-1,06 (м, 2H).

**I7**

[00284] **бензил-(R)-4-(2-амино-3-гидроксипропил)пиперидин-1-карбоксилат (I7).**

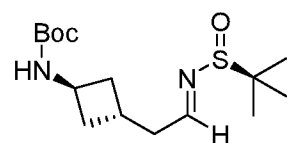
[00285] В высушенной в печи колбе неочищенный **IS2-3** (2,3 г, 5,65 ммоль) концентрировали из сухого толуола (10 мл), растворяли в сухом ТГФ (12 мл) в атмосфере N_2 и охлаждали до 0 °С. Добавляли триметилборат (1,37 мл, 12,4 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение примерно 7 мин. Боран-диметилсульфидный комплекс (0,80 мл, 8,47 ммоль) по каплям добавляли шприцем в течение приблизительно 4 минут так, чтобы температура не превышала 3 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, ледяную баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 5,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и дополнительно добавляли триметилборат (0,7 мл) и диметилсульфид борана (0,4 мл); реакционной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С, и метанол (10 мл) по каплям добавляли более 15 мин, поддерживая температуру ниже 10 °С. Ледяную баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и концентрировали. Полученное прозрачное масло повторно растворяли в метаноле (приблизительно 50 мл) и концентрировали (2 раза) перед помещением в высокий вакуум приблизительно на 20 минут. Остаток разделяли между 1 N HCl (30 мл) и МТБЭ (25 мл). Водный слой экстрагировали МТБЭ (25 мл x 2). Водный слой подщелачивали насыщ. водн. $NaHCO_3$ (pH приблизительно 8,5) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. МС (ИЭР+) m/z : 293,01 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,31-7,24 (м, 2H), 7,24-7,20 (м, 1H), 7,20-7,11 (м, 1H), 7,11-7,01 (м, 1H), 5,03 (с, 2H), 4,18-3,96 (м, 2H), 3,47 (дд, 1H), 3,16 (ддд, 1H), 2,84 (тт, 1H), 2,78-2,57 (м, 2H), 1,67-1,41 (м, 3H), 1,27-0,88 (м, 4H).

Схема синтеза промежуточного соединения 3.



[00286] *трет*-Бутил-((1*R*,3*R*)-3-(2-(метокси(метил)амино)-2-оксоэтил)циклобутил)карбамат (IS3-2).

[00287] К раствору 2-((1*R*,3*R*)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутил)уксусной кислоты (1,1 г, 4,8 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли метиоксил(метил)амин гидрохлорид (0,70 г, 7,2 ммоль), N, N-диизопропилэтиламин (4,15 мл, 24,0 ммоль) и 1-[бис(диметиламино)метилден]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида гексафторфосфат (HATU) (2,73 г, 7,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в 1 М NaOH и интенсивно перемешивали в течение 10 мин. Органический слой отделили и промывали 2N HCl (2 раза), водой (1 раз) и соевым раствором (1 раз). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (колонка с силикагелем 80 г, 0-50% EtOAc/Hex) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (1,19 г, 4,4 ммоль, 92%). МС (ИЭР+) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 295,2.

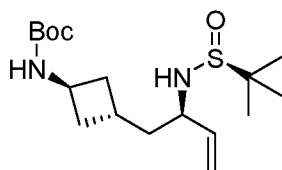


IS3-4

[00288]

трет-Бутил-((1*R*,3*R*)-3-((*E*)-2-(((*R*)-трет-бутилсульфинил)имино)пропил)циклобутил)карбамат (IS3-4).

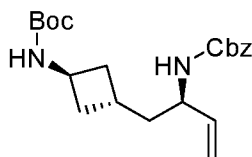
[00289] **IS3-2** (1,19 г, 4,4 ммоль) в ТГФ (20 мл) охлаждали до -40 °С и добавляли Red-Al (1,83 мл, 70% масс. в толуоле, 5,7 ммоль). Реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Этилацетат и нас. водн. добавляли тартрат калия-натрия (сегнетова соль), и смесь интенсивно перемешивали в течение 2 ч. Органический слой отделяли и промывали соевым раствором (1 раз), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением альдегида **IS3-3** в виде прозрачного масла. **IS3-3** (0,96 г, 4,5 ммоль) растворяли в толуоле (9 мл) добавляли (*S*)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,545 г, 4,5 ммоль) с последующим добавлением сульфата меди (II) (2,15 г, 13,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и фильтровали через Celite®, элюируя этилацетатом. Фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (24 г, 0-70% EtOAc/Hex) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,53 г, 1,67 ммоль, 37%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,99 (т, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,24 (с, 1H), 2,70 (дд, 2H), 2,65-2,51 (м, 1H), 2,23-1,98 (м, 4H), 1,43 (д, 10H), 1,18 (д, 9H).

**IS3-5**

[00290] **трет-Бутил-((1*S*,3*R*)-3-((*R*)-2-(((*S*)-трет-бутилсульфинил)амино)бут-3-ен-1-ил)циклобутил)карбамат (IS3-5).**

[00291] Раствор ZnCl₂ (2,63 мл, 1,9 М в MeТГФ, 5,01 ммоль) добавляли в сухой ТГФ (3,34 мл) и охлаждали до -78 °С. Раствор метиллития (3,22 мл, 3,1М в DME, 10 ммоль) добавляли медленно, поддерживая внутреннюю температуру реакции ниже -65 °С. Смесь перемешивали в течение 10 мин, и раствор винилмагнийхлорида (3,22 мл, 1,6 М в ТГФ, 3,13 ммоль) медленно добавляли, поддерживая внутреннюю температуру реакции ниже -65 °С. Смесь перемешивали в течение 5 мин. Раствор **IS3-4** (0,53 г, 1,67 ммоль) в ТГФ (1 мл) по каплям добавляли, и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Медленно добавляли уксусную кислоту (0,5 мл), баню удаляли, и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 20 мин. Добавляли наполовину насыщенный (насыщ.) водн. NH₄Cl с последующим добавлением МТБЭ. Слои разделяли, водный слой экстрагировали МБТЭ (2 раза) и объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (колонка с силикагелем 12 г, 0-50% EtOAc/Hex) с получением указанного

в заголовке соединения в виде белого порошка (0,366 г, 1,06 ммоль, 64%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 5,61 (дддд, 1H), 5,22-5,08 (м, 2H), 4,73 (с, 1H), 4,10 (с, 1H), 3,76-3,67 (м, 1H), 3,06 (д, 1H), 2,41-2,26 (м, 1H), 2,13-1,92 (м, 4H), 1,74 (тд, 2H), 1,42 (с, 9H), 1,19 (д, 9H).

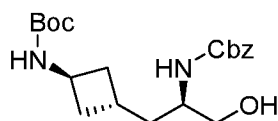


IS3-7

[00292]

Бензил-((*R*)-1-((1*R*,3*S*)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутил)бут-3-ен-2-ил)карбамат (IS3-7).

[00293] Концентрированную HCl (0,1 мл, 1,27 ммоль) добавляли в раствор IS3-5 (0,366 г, 1,06 ммоль) в ТГФ/воду (5:2, 2,8 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляли насыщ. водн. Добавляли NaHCO₃ (3 мл) с последующим добавлением N-(бензилоксикарбонилокси)сукцинимид (0,276 г, 1,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и экстрагировали EtOAc (2 раза). Объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (12 г, 0-70% EtOAc/Hex) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (0,31 г, 0,83 ммоль, 78%). МС (ИЭР+) *m/z*: 397,31 [M+Na]⁺; ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,40-7,30 (м, 5H), 5,73 (ддд, 1H), 5,18-5,04 (м, 4H), 4,63 (д, 2H), 4,12 (с, 2H), 2,28 (с, 1H), 2,06 (с, 2H), 1,97 (с, 2H), 1,74-1,59 (м, 2H), 1,43 (с, 9H).

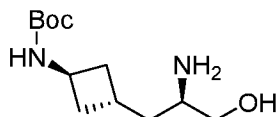


IS3-8

[00294] **Бензил-((*R*)-1-((1*R*,3*S*)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат (IS3-8).**

[00295] IS3-7 (0,31 г, 0,827 ммоль) растворяли в метаноле (16,5 мл) и охлаждали до -78 °C. Через реакционную смесь барботировали поток озона (7 фунтов на квадратный дюйм, 2 л/мин) в течение 8 минут, после чего наблюдали легкое синее окрашивание. Поток озона удаляли и через раствор барботировали азот в течение 5 мин (исчезал синий цвет). Добавляли борогидрид натрия (77,1 мг, 2,04 ммоль), и реакционную смесь удаляли из бани и давали нагреться до комнатной температуры в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили насыщ. водным NH₄Cl и экстрагировали дихлорметаном (3 раза). Объединенные экстракты

сушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали *в вакууме*. Материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (12 г, 0-70% EtOAc/Hex) с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (0,265 г, 0,7 ммоль, 85%). МС (ИЭР+) m/z : 401,09 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,44-7,30 (м, 5H), 5,09 (с, 2H), 4,82 (с, 1H), 4,69 (с, 1H), 4,22-4,09 (м, 1H), 3,67 (с, 2H), 3,55 (с, 1H), 2,28 (с, 1H), 2,06 (д, 2H), 1,99 (с, 3H), 1,74-1,60 (м, 2H), 1,43 (с, 9H).

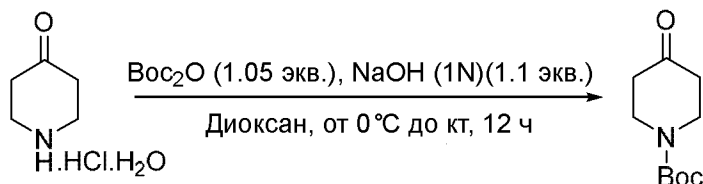
**18**

[00296]

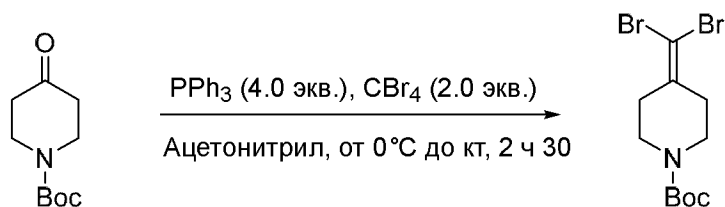
трет-Бутил-((1*S*,3*R*)-3-((*R*)-2-амино-3-гидроксипропил)циклобутил)карбамат (**18**).

[00297] Раствор **IS3-8** (265 мг, 0,7 ммоль) растворяли в метаноле (3 мл) и добавляли Pd/C (74,3 мг, 5% масс. на угле 0,5% моль). Через реакционную смесь барботировали баллон с водородом в течение 0,5 часа. Реакционную смесь фильтровали через Celite®, элюируя метанолом, и фильтрат концентрировали *в вакууме* с получением **18** в виде прозрачного масла (171 мг, 0,7 ммоль, 100%). МС (ИЭР+) m/z : 245,08 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 4,13-4,01 (м, 1H), 3,64 (дд, 1H), 3,42 (дд, 1H), 2,97 (дт, 1H), 2,39-2,23 (м, 1H), 2,16-1,95 (м, 4H), 1,69 (ддт, 2H), 1,43 (с, 9H).

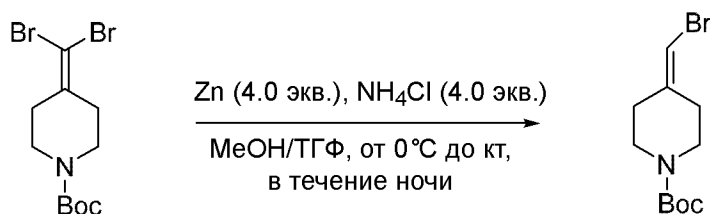
Схема синтеза промежуточного соединения 4.



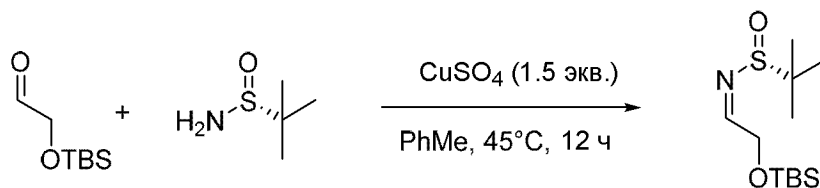
[00298] Раствор ди-трет-бутилдикарбоната (34,2 ммоль, 1,05 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) и 1 N водный раствор гидроксида натрия (35,8 ммоль, 1,1 экв.) медленно добавляли в то же время к охлажденной льдом смеси моногидрата гидрохлорида 4-пиперидона (32,6 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл). Реакционную смесь выдерживали при перемешивании в течение ночи (12 ч), до этого момента ТСХ показала полную защиту исходного материала. Затем 1,4-диоксан удаляли при пониженном давлении, а остаток дважды экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои последовательно промывали 5%-ным водным раствором гидросульфата калия (20 мл), водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл), а затем сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества (6,10 г, 94%).



[00299] К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (25,09 ммоль, 1,0 экв.) и трифенилфосфина (100,36 ммоль, 4,0 экв.) при 0 °С в ацетонитриле (60 мл) в атмосфере аргона порциями добавляли тетрабромметан (50,18 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 мин, а затем давали нагреться до комнатной температуры и выдерживали при перемешивании еще 2 часа. Образовавшийся осадок фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. трет-Бутил-4-(дибромметилден)пиперидин-1-карбоксилат получали в виде белого твердого вещества (7,63 г, 86%) после очистки фильтрата на колоночной хроматографии (гексаны/АсОEt: от 100:0 до 85:15).

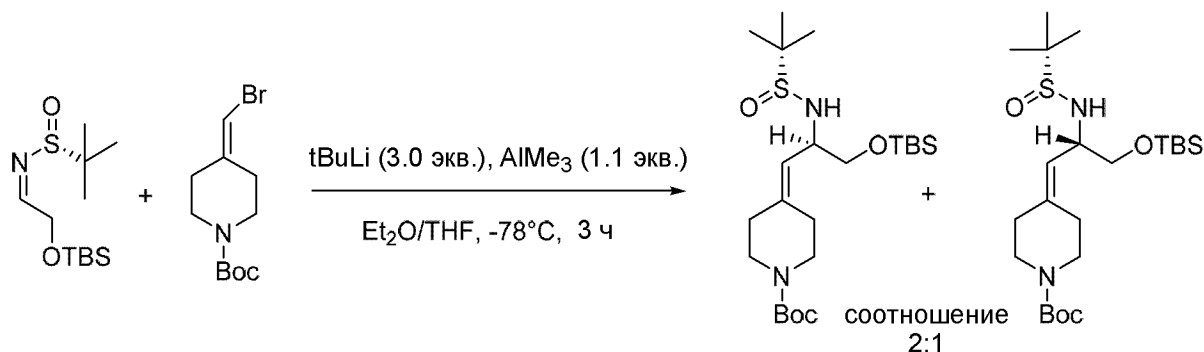


[00300] К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(дибромметилден)пиперидин-1-карбоксилата (12,67 ммоль, 1,0 экв.) в смеси ТГФ/МеОН 1:2 (55 мл) при 0 °С в атмосфере аргона добавляли хлорид аммония (50,7 ммоль, 4,0 экв.) одной порцией, и реакционной смеси давали перемешиваться при 0 °С в течение 30 минут. Затем добавляли цинковый порошок (50,7 ммоль, 4,0 экв.) одной порцией при 0 °С, и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и выдерживали при перемешивании в течение ночи. После 14 ч перемешивания анализ ТСХ показал полное превращение исходного материала в более полярный продукт ($R_f=0,43$ в АсОEt/гексаны 1:9). Твердые вещества удаляли фильтрацией, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. трет-Бутил-4-(бромметилден)пиперидин-1-карбоксилат получали после очистки колоночной флэш-хроматографией (гексаны/АсОEt от 100:0 до 90:10) в виде бесцветного масла (3,28 г, 94%).

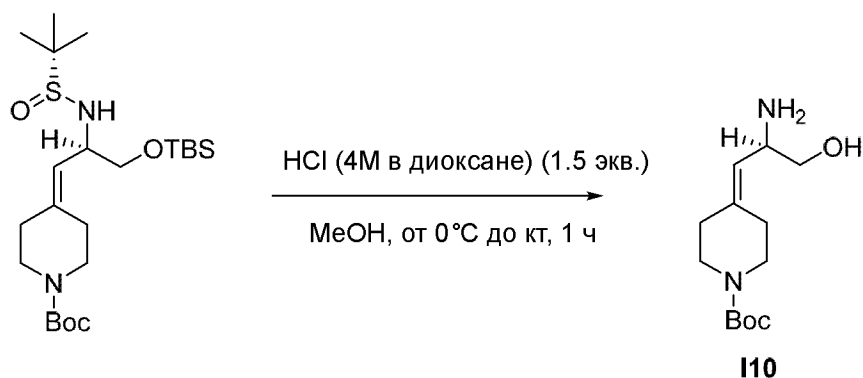


[00301] (R)-2-Метилпропан-2-сульфинамид (32,5 ммоль, 1,0 экв.) добавляли в раствор 2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)ацетальдегида (32,5 ммоль, 1,0 экв.) и сульфата

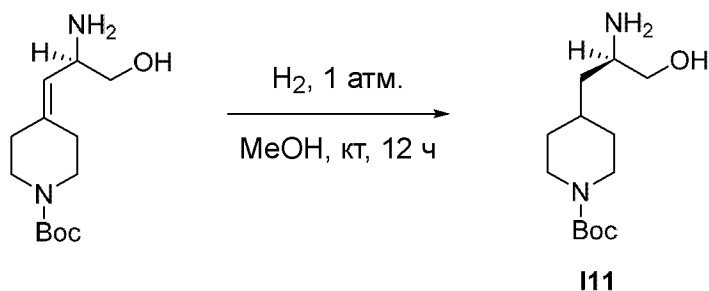
меди (48,7 ммоль, 1,5 экв.) в толуоле (55 мл). Реакционной смеси давали перемешиваться в течение ночи при 40-45 °С. Через 14 ч ТСХ показала полное превращение исходного материала в сульфонимидный продукт ($R_f=0,36$ (гексаны/АсОEt 8:2). Неочищенной смеси давали остыть при комнатной температуре, а затем фильтровали через подушку из целита, которую промывали ДХМ (2x10 мл). Фильтрат концентрировали под вакуумом, и трет-бутил-4-(бромметил)пиперидин-1-карбоксилат получали после очистки колоночной флэш-хроматографией (гексаны/EtOAc от 100:0 до 80:20) в виде белого твердого вещества (6,76 г, 75%).



[00302] Раствор *трет*-бутиллития (16,22 ммоль, 3,0 экв.) по каплям добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(бромметил)пиперидин-1-карбоксилата (8,11 ммоль, 1,5 экв.) в сухом Et_2O (20 мл) при -78°C в атмосфере аргона. Реакционной смеси давали перемешиваться в течение 30 минут при -78°C . Параллельно получали второй раствор: раствор триметилалюминия (5,95 ммоль, 1,1 экв.) по каплям добавляли к перемешиваемому раствору (R, Z)-N-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида в сухом ТГФ (20 мл) при -78°C в атмосфере аргона. Этой второй реакционной смеси давали перемешиваться в течение 5 минут перед ее добавлением по каплям при -78°C к первой реакционной смеси. Реакционной среде давали перемешиваться в течение 3 ч при -78°C . В этот момент реакция показала образование двух продуктов (два диастереомера, один главный, один второстепенный) ($R_f1=0,29$, $R_f2=0,16$ в соотношении гексан/АсОEt 7:3). Реакционную среду гасили насыщ. водн. NH_4Cl (30 мл), и водный слой экстрагировали Et_2O (3x10 мл). Затем органические слои собирали, промывали солевым раствором (15 мл), сушили над безводным MgSO_4 и концентрировали под вакуумом. Желаемые продукты разделяли на колоночной флэш-хроматографии (гексаны/EtOAc от 100:0 до 50:50) и получали в виде бесцветных масел в соотношении 2:1, соответственно, 1,38 г и 0,66 г, общий выход 80%.



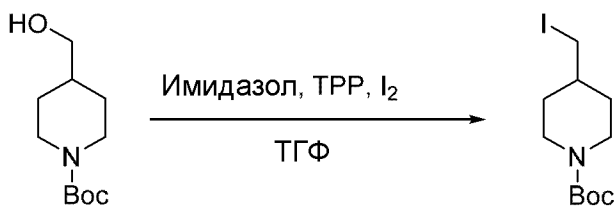
[00303] Раствор HCl (4М в диоксане) (4,36 ммоль, 1,5 экв.) по каплям добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-4-((S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)пропилиден)пиперидин-1-карбоксилата (2,91 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (15 мл) при 0 °С. Реакционную смесь выдерживали при перемешивании до полного снятия защиты с исходного материала (1 ч по данным ТСХ). Потом реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Получали белую амальгаму, которую растирали в холодном диэтиловом эфире. Смесь фильтровали через воронку Бюхнера. Полученное твердое вещество несколько раз промывали диэтиловым эфиром, затем растворяли в MeOH и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюент ДХМ/MeOH 100:0 до 80:20) с получением трет-бутил-(R)-4-(2-амино-3-гидроксипропилиден)пиперидин-1-карбоксилата (**110**) в виде белого твердого вещества (0,53 г, 71%).



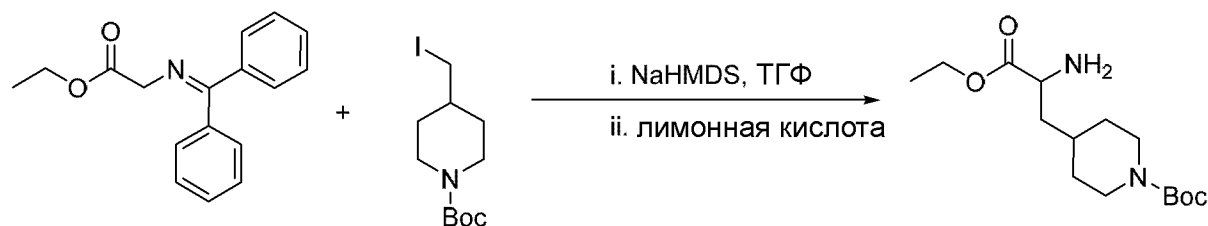
[00304] В круглодонную колбу загружали трет-бутил-(R)-4-(2-амино-3-гидроксипропилиден)пиперидин-1-карбоксилат (1,64 ммоль, 1,0 экв.) и палладий на активированном угле (10% масс., 0,33 ммоль, 0,2 экв.). Добавляли метанол (6 мл), и раствор продували азотом перед обратной продувкой H₂. Реакцию поддерживали при комнатной температуре и давлении в одну атмосферу H₂ в течение ночи. После 12 ч перемешивания анализ ЖХ-МС показал полное восстановление двойной связи. Реакционную смесь продували азотом и фильтровали через слой целита. Фильтр-прессную лепешку из целита несколько раз промывали метанолом, и фильтрат промывали, концентрировали при пониженном давлении. трет-Бутил-(R)-4-(2-амино-3-гидроксипропил)пиперидин-1-карбоксилат (**111**) получали после очистки колоночной флэш-хроматографией

(ДХМ/MeOH 100:0 до 80:20+1% NEt₃) в виде бесцветного масла (0,41 г, 97%).

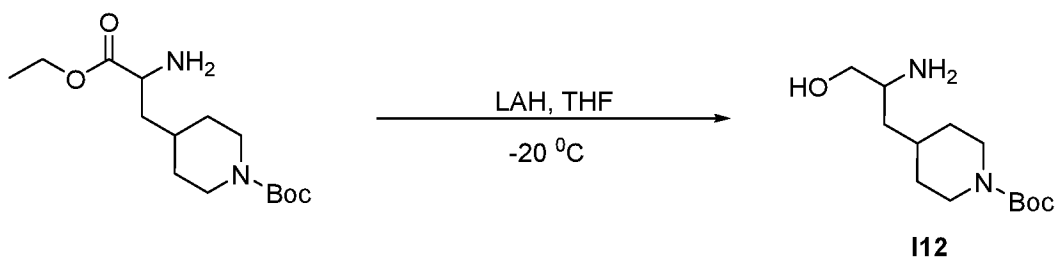
Схема синтеза промежуточного соединения 5.



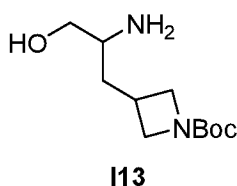
[00305] К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (1 экв.) в сухом ТГФ (10 мл) добавляли имидазол (1,2 экв.), TPP (1,2 экв.) и йод (1,2 экв.) в атмосфере аргона при комнатной температуре. Реакционную смесь выдерживали при перемешивании до полного израсходования исходного материала при комнатной температуре. (2 ч по ТСХ мониторингу). Растворитель удаляли при пониженном давлении, и неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией (Гексаны/ЕtОAc от 100:0 до 90:10) с получением трет-бутил-4-(иодметил)пиперидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла, которое постепенно затвердевало.



[00306] В сухую круглодонную колбу объемом 100 мл (сушильный шкаф/охлаждение аргоном) загружали этил-2-((дифенилметил)амино)ацетат (1 экв., 7,48 ммоль). Колбу продували аргоном и вводили 30 мл сухого ТГФ в безвоздушную систему. Полученный раствор охлаждали до -78 °С при перемешивании и к раствору по каплям добавляли NaHMDS (1,2 экв., 898 ммоль). Реакцию перемешивали при -78 °С в течение 30 мин и вводили раствор трет-бутил-4-(иодметил)пиперидин-1-карбоксилата (1,0 экв., 7,48 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл) в систему через канюлю. Раствор перемешивали при -78 °С в течение 1 часа, при 0 °С в течение 1 часа и при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала полное израсходование исходных материалов. Реакционную смесь разбавляли AcOEt (50 мл), а затем промывали раствором 0,5 г лимонной кислоты (10 экв.) в воде (20 мл). Органический слой экстрагировали, сушили над сульфатом магния, а затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением трет-бутил-4-(2-амино-3-этокси-3-оксопропил)пиперидин-1-карбоксилата.

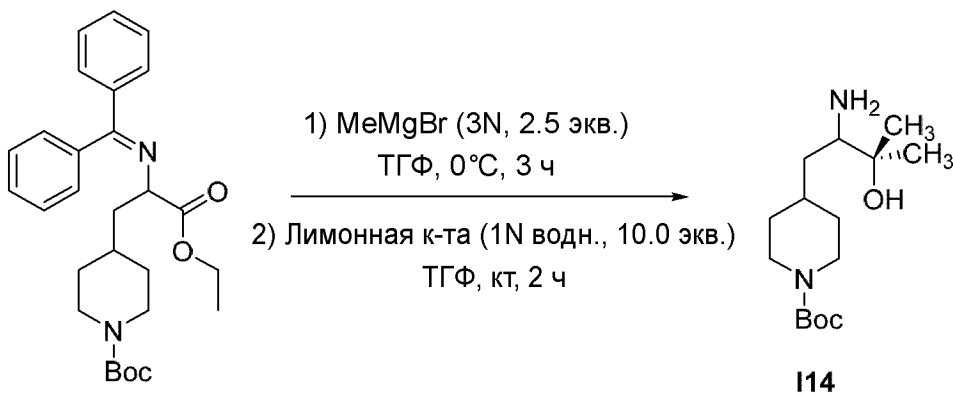


[00307] ЛАН (1 экв., 2,203 экв.) добавляли порциями в раствор-трет-бутил-4-(2-амино-3-этокси-3-оксопропил)пиперидин-1-карбоксилата (1 экв., 2,203 экв.) в сухом ТГФ (10 мл) при -20 °С. Реакционной смеси давали перемешиваться в течение 4 ч при этой температуре. После полного расходования исходного материала (контроль ТСХ) реакционную смесь разбавляли эфиром и охлаждали до 0 °С. Медленно добавляли воду, затем 15% водный NaOH (0,3 мл), и смесь перемешивали в течение 15 минут. После сушки над безводным сульфатом магния и фильтрации для удаления солей органический слой концентрировали под вакуумом с получением трет-бутил-4-(2-амино-3-гидроксипропил)пиперидин-1-карбоксилата (**I12**), который очищали колоночной хроматографией.



[00308] трет-Бутил-3-(2-амино-3-гидроксипропил)азетидин-1-карбоксилат (**I13**) получали с использованием той же синтетической последовательности, которую использовали для получения трет-бутил-4-(2-амино-3-гидроксипропил)пиперидин-1-карбоксилата трет-бутил 3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилата, но замещая трет-бутил-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилат на трет-бутил-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат.

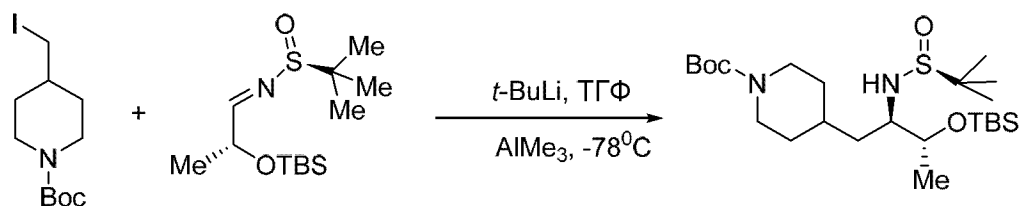
Схема синтеза промежуточного соединения 6.



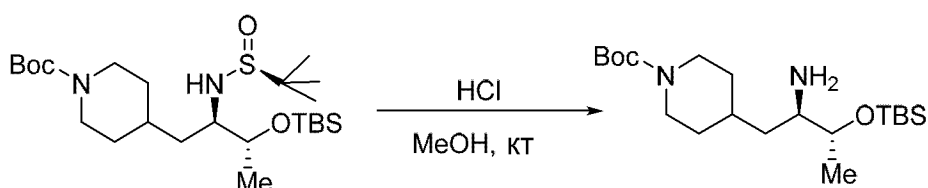
[00309] Раствор метилмагнийбромида (3,0 М, 3,34 ммоль, 2,5 экв.) по каплям

добавляли в раствор трет-бутил-4-(2-((дифенилметил)амино)-3-этокси-3-оксопропил)пиперидин-1-карбоксилата в сухом ТГФ (15 мл) при 0 °С. Реакционную смесь выдерживали при перемешивании при 0 °С в течение 3 ч. Анализ HRMS показал полное превращение сложноэфирной группы в соответствующий третичный спирт. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры, и к реакционной среде добавляли 1N водный раствор лимонной кислоты (13,34 ммоль, 10,0 экв.). После двух часов перемешивания анализ ТСХ показал полное снятие защиты с основания Шиффа. AcOEt (20 мл) добавляли к реакционной смеси, и бензофенон удаляли экстракцией AcOEt (2×20 мл). Затем водную фазу подщелачивали до pH 9-10 при осторожном добавлении твердого Na₂CO₃. Затем водную фазу экстрагировали ДХМ (4×15 мл). Органические слои собирали, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом с получением трет-бутил-4-(2-амино-3-гидрокси-3-метилбутил)пиперидин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества (**П14**) (0,32 г, 84%).

Схема синтеза промежуточного соединения 7.

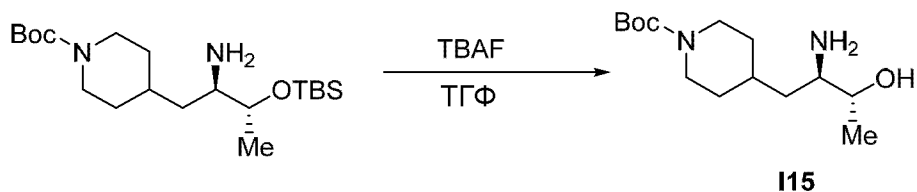


[00310] Получали первый раствор А: К перемешиваемому раствору (S)-N-((R, E)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1 экв., 11,07 ммоль) в сухом диэтиловом эфире (60 мл) при -78 °С в атмосфере аргона добавляли t-BuLi (2,2 экв., 27,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при -78 °С. Параллельно готовили второй раствор В: триметилалюминий (1,1 экв., 13,53 ммоль) по каплям добавляли к перемешиваемому раствору йода (1 экв., 12,30 ммоль) в сухом ТГФ (40 мл) при -78 °С в атмосфере аргона. Этой реакционной смеси В давали перемешиваться в течение 5 минут перед добавлением по каплям реакционной смеси А. Реакционной среде давали перемешиваться в течение 16 часов при -78 °С. Реакционную смесь погасили NH₄Cl (10 мл), и органические слои экстрагировали Et₂O (3×10 мл). трет-Бутил 4-((R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(((S)-трет-бутилсульфинил)амино)пропил)пиперидин-1-карбоксилат получали после FCC (Гексаны/EtOAc от 100:0 до 80:20) в виде желтого масла.



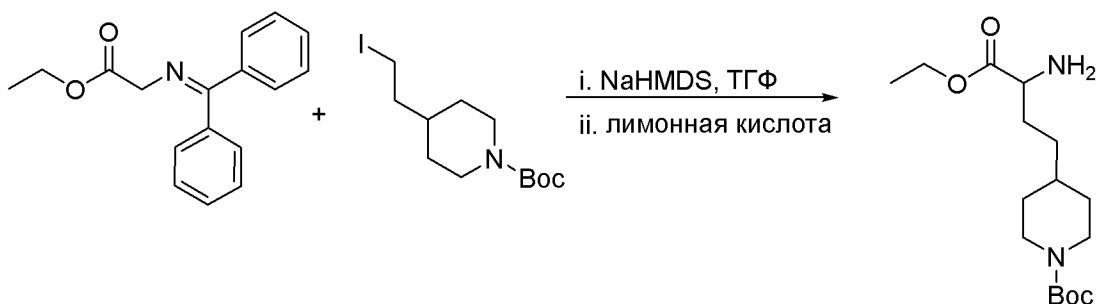
[00311] К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-((R)-3-((трет-

бутилдиметилсилил)окси)-2-(((S)-трет-бутилсульфинил)амино)пропил)пиперидин-1-карбоксилата (1 экв., 0,835) в метаноле при 0°C добавляли HCl в 1,4 диоксане (1,05 экв., 0,877 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при перемешивании до полного израсходования сульфонамидного исходного материала при комнатной температуре. (2,5 ч по ТСХ мониторингу). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и трет-бутил-4-((2R,3R)-2-амино-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)пиперидин-1-карбоксилат получали после очистки колоночной хроматографией (ДХМ/ MeOH: от 100:0: до 80:20:0 до 80:20) в виде желтого масла.



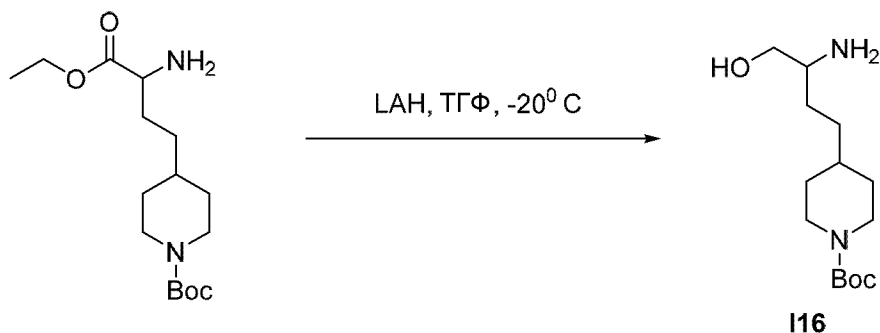
[00312] К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-((2R,3R)-2-амино-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)пиперидин-1-карбоксилата (1 экв., 0,58 ммоль) в ТГФ при 0°C добавляли TBAF (2,5 экв.). Реакционную смесь выдерживали при перемешивании до полного израсходования исходного материала при комнатной температуре (2 ч по ТСХ мониторингу). Реакционную смесь гасили водой, и органические слои экстрагировали ДХМ (3×10 мл) и концентрировали при пониженном давлении, и трет-бутил-4-((2R,3R)-2-амино-3-гидроксибутил)пиперидин-1-карбоксилат (**I15**) получали после очистки FCC.

Схема синтеза промежуточного соединения 8.



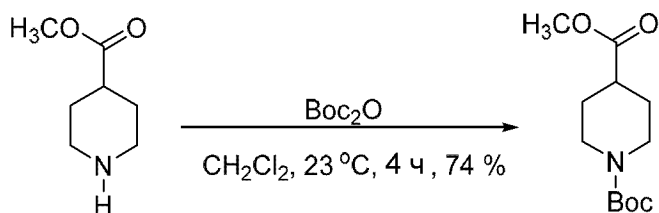
[00313] В сухую круглодонную колбу объемом 100 мл (сушильный шкаф/охлаждение аргоном) загружали этил-2-((дифенилметил)амино)ацетат. Колбу продували аргоном и вводили 30 мл сухого ТГФ в безвоздушную систему. Полученный раствор охлаждали до -78°C при перемешивании и к раствору по каплям добавляли NaHMDS. Реакционную смесь перемешивали при -78 °C в течение 30 мин, и раствор трет-бутил-4-(3-амино-4-этокси-4-оксобутил)пиперидин-1-карбоксилата в сухом ТГФ (20 мл) вводили в систему через канюлю. Раствор перемешивали при -78 °C в течение 1 часа, при 0 °C в течение 1 часа и при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала полное израсходование исходных материалов. Реакционную смесь разбавляли AcOEt (50 мл), а

затем промывали раствором 0,5 г лимонной кислоты в воде (20 мл). Органический слой экстрагировали, сушили над сульфатом магния, а затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали FCC с получением трет-бутил-4-(3-амино-4-этокси-4-оксобутил)пиперидин-1-карбоксилата.

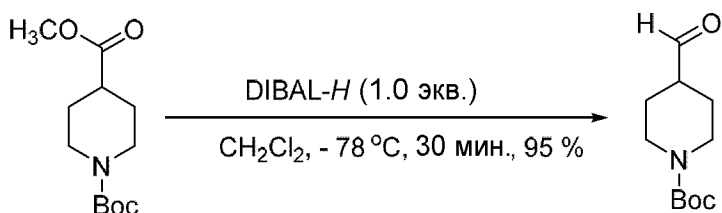


[00314] LAH добавляли порциями в раствор трет-бутил-4-(3-амино-4-этокси-4-оксобутил)пиперидин-1-карбоксилата в сухом ТГФ при -20°C . Реакционной смеси давали перемешиваться в течение 4 ч при этой температуре. После полного израсходования исходного материала (контроль ТСХ) реакционную смесь разбавляли эфиром и охлаждали до 0°C , медленно добавляли воду, затем 15% водный раствор NaOH с последующим перемешиванием 0,3 мл и перемешивали в течение 15 минут. Добавьте немного безводного сульфата магния, перемешайте 15 минут и профильтруйте, чтобы удалить соли. Органический слой концентрировали под вакуумом с получением трет-бутил-4-(3-амино-4-гидроксibuтил)пиперидин-1-карбоксилата (**16**), который очищали колоночной хроматографией.

Схема синтеза промежуточного соединения 9.

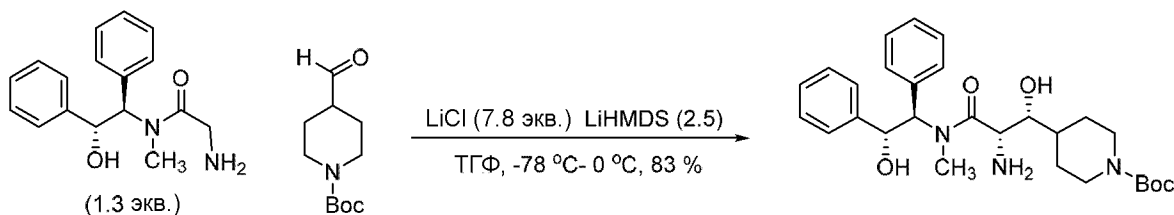


[00315] К перемешиваемому раствору метилпиперидин-4-карбоксилата (15 г, 95 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) в 500 мл круглодонной колбе при 23°C медленно добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (22,91 г, 105 ммоль) к реакционной смеси и перемешивали в течение 4 мин. Реакционную смесь нейтрализовали холодной водой (50 мл) при той же температуре и добавляли CH_2Cl_2 (50 мл). Органический слой отделяли, и водный слой промывали CH_2Cl_2 (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали под вакуумом, очищали колоночной флэш-хроматографией с получением 1-(трет-бутил)-4-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (18,34 г, 74%) в виде бесцветного масла.



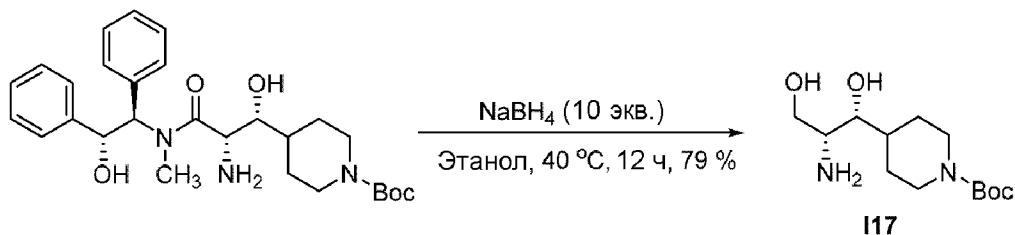
[00316] К перемешиваемому раствору 1-(*трет*-бутил)-4-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (10,5 г, 43,3 ммоль) в CH_2Cl_2 (200 мл) при -78°C медленно добавляли DIBAL-*H* (43,2 мл, 43,3 ммоль) к реакционной смеси и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором тартрата натрия-калия (50 мл) при той же температуре, добавляли CH_2Cl_2 (100 мл) и давали реакционной смеси перемешиваться до разделения слоев при 23°C . Органический слой отделяли, а водный слой промывали CH_2Cl_2 (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали под вакуумом и очищали флэш-колоночной

хроматографией с получением *трет*-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилата (8,78 г, 95%) в виде бесцветного масла.



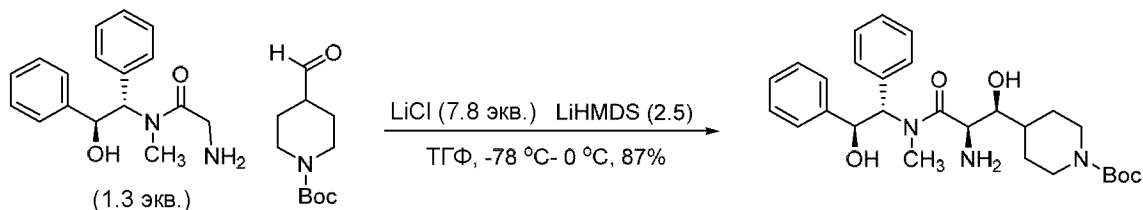
[00317] В круглодонную колбу емкостью 100 мл с мешалкой загружали безводный хлорид лития (1,55 г, 110 ммоль, 7,8 экв.). Сосуд нагревали слабым пламенем под вакуумом (0,1 мм рт. ст.) в течение 5 мин. После охлаждения до 23°C в вакууме колбу снова заполняли аргоном и добавляли (*R,R*)-псевдоэфедрина глицинамид (1,733 г, 18,29 ммоль, 1,3 экв.). Тетрагидрофуран (25 мл) добавляли шприцем, и реакционную смесь перемешивали при 23°C до растворения псевдоэфедрина глицинамида (~ 5 мин); хлорид лития не растворяется полностью. Полученную суспензию охлаждали до -78°C в охлаждающей бане сухой лед-ацетон, и по каплям добавляли свежеприготовленный раствор гексаметилдисилазида лития в тетрагидрофуране (1,0 М, 2,5 мл, 2,5 ммоль, 2,5 экв.). Через 5 минут реакционный сосуд переносили на баню с ледяной водой и перемешивание продолжали в течение 25 минут. Сосуд повторно охлаждали до -78°C и по каплям добавляли раствор *трет*-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилата (1,0 г 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (3 мл). Как только альдегид полностью израсходовался, как показывает ТСХ (обычно ≤ 1 ч), добавляли полунасыщенный водный раствор хлорида аммония (10 мл) и сосуду давали нагреться до 23°C . Смесь распределяли между полунасыщенным водным раствором хлорида аммония

(20 мл) и этилацетатом (25 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 25 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл) и промытый раствор сушили над сульфатом натрия. Высушенный раствор фильтровали, и фильтрат концентрировали. Диастереомерное соотношение неочищенного продукта определяли по формуле ^1H ЯМР или ВЭЖХ анализом. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением *трет*-бутил-4-(((1*R*,2*S*)-2-амино-1-гидрокси-3-(((1*R*,2*R*)-2-гидрокси-1,2-дифенилэтил)(метил)амино)-3-оксoproпил)пиперидин-1-карбоксилата (1,98 г, 85%).



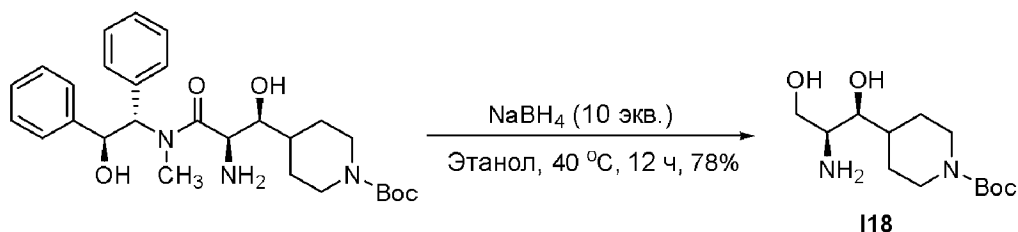
[00318] Борогидрид натрия (753 мг, 19,89 ммоль, 5 экв.) добавляли в виде единственной порции в раствор альдольного аддукта *трет*-бутил-4-(((1*R*,2*S*)-2-амино-1-гидрокси-3-(((1*R*,2*R*)-2-гидрокси-1,2-дифенилэтил)(метил)амино)-3-оксoproпил)пиперидин-1-карбоксилата (1,98 мг, 3,98 ммоль, 1 экв.) в этаноле (40 мл, крепость 200) в 100-мл круглодонную колбу. Реакционный сосуд погружали в масляную баню, нагретую до 40 °C. За ходом реакции следили по расходу исходного материала с помощью ТСХ (10% метанол в дихлорметане+0,5% насыщенный водный раствор гидроксида аммония). Через 8 ч реакционной смеси давали охладиться до 23 °C, и осторожно добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (~ 1,5 мл) до прекращения выделения газа. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме*, и остаток очищали колоночной хроматографией (10 → 30% метанол-дихлорметан+1% насыщенный водный раствор гидроксида аммония) с получением *трет*-бутил-4-(((1*R*,2*R*)-2-амино-1,3-дигидроксипропил)пиперидин-1-карбоксилата (**117**) (857 мг, 79%).

Схема синтеза промежуточного соединения 10.



[00319] В круглодонную колбу емкостью 100 мл с мешалкой загружали безводный хлорид лития (1,55 г, 110 ммоль, 7,8 экв.). Сосуд нагревали слабым пламенем под вакуумом (0,1 мм рт. ст.) в течение 5 мин. После охлаждения до 23 °C в вакууме колбу снова заполняли аргоном и добавляли (*S*, *S*)-псевдоэфенамина глицинамид (1,733 г, 18,29 ммоль, 1,3 экв.).

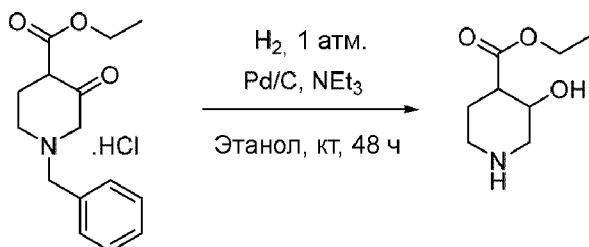
Тетрагидрофуран (25 мл) добавляли шприцем, и реакционную смесь перемешивали при 23 °С до растворения псевдоэфенамина глицинамида (~ 5 мин); хлорид лития не растворяется полностью. Полученную суспензию охлаждали до -78 °С в охлаждающей бане сухой лед-ацетон, и по каплям добавляли свежеприготовленный раствор гексаметилдисилазида лития в тетрагидрофуране (1,0 М, 2,5 мл, 2,5 ммоль, 2,5 экв.). Через 5 минут реакционный сосуд переносили на баню с ледяной водой и перемешивание продолжали в течение 25 минут. Сосуд повторно охлаждали до -78 °С и по каплям добавляли раствор трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилата (1,0 г 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (3 мл). Как только альдегид полностью израсходовался, как показывает ТСХ (обычно ≤ 1 ч), добавляли полунасыщенный водный раствор хлорида аммония (10 мл) и сосуду давали нагреться до 23 °С. Смесь распределяли между полунасыщенным водным раствором хлорида аммония (20 мл) и этилацетатом (25 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 $\times$ 25 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл) и промытый раствор сушили над сульфатом натрия. Высушенный раствор фильтровали, и фильтрат концентрировали. Диастереомерное соотношение неочищенного продукта определяли с помощью анализа ^1H ЯМР или ВЭЖХ (см. ниже). Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением *трет*-бутил-4-((1*S*,2*R*)-2-амино-1-гидрокси-3-(((1*S*,2*S*)-2-гидрокси-1,2-дифенилэтил)(метил)амино)-3-оксопропил)пиперидин-1-карбоксилата (2,03 г, 87%).



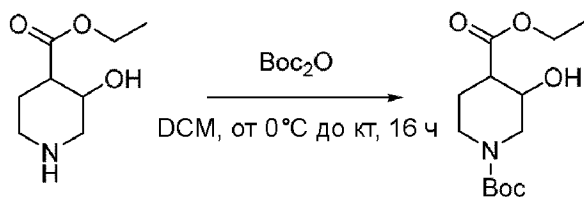
[00320] Борогидрид натрия (753 мг, 19,89 ммоль, 5 экв.) добавляли в виде единственной порции в раствор альдольного аддукта *трет*-бутил-4-((1*S*,2*R*)-2-амино-1-гидрокси-3-(((1*S*,2*S*)-2-гидрокси-1,2-дифенилэтил)(метил)амино)-3-оксопропил)пиперидин-1-карбоксилата (1,98 мг, 3,98 ммоль, 1 экв.) в этаноле (40 мл, крепость 200) в 100-мл круглодонную колбу. Реакционный сосуд погружали в масляную баню, нагретую до 40 °С. За ходом реакции следили по расходу исходного материала с помощью ТСХ (10% метанол в дихлорметане+0,5% насыщенный водный раствор гидроксида аммония). Через 8 ч реакционной смеси давали охладиться до 23 °С, и осторожно добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (~ 1,5 мл) до прекращения выделения газа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток

очищали колоночной хроматографией (10 → 30% метанол-дихлорметан+1% насыщенный водный раствор гидроксида аммония) с получением *трет*-бутил-4-((1*S*,2*S*)-2-амино-1,3-дигидроксипропил)пиперидин-1-карбоксилата (**II8**) (857 мг, 79%).

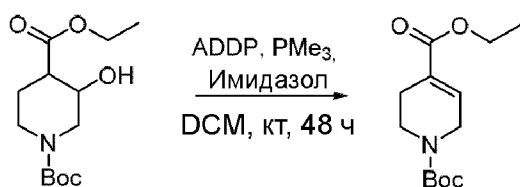
Схема синтеза промежуточного соединения 11.



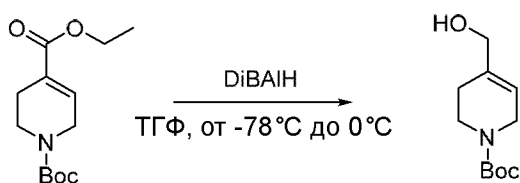
[00321] Триэтиламин (7,02 мл, 50,4 ммоль, 1,5 экв.) добавляли в раствор 1-бензил-4-(этоксикарбонил)-3-оксопиперидин-1-ия хлорида (10,0 г, 33,6 ммоль, 1,0 экв.) и палладия на угле 10% масс. (1,79 г, 1,77 ммоль, 5% моль) в 110 мл этанола при комнатной температуре. После полного растворения исходного материала реакционную среду продували азотом перед промыванием H_2 . Реакционную смесь выдерживали при перемешивании при температуре 1 атм H_2 до полного израсходования исходного материала. Через 48 часов реакции анализ ЖХ-МС показал полное снятие защиты бензильной группы, а также полное восстановление кетона. Реакционную среду продували азотом. Неочищенную смесь фильтровали через слой целита и несколько раз промывали этанолом. Растворитель удаляли под вакуумом с получением этил-3-гидроксипиперидин-4-карбоксилата в виде белого твердого вещества (5,75 г, 99%), который использовали в таком виде на следующей стадии.



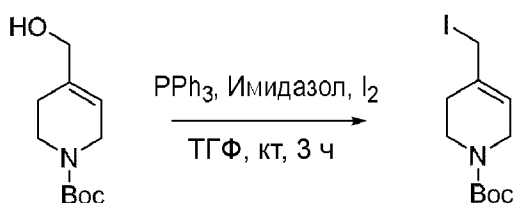
[00322] Вос-ангидрид (7,83 г, 35,9 ммоль, 1,1 экв.) порциями добавляли к перемешиваемому раствору этил-3-гидроксипиперидин-4-карбоксилата (5,65 г, 32,6 ммоль, 1,0 экв.) и триэтиламина (6,81 мл, 48,9 ммоль, 1,5 экв.) в 150 мл of ДХМ при 0 °C. Реакционной среде давали нагреться до комнатной температуры и выдерживали при перемешивании в течение ночи. Анализ ТСХ показал полное превращение исходного материала после 16 часов перемешивания. Насыщ. водн. NaHCO_3 (100 мл) добавляли в реакционную среду, и органическую фазу экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Органические слои собирали, сушили над Na_2SO_4 и окончательно концентрировали под вакуумом. 1-(трет-Бутил)-4-этил-3-гидроксипиперидин-1,4-дикарбоксилат получали в виде белого твердого вещества (7,11 г, 80%) после очистки на FCC (Гексаны/ AcOEt : от 100:0 до 70:30).



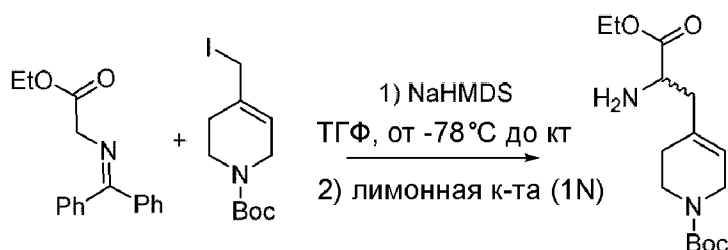
[00323] (Е)-дiazен-1,2-диилбис(пиперидин-1-илметанон) (6,92 г, 27,4 ммоль, 1,5 экв.) и 1Н-пиррол (1,84 г, 27,4 ммоль, 1,5 экв.) добавляли в раствор 1-(трет-бутил)-4-этил-3-гидроксипиперидин-1,4-дикарбоксилата (5,0 г, 18,29 ммоль, 1,0 экв.) в 280 мл ДХМ при комнатной температуре. Затем по каплям добавляли триметилфосфан (36,6 мл, 36,6 ммоль, 2,0 экв.) (1М раствор в толуоле), и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 48 ч. В этот момент ТСХ показала полное превращение исходного материала и менее полярный основной продукт ($R_f=0,52$ гексаны/EtOAc 9:1). Гексаны (200 мл) добавляли в реакционную смесь, и образовавшийся осадок фильтровали. Фильтрат один раз промывали гексанами. 1-(трет-Бутил)-4-этил-3,6-дигидропиперидин-1,4 (2Н)-дикарбоксилат получали очисткой на FCC (Гексаны/AcOEt от 100:0 до 70:30) в виде желтого масла (3,81 г, 82%).



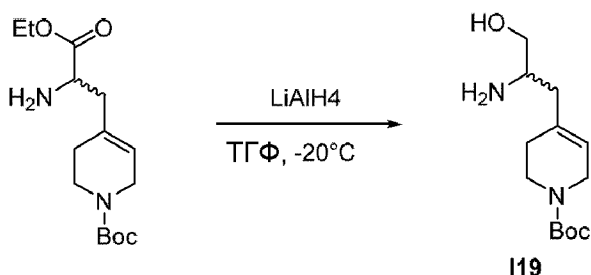
[00324] Диизобутилалюминия гидрид (47,6 мл, 47,6 ммоль, 3,2 экв.) по каплям добавляли к перемешиваемому раствору 1-(трет-бутил)-4-этил-3,6-дигидропиперидин-1,4(2Н)-дикарбоксилата (3,8 г, 14,88 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (150 мл) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере аргона. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 30 мин, затем давали нагреться до комнатной температуры и выдерживали при перемешивании еще 20 минут. На этом этапе анализ ТСХ показал полное восстановление сложного эфира до соответствующего спирта (более полярное пятно, $R_f=0,22$ в гексан/AcOEt 7:3). К реакционной смеси при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ медленно добавляли 50 мл NH_4Cl и перемешивание продолжали в течение 3 часов. Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита. Целитную лепешку промывали несколько раз EtOAc. Водный слой экстрагировали AcOEt (3×30 мл). Органические слои объединяли, один раз промывали солевым раствором (50 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Удаление растворителя при пониженном давлении трет-бутил-4-(гидроксиметил)-3,6-дигидропиперидин-1(2Н)-карбоксилата в виде желтого масла (2,77 г, 87%).



[00325] Раствор йода (3,91 г, 15,42 ммоль, 1,2 экв.) в сухом ТГФ (10 мл) переносили через канюлю к перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(гидроксиметил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (2,74 г, 12,85 ммоль, 1,0 экв.), трифенилфосфана (4,04 г, 15,42 ммоль, 1,2 экв.) и 1Н-имидазола (1,05 г, 15,42 ммоль, 1,2 экв.) в сухом ТГФ (30 мл) в атмосфере аргона при комнатной температуре и перемешивание продолжали в течение 3 ч (контроль ТСХ). ТСХ показала полное превращение в основной продукт ($R_f=0,64$ в гексанах/АсОEt 7:3 в качестве элюента). Растворитель удаляли при пониженном давлении, и неочищенную смесь очищали с помощью FCC (Гексаны/EtOAc от 100:0 до 70:30) с получением трет-бутил-4-(иодметил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата в виде бледно-зеленого масла (2,39 г, 58%).

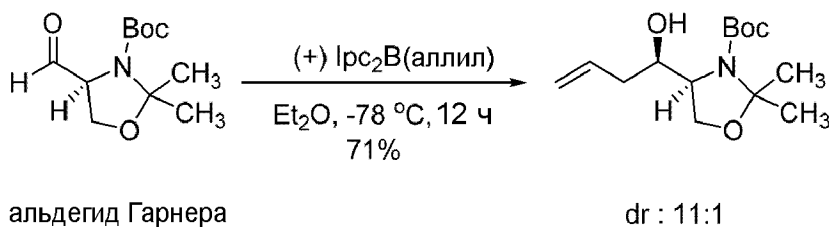


[00326] В сухую круглодонную колбу объемом 100 мл (сушильный шкаф/охлаждение аргоном) загружали этил-2-((дифенилметил)амино)ацетат (2,34 г, 7,24 ммоль, 1,0 экв.). Колбу продували аргоном и вводили 30 мл сухого ТГФ в безвоздушную систему. Полученный раствор охлаждали до -78°C при перемешивании и к раствору по каплям добавляли NaHMDS (8,69 мл, 8,69 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, и раствор трет-бутил-4-(иодметил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (2,13 г, 7,96 ммоль, 1,1 экв.) в сухом ТГФ (20 мл) вводили в систему через канюлю. Раствор перемешивали при -78°C в течение 1 часа, при 0°C в течение 1 часа и при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала полное израсходование исходных материалов. Реакционную смесь разбавляли АсОEt (50 мл), а затем промывали раствором 0,5 г лимонной кислоты (10 экв.) в воде (20 мл). Органический слой экстрагировали, сушили над сульфатом магния, а затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (Гексаны/EtOAc от 100:0 до 50:50) с получением 4-(2-амино-3-этоксипропил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (1,93 г, 89%).

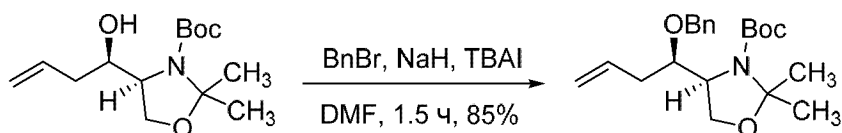


[00327] Литийалюминийгидрид (3,23 мл, 6,46 ммоль, 1,0 экв.) по каплям добавляли в раствор трет-бутил-4-(2-амино-3-этоксипропил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (1,93 г, 6,46 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ТГФ (80 мл) при -20 °С. Реакционной смеси давали перемешиваться в течение 4 ч при этой температуре. После полного израсходования исходного материала (контроль ТСХ) реакционную смесь разбавляли 40 мл AcOEt и осторожно добавляли насыщ. водн. Na₂SO₃ (30 мл). Образовавшееся твердое вещество удаляли фильтрацией, органические слои экстрагировали EtOAc два раза (2×20 мл), затем промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали под вакуумом с получением желаемого аминок-спирта, который очищали FCC (ДХМ/метанол с 1% NH₄OH, от 100:0 до 80:20). трет-Бутил 4-(2-амино-3-гидроксипропил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат (**119**) получали в виде бесцветного масла (0,69 г, выход 42%).

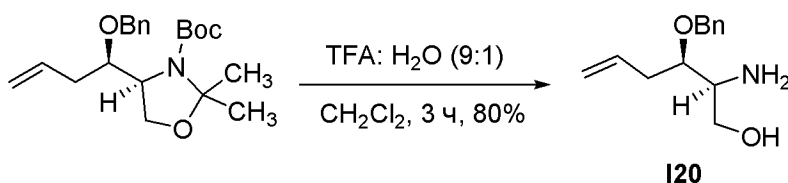
Схема синтеза промежуточного соединения 12.



[00328] трет-Бутил-(S)-4-формил-2,2-диметилотсазолидин-3-карбоксилат (коммерчески доступный; 2,0 г, 8,72 ммоль, 1 экв.) добавляли в раствор (+) Irc₂B(аллил)борана в 1М пентане (8,72 мл, 1 экв.) при -78 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при -78°С и гасили, добавляя по каплям 10 мл метанола. Последовательно добавляли триэтиламин (1 мл) и перекись водорода (3 мл), и реакционную смесь оставляли перемешиваться до комнатной температуры в течение ночи (12 ч). К смеси добавляли насыщенный водный раствор тиосульфата натрия (30 мл), а затем ее концентрировали *в вакууме*, оставляя непрозрачный остаток. Остаток разбавляли водой (20 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄) и концентрировали *в вакууме* с получением светло-желтого масла. Очистка флэш-хроматографией дала трет-бутил-(S)-4-((R)-1-гидроксипропил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (1,6 г, выход 71%) в виде жидкости.

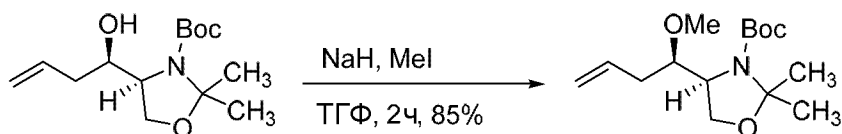


[00329] трет-Бутил-(S)-4-((R)-1-гидроксIBUT-3-ен-1-ил)-2,2-диметил-оксазолидин-3-карбоксилат (1,5 г, 5,53 ммоль, 1 экв.) растворяли в сухом ДМФА (20 мл), и раствор охлаждали до 0 °С и перемешивали в атмосфере N₂. Добавляли иодид тетрабутиламмония (3,06 г, 8,29 ммоль, 1,5 экв.) и бензилбромид (0,986 мл, 8,29 ммоль, 1,5 экв.) с последующим добавлением NaH (60%, 0,398 г, 16,58 ммоль, 3 экв.) двумя порциями. Реакционную смесь перемешивали в течение при 0 °С в течение 45 минут, а затем при комнатной температуре в течение 45 минут. После полного превращения в реакции на ТСХ реакционную смесь гасили водным раствором хлорида аммония и реакционную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (4 x 40 мл). Объединенные органические экстракты сушили на Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением светло-желтого масла. Очистка флэш-хроматографией дала трет-бутил (S)-4-((R)-1-(бензилокси)бут-3-ен-1-ил)-2,2-диметил-оксазолидин-3-карбоксилат (1,69 г, 85%) в виде жидкости.



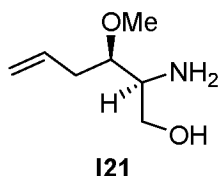
[00330] трет-Бутил-(S)-4-((R)-1-(бензилокси)бут-3-ен-1-ил)-2,2-диметил-оксазолидин-3-карбоксилат (1,0 г, 2,77 ммоль, 1 экв.) растворяли в дихлорметане (20 мл). Смесь ТФУ (138 ммоль, 50 экв.) и добавляли воду (9:1, 12 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, пока анализ ТСХ не показал расход исходного материала. После этого все летучие вещества удаляли на ротационном испарителе, и остаток растворяли в 3 М растворе NaOH, и pH доводили до pH =13. Смесь экстрагировали CHCl₃:i-PrOH (9:1, 10 x 50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с выходом в виде светло-желтого масла. Очищали с помощью колоночной хроматографии в MeOH и системы растворителей CH₂Cl₂ (ТСХ 10% MeOH: CH₂Cl₂) с получением (2S,3R)-2-амино-3-(бензилокси)гекс-5-ен-1-ола (**120**) (0,490 г, 80%).

Схема синтеза промежуточного соединения 13.



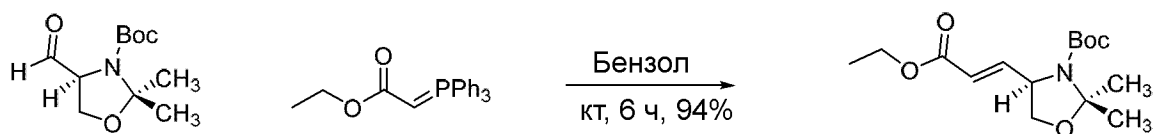
[00331] трет-Бутил-(S)-4-((R)-1-метоксибут-3-ен-1-ил)-2,2-диметил-оксазолидин-3-

карбоксилат (1,5 г, 5,53 ммоль, 1 экв.) растворяли в сухом ТГФ (20 мл), и раствор охлаждали до 0°C и перемешивали в атмосфере N₂. Добавляли метилиодид (1,17 г, 8,29 ммоль, 1,5 экв.) с последующим добавлением NaH (60%, 0,398 г, 16,58 ммоль, 3 экв.) двумя порциями. Реакционную смесь перемешивали в течение при 0°C в течение 30 минут, а затем при комнатной температуре в течение 90 минут. После полного превращения реакции согласно ТСХ, реакционную смесь гасили водным хлоридом аммония, и реакционную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (4 x 40 мл). Объединенные органические экстракты сушили при Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением светло-желтого масла. Очистка флэш-хроматографией дает 1,42 г 90% спирта в виде жидкости.

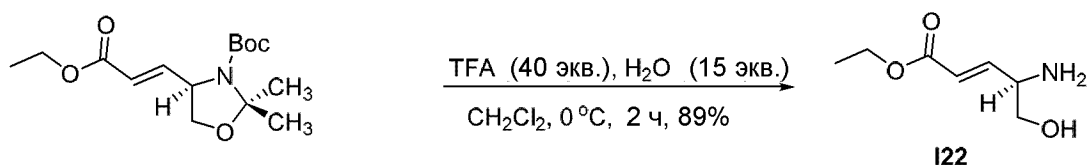


[00332] (2S,3R)-2-амино-3-метоксигекс-5-ен-1-ол получали аналогично методике, используемой для получения (2S,3R)-2-амино-3-(бензилокси)гекс-5-ен-1-ола (**121**).

Схема синтеза промежуточного соединения 14.



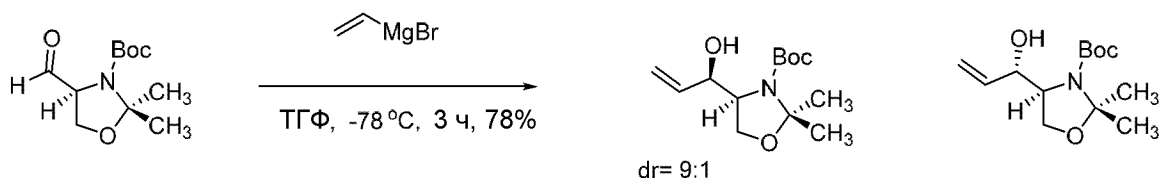
[00333] К перемешиваемому раствору трет-бутил-(S)-4-формил-2,2-диметил-оксазолидин-3-карбоксилата (1,5 г, 6,54 ммоль) в сухом бензоле (150 мл) при 23°C добавляли этил-2-(трифенил-фосфаниден)ацетат (С-2 илид Виттига) (2,74 г, 7,85 ммоль) добавляли к реакционной смеси и перемешивали в течение 7 ч. За ходом реакцией следили с помощью ТСХ, после завершения реакции осадок фильтровали в вакууме. Органический слой концентрировали под вакуумом и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением трет-бутил-(R, E)-4-(3-этокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-2,2-диметил-оксазолидин-3-карбоксилата (1,84 г, 94%) в виде бесцветного масла.



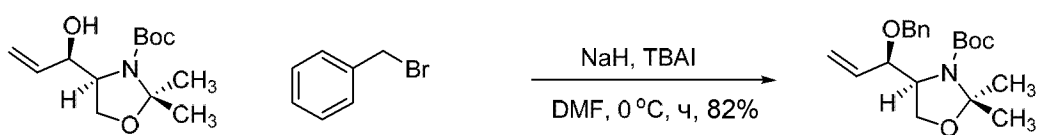
[00334] К перемешиваемому раствору трет-бутил-(R, E)-4-(3-этокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-2,2-диметил-оксазолидин-3-карбоксилата (1,84 г, 5,23 ммоль) в сухом CH₂Cl₂ (30 мл) при 23°C добавляли 2,2,2 трифторуксусную кислоту (24,6 мл, 314 ммоль) и H₂O (2,6 мл, 137 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 7 ч. После завершения реакции ее гасили непрерывным добавлением твердого вещества Na₂CO₃ (pH 11), затем к

реакционной смеси добавляли 15 мл воды. Органический слой отделяли, а водный слой промывали CH_2Cl_2 (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, и органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали под вакуумом и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением этил-(*R, E*)-4-амино-5-гидроксипент-2-еноата (**I22**) (870 мг, 89%) в виде бесцветной жидкости.

Схема синтеза промежуточного соединения 15.

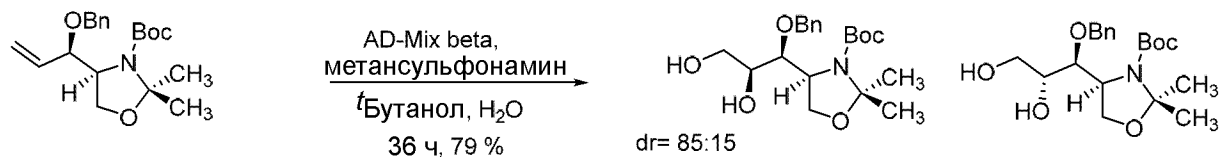


[00335] К раствору трет-бутил-(*S*)-4-формил-2,2-диметил-оксазолидин-3-карбоксилата (1,8 г, 7,85 ммоль) в сухом ТГФ в атмосфере аргона при -78°C по каплям добавляли винилмагнийбромид (1М раствор в ТГФ, 11,78 мл, 11,78 ммоль) в течение периода 30 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при той же температуре, а затем давали нагреться до комнатной температуры. После завершения реакции реакционную смесь гасили водным раствором NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 . Растворитель удаляли на роторном испарителе, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя этилацетат/гексан в качестве элюента, с получением смеси обоих изомеров в виде бесцветного масла. Очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением желаемого трет-бутил-(*S*)-4-((*R*)-1-гидроксиаллил)-2,2-диметил-оксазолидин-3-карбоксилата (1,57 мг, 78%).

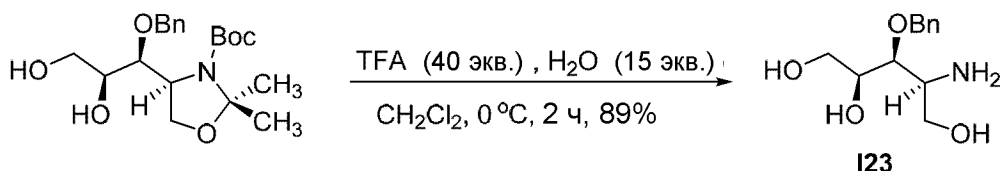


[00336] К перемешиваемому раствору гидрида натрия (0,439 г, 18,30 ммоль) и иодида тетрабутиламмония (3,38 г, 9,15 ммоль) в сухом ДМФА (35 мл), затем добавляли трет-бутил-(*S*)-4-((*R*)-1-гидроксиаллил)-2,2-диметил-оксазолидин-3-карбоксилат (1,57 г, 6,10 ммоль) к реакционной смеси, разбавляя сухим ДМФА в атмосфере аргона. Через 10 мин по каплям добавляли через шприц бензилбромид (1,089 мл, 9,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции ее гасили водным раствором NH_4Cl , перемешивая в течение 10 мин. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 . Растворитель удаляли на роторном испарителе, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя этилацетат/гексан в качестве элюента, с

получением смеси обоих изомеров в виде бесцветного масла. Очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил-(S)-4-((R)-1-(бензилокси)аллил)-2,2-диметилотсазолидин-3-карбоксилата в виде бесцветной жидкости (1,728 мг, 82%).

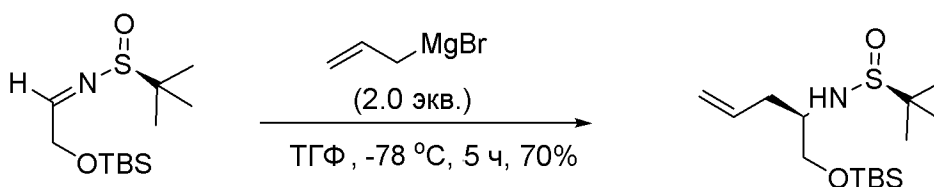


[00337] К перемешиваемой суспензии AD-mix-beta (7,5 г, 4,89 ммоль) (1,4 г/ммоль) в *t*-BuOH: H₂O (1:1, 40 мл) при 0 °C одной порцией добавляли MeSO₂NH₂ (0,465 г, 4,89 ммоль). После перемешивания при 0 °C в течение 2 ч, чтобы реакционная смесь как следует остыла, добавляли трет-бутил-(S)-4-((R)-1-(бензилокси)аллил)-2,2-диметилотсазолидин-3-карбоксилат (1,7 г, 4,89 ммоль). Перемешивание продолжали при 0 °C в течение 48 ч, после чего реакцию гасили добавлением насыщенного Na₂SO₃ (50 мл), и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем смесь разбавили EtOAc (100 мл). Органический слой отделили и водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (300 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (300 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Затем неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (гексан: EtOAc=4:1) с получением трет-бутил-(S)-4-((1S,2S)-1-(бензилокси)-2,3-дигидроксипропил)-2,2-диметилотсазолидин-3-карбоксилата (1,476 г, 79%).

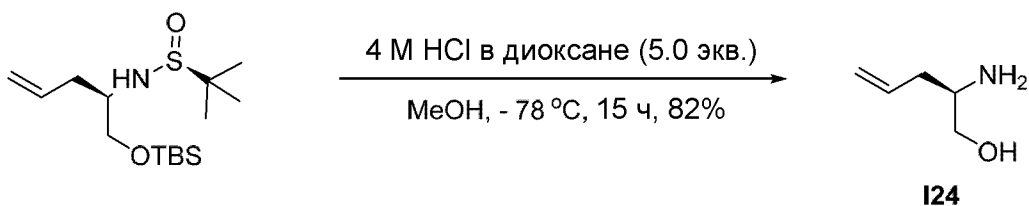


[00338] К перемешиваемому раствору трет-бутил-(R, E)-4-(3-этокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-2,2-диметилотсазолидин-3-карбоксилата (1,84 г, 5,23 ммоль) в сухом CH₂Cl₂ (30 мл) при 23°C, 2,2,2 трифторуксусной кислоты (24,6 мл, 314 ммоль) и H₂O (2,6 мл, 137 ммоль) добавляли к реакционной смеси и перемешивали в течение 7 ч. После завершения реакции ее гасили непрерывным добавлением твердого вещества Na₂CO₃ (pH 11), затем к реакционной смеси добавляли 15 мл воды. Органический слой отделили, а водный слой промывали CH₂Cl₂ (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали под вакуумом, очищали колоночной флэш-хроматографией с получением этил-(R, E)-4-амино-5-гидроксипент-2-еноата (**I23**) (870 мг, 89%) в виде бесцветной жидкости.

Схема синтеза промежуточного соединения 16.

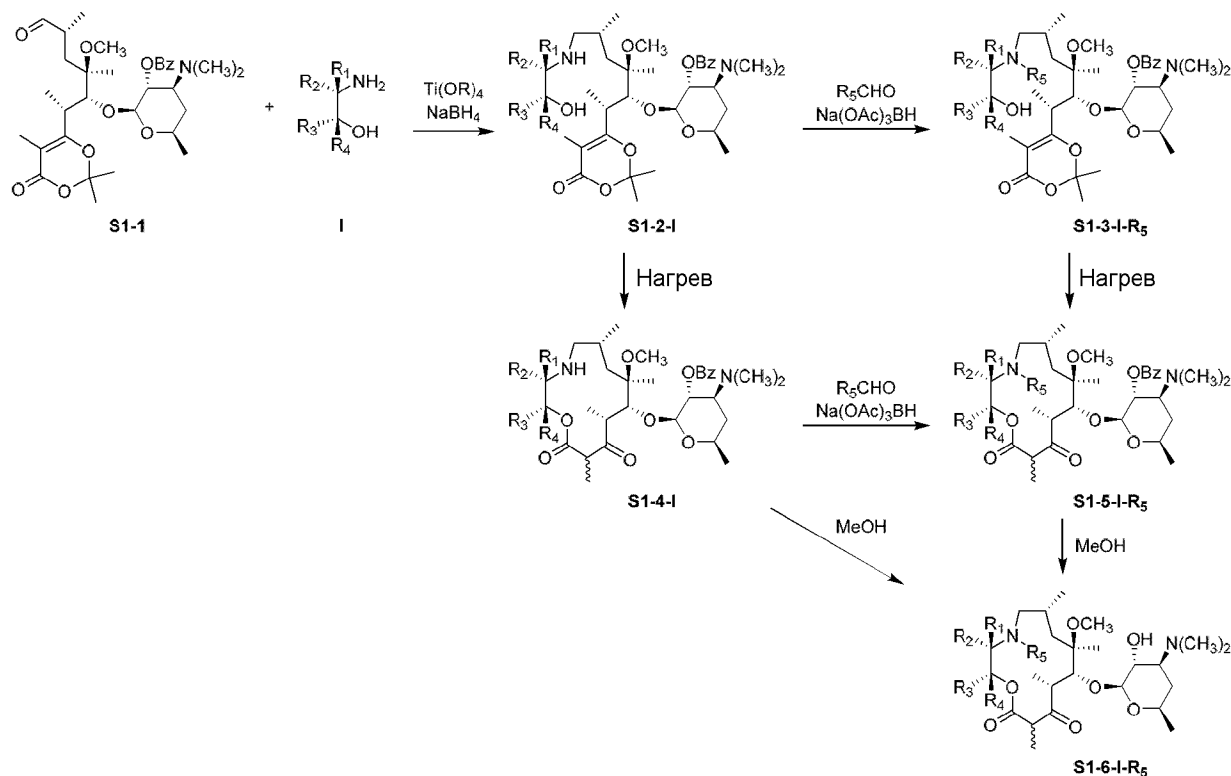


[00339] К перемешиваемому раствору (S)-N-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (2,5 г, 9,01 ммоль) в 20 мл ТГФ по каплям добавляли аллилмагниыйбромид (18,02 мл в виде 1 молярного раствора, 18,02 ммоль) к реакционной смеси при -78 °С, которую затем перемешивали еще 5 ч. После завершения реакции смесь нейтрализовали насыщенным раствором NH_4Cl (10 мл) и 10 мл холодной воды с последующим добавлением 30 мл EtOAc. Органический слой отделяли, и водный слой промывали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением (S)-N-((R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пент-4-ен-2-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,8 г, 61%) в виде густой жидкости.



[00340] К перемешиваемому раствору (S)-N-((R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пент-4-ен-2-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,8 г, 5,63 ммоль) в метаноле при 0 °С добавляли HCl в диоксане (7,4 мл, 4М, 28,4 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при 23 °С. Метанол удаляли под вакуумом, и реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (15 мл), затем нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO_3 . Органический слой отделяли, и водный слой промывали CH_2Cl_2 (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали и очищали флэш-хроматографией на колонке с получением (R)-2-аминопент-4-ен-1-ола (0,75 г, 82%) в виде густой жидкости.

Схема 1.



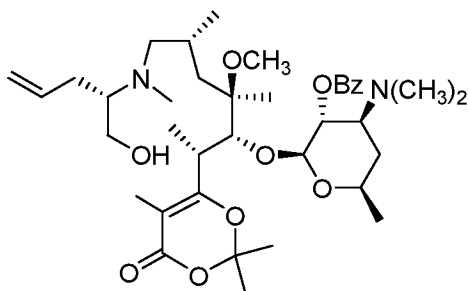
S1-2-II

[00341]

(2S,3R,4S,6R)-4-(Диметиламино)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((S)-1-гидроксипент-4-ен-2-ил)амино)-4-метокси-4,6-диметил-2-(2,2,5-триметил-4-оксо-4H-1,3-диоксин-6-ил)гептан-3-ил)окси)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоат (S1-2-II).

[00342] (S)-2-аминопент-4-ен-1-ол (343 мг, 3,40 ммоль) и S1-1 (1,34 г, 2,27 ммоль) растворяли в EtOH (11,3 мл) и добавляли Ti(OEt)₄ (0,946 мл, 4,54 ммоль). Через 30 мин небольшую аликвоту удаляли из реакционной смеси и добавляли к суспензии небольшого количества NaBH₄ в MeOH. Анализ ЖХ/МС показал конверсию примерно 90%. Дополнительно добавляли (S)-2-аминопент-4-ен-1-ол (200 мг, 1,97 ммоль). Через 30 мин небольшую аликвоту удаляли из реакционной смеси и добавляли к суспензии небольшого количества NaBH₄ в MeOH. Анализ ЖХ/МС показал полное превращение. Добавляли NaBH₄ (171 мг, 4,54 ммоль). Когда выделение газа прекратилось добавляли 30% водный NH₄OH (6 мл), и смесь фильтровали через слой Celite®, промывая EtOAc. Фильтрат

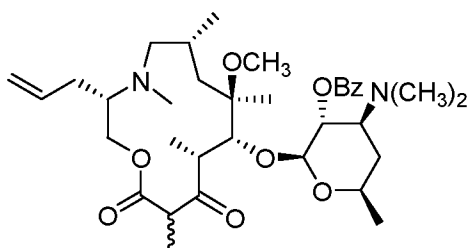
промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Вещество использовали без дальнейшей очистки. МС (ИЭР+) m/z 675,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



S1-3-II-1

[00343] **(2S,3R,4S,6R)-4-(Диметиламино)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((S)-1-гидроксипент-4-ен-2-ил)(метил)амино)-4-метокси-4,6-диметил-2-(2,2,5-триметил-4-оксо-4H-1,3-диоксин-6-ил)гептан-3-ил)окси)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоат (S1-3-II-1).**

[00344] **S1-2-II** (1,53 г, 2,26 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл) и добавляли $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (957 мг; 4,52 ммоль). Добавляли формальдегид (37% масс. раствор в воде, 1,82 мл, 22,5 ммоль). Через 15 мин дополнительно добавляли $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (475 мг; 2,24 ммоль) и формальдегид (37% масс. в воде, 0,30 мл, 3,7 ммоль). Через 20 мин реакционную смесь гасили добавлением NaHCO_3 (насыщ. водн. раствор). Слои разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (3 раза). Объединенные дихлорметановые экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Материал очищали на 40 г силикагеля (элюирование градиентом 2-10% MeOH -дихлорметана, содержащим 0,5% водного NH_4OH) с получением указанного в заголовке соединения (1,20 г, 76%, 2 стадии) в виде густого масла. МС (ИЭР+) m/z : 689,26 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,04 (дт, 2H), 7,61-7,51 (м, 1H), 7,44 (т, 2H), 5,82-5,66 (м, 1H), 5,16-4,95 (м, 3H), 4,70 (д, 1H), 3,87 (д, 1H), 3,55 (дк, 1H), 3,47 (дд, 1H), 3,33-3,18 (м, 2H), 3,06 (с, 3H), 2,88 (тд, 1H), 2,81-2,66 (м, 1H), 2,49 (дд, 1H), 2,38-2,23 (м, 7H), 2,16 (с, 3H), 2,10 (дд, 1H), 1,92-1,75 (м, 5H), 1,73 (с, 3H), 1,68 (с, 3H), 1,64-1,55 (м, 1H), 1,55-1,42 (м, 1H), 1,38 (дд, 1H), 1,34-1,18 (м, 7H), 0,95 (д, 3H), 0,83 (д, 3H).

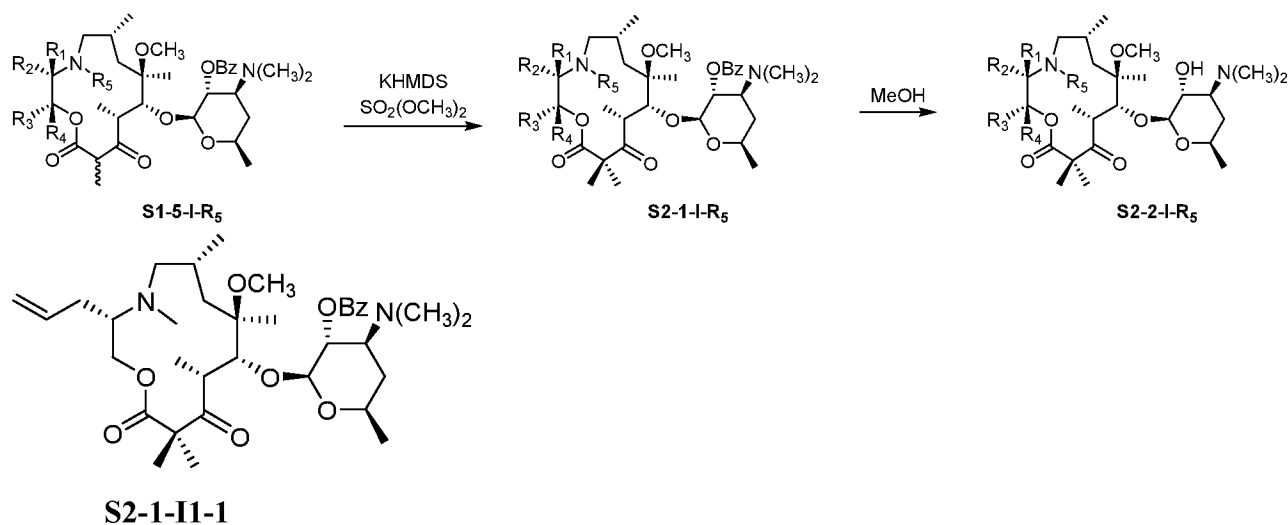


S1-5-II-1

[00345] **(2S,3R,4S,6R)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-3-Аллил-8-метокси-4,6,8,10,12-пентаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-**

метилтетрагидро-2Н-пиран-3-илбензоат (S1-5-II-1).

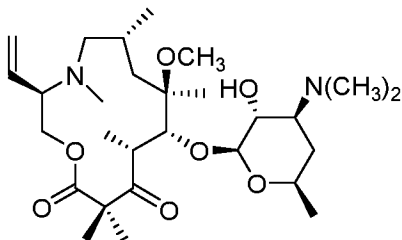
[00346] **S1-3-II-1** (1,19 г, 1,72 ммоль) концентрировали три раза из толуола. Материал растворяли в хлорбензоле (357 мл) и поток азота барботировали через раствор в течение 10 мин. Смесь нагревали при температуре ванны 145 °С (примерно 130-135 °С внутренняя температура) в течение ночи. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали на 40 г силикагеля (элюирование градиент 2-10% MeOH-дихлорметана, содержащий 0,5% водного NH₄OH) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (835 мг, 77%). Смесь эпимеров C2. МС (ИЭР+) m/z 631,23 [M+H]⁺.

Схема 2.

[00347] **(2S,3R,4S,6R)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-3-Аллил-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2Н-пиран-3-илбензоат (S2-1-II-1).**

[00348] **S1-5-II-1** (834 мг, 1,32 ммоль) растворяли в 1,2-диметоксиэтаноле (6,6 мл), и реакционную смесь охлаждали до -42 °С в бане сухой лед/ацетонитрил. Добавляли бис(триметилсилил)амид калия (1,0 М раствор в ТГФ; 1,71 мл, 1,71 ммоль). Через 15 мин добавляли диметилсульфат (0,249 мл, 2,64 ммоль), и баню заменяли смесью лед/вода. Через 30 мин добавляли триэтиламин (1,83 мл, 13,2 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. Через 20 мин реакцию гасили добавлением NH₄Cl (насыщ. водн. раствор) и экстрагировали дихлорметаном (3 раза). Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на 40 г силикагеля (элюирование 2-10% градиента MeOH-дихлорметана-0,5% NH₄OH) с получением указанного в заголовке соединения (551 мг, 64%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР+) m/z : 645,24 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,11-7,92 (м, 2H), 7,61-7,48 (м, 1H), 7,43 (т, 2H), 5,78 (дддд, 1H), 5,15-4,90 (м, 3H), 4,57 (д, 1H), 4,16 (дд, 1H), 4,01 (д, 1H), 3,96-3,80 (м, 1H), 3,58

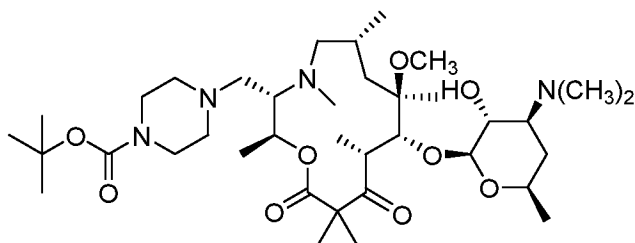
(дтд, 1H), 3,41 (ддд, 1H), 3,08 (тд, 1H), 2,99-2,86 (м, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,36-2,22 (м, 7H), 2,19 (с, 3H), 2,01 (т, 2H), 1,75 (м, 7,1 Гц, 5H), 1,46-1,33 (м, 4H), 1,33-1,15 (м, 9H), 1,06-0,95 (д, 3H), 0,88 (д, 3H).



S2-2-I3-1

[00349] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(Диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-3-винил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S2-2-I3-1) (Соединение 14).**

[00350] **S2-1-I3-1** (18 мг, 0,029 ммоль, полученное согласно методам **S2-1-I1-1**) растворяли в MeOH (2 мл), и реакционную смесь нагревали до 65 °С (внешняя температура) в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и концентрировали при пониженном давлении. Материал очищали с помощью ВЭЖХ (колонка Atlantis T3, 5-30% MeCN-вода-0,1% HCO₂H) с получением 6,35 мг указанного в заголовке соединения (6,35 мг) в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) *m/z*: 176,1 [M+3H]³⁺, 263,7 [M+2H]²⁺, 526,4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,54 (с, 2H), 5,97 (дт, 1H), 5,68 (с, 2H), 4,46 (д, 1H), 4,29-4,17 (м, 2H), 3,72 (дтт, 1H), 3,48-3,37 (м, 2H), 3,31 (тк, 2H), 3,06 (с, 3H), 2,95 (д, 1H), 2,82 (с, 1H), 2,75 (с, 6H), 2,00 (ддд, 1H), 1,53-1,25 (м, 16H), 1,05 (д, 3H).



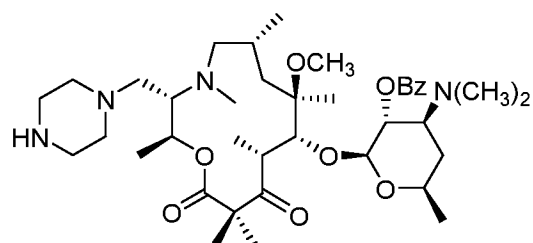
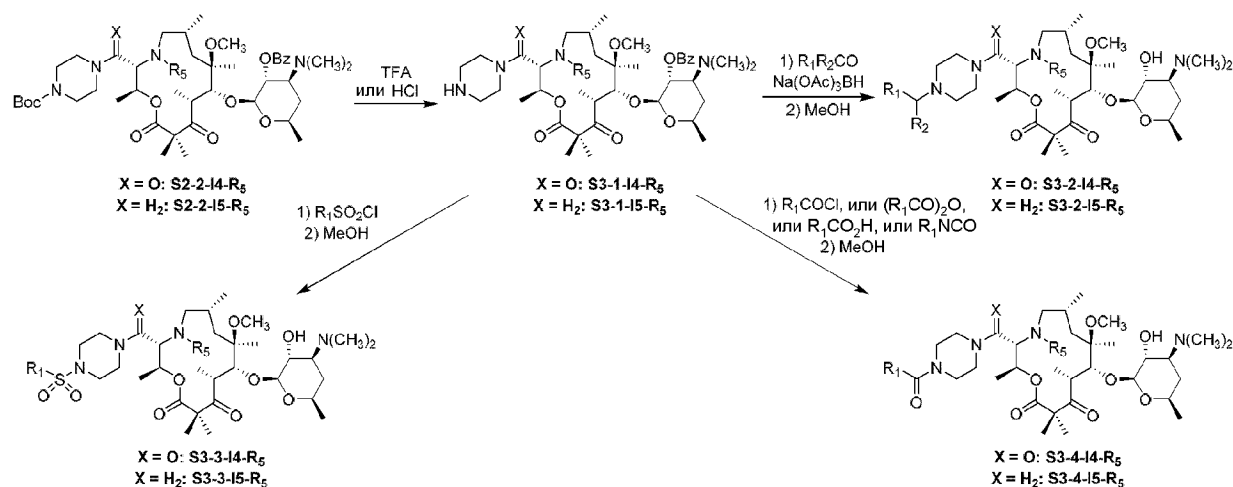
S2-2-I5-1

[00351] ***трет*-Бутил-4-(((2S,3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-2,4,6,8,10,12,12-гептаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-3-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат (S2-2-I5-1) (Соединение 106).**

[00352] Получали согласно методам синтеза **S2-1-I1-1** и **S2-2-I3-1** из **I5** с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) *m/z*: 713,6 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*) δ 8,34 (с, 3H), 5,43 (дд, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,10 (д, 1H), 3,87 (ддд, 1H), 3,73 (ддд, 1H), 3,55-3,37 (м, 7H), 3,17 (с, 3H), 3,11-3,03 (м, 1H), 3,02 (с, 3H), 2,96-2,85 (м, 2H), 2,82 (с, 6H), 2,62-2,52 (м, 3H), 2,52-2,40 (м, 2H), 2,26 (д, 1H), 2,08-1,97 (м,

1H), 1,82 (д, 1H), 1,57-1,48 (м, 4H), 1,44 (с, 9H), 1,38 (д, 4H), 1,37-1,33 (м, 9H), 1,31 (д, 3H), 1,06 (д, 3H).

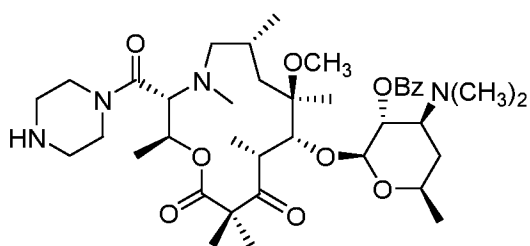
Схема 3.



S3-1-I5-1

[00353] (2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-2-(((2S,3S,6R,8R,9R,10R)-8-метокси-2,4,6,8,10,12,12-гептаметил-11,13-диоксо-3-(пиперазин-1-илметил)-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоат (S3-1-I5-1).

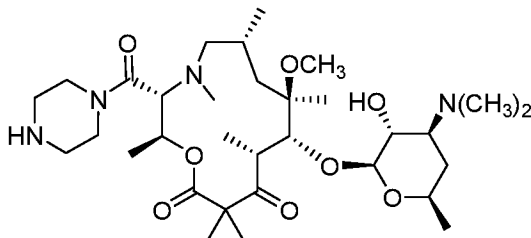
[00354] S2-2-I5-1 (430 мг, 0,526 ммоль) растворяли в дихлорметане (4,4 мл) и охлаждали на бане лед/вода. Добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл, 6,52 ммоль), баню лед/вода удаляли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5,5 ч. Реакционную смесь концентрировали с образованием желтоватой смолы, медленно обрабатывали NaHCO₃ (насыщ. водн., 10 мл) и экстрагировали EtOAc (9 мл x 4). Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР+) m/z 717,13 [M+H]⁺.



S3-1-I4-1

[00355] **(2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-2-(((2S,3R,6R,8R,9R,10R)-8-метокси-2,4,6,8,10,12,12-гептаметил-11,13-диоксо-3-(пиперазин-1-карбонил)-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоат (S3-1-I4-1).**

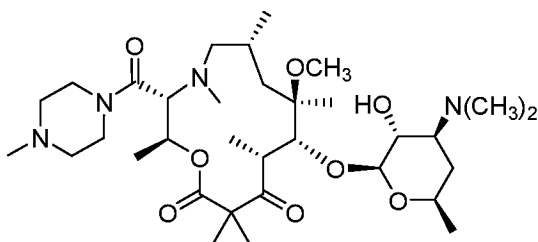
[00356] Получали согласно методам синтеза **S3-1-I5-1**, замещая **S2-2-I4-1**. Это дало указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР+) m/z 731,04 $[M+H]^+$.



S3-2-I4-1-1

[00357] **(2S,3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-2,4,6,8,10,12,12-гептаметил-3-(пиперазин-1-карбонил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I4-1-1)**

(Соединение 136). **S3-1-I4-1** (35 мг, 0,048 ммоль) растворяли в MeOH (1 мл), и реакционную смесь нагревали до 40 °С (внешняя темп.) в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и концентрировали при пониженном давлении. Материал очищали с помощью ВЭЖХ (колонка Atlantis T3, 5-30% MeCN-вода-0,1% HCO₂H) с получением 1,83 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 627,42 $[M+H]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*) δ 8,29 (с, 4H), 5,27 (с, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,30 (с, 1H), 4,14-3,87 (м, 4H), 3,81-3,63 (м, 2H), 3,62-3,50 (м, 2H), 3,46-3,35 (м, 2H), 3,31-3,12 (м, 3H), 2,92 (с, 3H), 2,74 (д, 10H), 2,35 (д, 1H), 2,08-1,84 (м, 2H), 1,62 (дд, 1H), 1,55-1,23 (м, 18H), 1,19 (д, 3H), 0,89 (д, 3H).

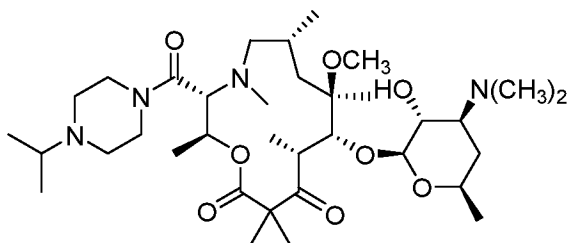


S3-2-I4-1-2

[00358] **(2S,3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-2,4,6,8,10,12,12-гептаметил-3-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I4-1-2)**
(Соединение 97).

[00359] **S3-1-I4-1** (36,4 мг, 0,0497 ммоль) растворяли в дихлорметане (0,5 мл) и Na(OAc)₃BH (20 мг, 0,094 ммоль) с последующим добавлением формальдегида (37% масс.

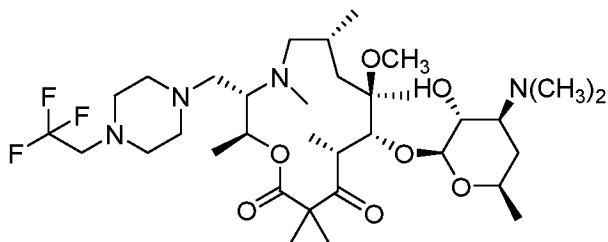
водный раствор, 20,1 мг, 0,248 ммоль). Через 14 ч реакционную смесь гасили NaHCO_3 (насыщ. водн. раствор) и экстрагировали EtOAc (3 раза). Объединенные экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал растворяли в метаноле (1 мл), и реакционную смесь нагревали до внешней температуры 40°C в течение ночи. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ (колонка Atlantis T3, 5-50% MeCN -вода-0,1% HCO_2H) с получением 9,45 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 641,36 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d) δ 8,33 (с, 3H), 5,30 (с, 1H), 4,48 (д, 1H), 4,31 (с, 1H), 4,03 (д, 1H), 3,94-3,80 (м, 2H), 3,80-3,68 (м, 2H), 3,67-3,54 (м, 2H), 3,49-3,36 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,82 (с, 6H), 2,76-2,65 (м, 6H), 2,65-2,52 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,42-2,31 (м, 1H), 2,06-1,98 (м, 1H), 1,92 (с, 1H), 1,71-1,62 (м, 1H), 1,52 (к, 1H), 1,47 (с, 3H), 1,42-1,35 (м, 4H), 1,35-1,29 (м, 9H), 1,20 (д, 3H), 0,92 (д, 3H).



S3-2-I4-1-3

[00360] (2S,3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(4-изопропилпиперазин-1-карбонил)-8-метокси-2,4,6,8,10,12,12-гептаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I4-1-3) (Соединение 91).

[00361] Получали согласно методам синтеза S3-2-I4-1-2 из S3-1-I4-1 и ацетона с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 669,44 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d) δ 8,50 (с, 2H), 5,08 (с, 1H), 4,48 (д, 1H), 4,09-3,89 (м, 2H), 3,87-3,54 (м, 6H), 3,50-3,35 (м, 3H), 2,91 (с, 3H), 2,80 (с, 6H), 2,79-2,72 (м, 1H), 2,71-2,44 (м, 8H), 2,15-1,93 (м, 2H), 1,75 (д, 2H), 1,52 (к, 1H), 1,42 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,31 (дд, 9H), 1,17 (д, 3H), 1,10 (д, 6H), 0,85 (д, 3H).

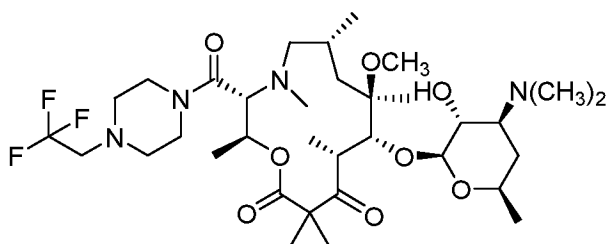


S3-2-I5-1-1

[00362] (2S,3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-2,4,6,8,10,12,12-гептаметил-3-((4-

(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил)метил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I5-1-1) (Соединение 124).

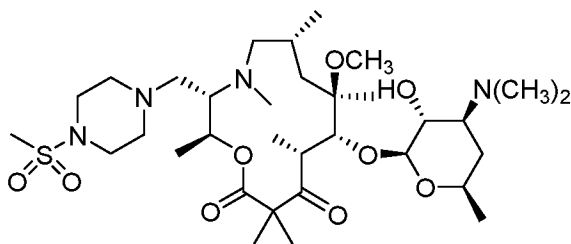
[00363] **S3-1-I5-1** (36,8 мг, 0,051 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (0,6 мл) в атмосфере азота. Добавляли фенилсилан (12,5 мкл, 1,020 ммоль) с последующим добавлением трифторуксусной кислоты (6,8 мкл, 0,090 ммоль). Реакционную смесь помещали в предварительно нагретый сухой блок на 70°C и перемешивали в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали, гасили добавлением насыщ. NaHCO₃ (1,5 мл) и экстрагировали EtOAc (1 мл x 3). Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный материал растворяли в MeOH (1 мл), нагревали при 40°C в течение ночи и концентрировали. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ (колонка Atlantis T3, 5-50% MeCN-вода-0,1% HCO₂H) с получением 8,31 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) *m/z*: 695,33 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*) δ 8,40 (с, 3H), 5,41 (дт, 1H), 4,50 (д, 1H), 4,11 (д, 1H), 3,91-3,80 (м, 1H), 3,73 (ддд, 1H), 3,57-3,47 (м, 1H), 3,47-3,36 (м, 2H), 3,18 (с, 3H), 3,07 (к, 3H), 3,02 (с, 3H), 2,95-2,84 (м, 2H), 2,82 (с, 6H), 2,77-2,61 (м, 6H), 2,61-2,51 (м, 2H), 2,27 (д, 1H), 2,08-1,99 (м, 1H), 1,83 (д, 1H), 1,58-1,47 (м, 4H), 1,42-1,30 (м, 17H), 1,07 (д, 3H).



S3-2-I4-1-4

[00364] **(2S,3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-2,4,6,8,10,12,12-гептаметил-3-(4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-карбонил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I4-1-4) (Соединение 130).**

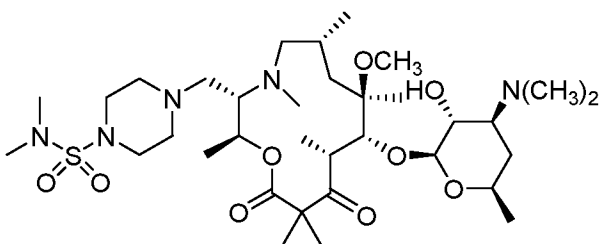
[00365] Получали согласно методам синтеза **S3-2-I5-1-1** из **S3-1-I4-1** с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) *m/z*: 709,29 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*) δ 8,49 (с, 1H), 5,27 (с, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,23 (с, 1H), 4,03 (д, 1H), 3,90-3,66 (м, 4H), 3,66-3,54 (м, 2H), 3,49-3,37 (м, 2H), 3,14 (к, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,82 (с, 6H), 2,80-2,62 (м, 8H), 2,33 (с, 1H), 2,09-1,98 (м, 1H), 1,95-1,81 (м, 1H), 1,70 (д, 1H), 1,54 (к, 1H), 1,50-1,41 (м, 4H), 1,41-1,23 (м, 13H), 1,20 (д, 3H), 0,91 (д, 3H).



S3-3-I5-1-1

[00366] **(2S,3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-2,4,6,8,10,12,12-гептаметил-3-((4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-3-I5-1-1) (Соединение 80).**

[00367] **S3-1-I5-1** (37,4 мг, 0,0521 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (1 мг, 0,008 ммоль) растворяли в дихлорметане (0,45 мл) и *N, N*-диизопропилэтиламине (0,050 мл, 0,26 ммоль). Раствор охлаждали до 0 °С, добавляли метансульфонилхлорид (0,012 мл, 0,156 ммоль) и реакцию смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 3 ч реакцию смесь гасили добавлением насыщ NaHCO_3 (1 мл) и экстрагировали EtOAc (1 мл x 3). Объединенные экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный материал растворяли в MeOH (1 мл), нагревали при 40°C в течение ночи и концентрировали. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ (колонка Atlantis T3, 5-50% MeCN-вода-0,1% HCO_2H) с получением 14,1 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 691,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*) δ 8,33 (с, 3H), 5,44 (дк, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,10 (д, 1H), 3,90-3,80 (м, 1H), 3,72 (ддд, 1H), 3,55-3,37 (м, 3H), 3,27-3,19 (м, 4H), 3,16 (с, 3H), 3,10-3,02 (м, 1H), 3,02 (с, 3H), 2,95-2,85 (м, 2H), 2,84 (с, 3H), 2,81 (с, 6H), 2,74-2,59 (м, 5H), 2,31-2,21 (м, 1H), 2,07-1,99 (м, 1H), 1,82 (д, 1H), 1,57-1,43 (м, 4H), 1,42-1,33 (м, 13H), 1,31 (д, 3H), 1,06 (д, 3H).

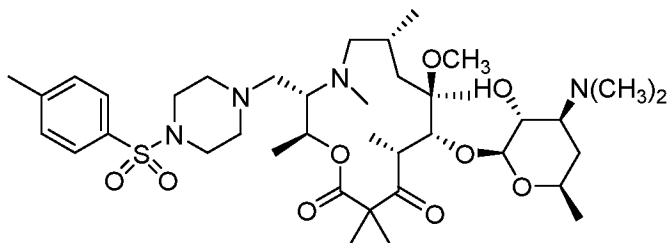


S3-3-I5-1-2

[00368] **4-(((2S,3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-2,4,6,8,10,12,12-гептаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-3-ил)метил)-N,N-диметилпиперазин-1-сульфонамид (S3-3-I5-1-2) (Соединение 142).**

[00369] Получали согласно методам синтеза **S3-3-I5-1-1** из **S3-1-I5-1** и диметилсульфоамилхлорида с получением указанного в заголовке соединения в виде

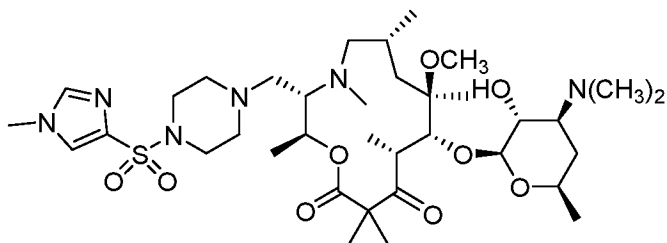
форматной соли. МС (ИЭР+) m/z : 720,24 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d) δ 8,25 (с, 1H), 5,45 (дк, 1H), 4,51 (д, 1H), 4,11 (д, 1H), 3,93-3,85 (м, 1H), 3,79-3,70 (м, 1H), 3,58-3,40 (м, 3H), 3,29-3,23 (м, 3H), 3,19 (с, 3H), 3,12-2,99 (м, 4H), 2,94 (дд, 1H), 2,89 (с, 3H), 2,87-2,81 (м, 9H), 2,68 (к, 1H), 2,64 (с, 6H), 2,63-2,56 (м, 2H), 2,37-2,20 (м, 1H), 2,10-2,02 (м, 1H), 1,84 (д, 1H), 1,61-1,47 (м, 4H), 1,44-1,26 (м, 15H), 1,08 (д, 3H).



S3-3-I5-1-3

[00370] (2S,3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-2,4,6,8,10,12,12-гептаметил-3-((4-тозилпиперазин-1-ил)метил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-3-I5-1-3) (Соединение 139).

[00371] Получали согласно методам синтеза S3-3-I5-1-1 из S3-1-I5-1 и п-толуолсульфонилхлорида с получением указанного в заголовке соединения в виде форматной соли. МС (ИЭР+) m/z : 767,38 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d) δ 8,36 (с, 3H), 7,63 (д, 2H), 7,41 (д, 2H), 5,38 (дт, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,06 (д, 1H), 3,78 (ддд, 1H), 3,74-3,66 (м, 1H), 3,51-3,35 (м, 3H), 3,03 (с, 3H), 2,99 (д, 5H), 2,96 (с, 3H), 2,88-2,82 (м, 2H), 2,80 (с, 6H), 2,71-2,62 (м, 2H), 2,62-2,52 (м, 3H), 2,42 (д, 3H), 2,25-2,14 (м, 1H), 2,04-1,97 (м, 1H), 1,78 (д, 1H), 1,55-1,41 (м, 5H), 1,37-1,24 (м, 16H), 1,00 (д, 3H).

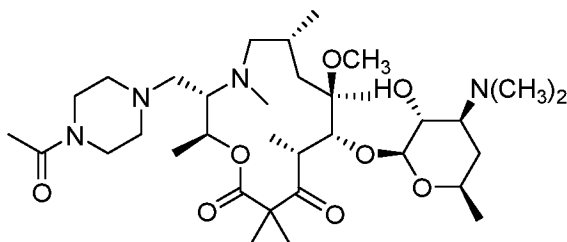


S3-3-I5-1-4

[00372] (2S,3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-2,4,6,8,10,12,12-гептаметил-3-(((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-3-I5-1-4) (Соединение 81).

[00373] Получали согласно методам синтеза S3-3-I5-1-1 из S3-1-I5-1 и 1-метил-1H-имидазол-4-сульфонилхлорида с получением указанного в заголовке соединения в виде форматной соли. МС (ИЭР+) m/z : 757,32 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d) δ 8,35 (с, 3H), 7,76 (д, 1H), 7,71 (д, 1H), 5,39 (дт, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,07 (д, 1H), 3,85-3,78 (м, 1H), 3,77

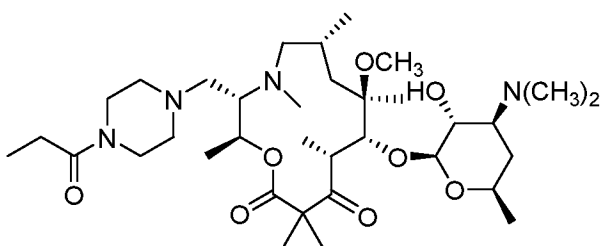
(с, 3H), 3,71 (ддд, 1H), 3,52-3,45 (м, 1H), 3,44-3,35 (м, 2H), 3,19-3,10 (м, 4H), 3,08 (с, 3H), 3,04-2,93 (м, 4H), 2,92-2,82 (м, 2H), 2,80 (с, 6H), 2,70-2,53 (м, 5H), 2,28-2,14 (м, 1H), 2,06-1,98 (м, 1H), 1,79 (д, 1H), 1,59-1,41 (м, 4H), 1,39-1,25 (м, 17H), 1,02 (д, 3H).



S3-4-I5-1-1

[00374] (2S,3S,6R,8R,9R,10R)-3-((4-ацетилпиперазин-1-ил)метил)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-2,4,6,8,10,12,12-гептаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-4-I5-1-1) (Соединение 135).

[00375] S3-1-I5-1 (36,0 мг, 0,0502 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (1 мг, 0,008 ммоль) растворяли в дихлорметане (0,45 мл) и *N, N*-диизопропилэтиламине (0,050 мл, 0,26 ммоль). Раствор охлаждали до 0 °С, добавляли ацетилхлорид (0,0106 мл, 0,150 ммоль) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комн. темп. Через 2 ч реакционную смесь поместили в морозильную камеру в течение ночи. После перемешивания в течение дополнительных 1 ч при комнатной температуре реакцию гасили добавлением насыщ. NaHCO₃ (1 мл) и экстрагировали EtOAc (1 мл x 3). Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный материал растворяли в MeOH (1 мл), нагревали при 40°C в течение ночи и концентрировали. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ (колонка Atlantis Т3, 5-50% MeCN-вода-0,1% HCO₂H) с получением 12,9 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) *m/z*: 655,39 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*) δ 8,35 (с, 3H), 5,43 (дк, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,10 (д, 1H), 3,88 (ддт, 1H), 3,73 (ддд, 1H), 3,65-3,36 (м, 7H), 3,18 (д, 3H), 3,07 (т, 1H), 3,02 (д, 3H), 2,98-2,85 (м, 2H), 2,82 (д, 6H), 2,68-2,53 (м, 4H), 2,53-2,44 (м, 1H), 2,26 (д, 1H), 2,09 (с, 3H), 2,07-2,01 (м, 1H), 1,83 (д, 1H), 1,59-1,43 (м, 4H), 1,42-1,37 (м, 5H), 1,37-1,33 (м, 9H), 1,33-1,27 (м, 3H), 1,07 (д, 3H).

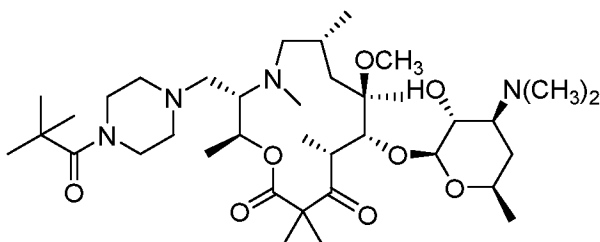


S3-4-I5-1-2

[00376] (2S,3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-

метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-2,4,6,8,10,12,12-гептаметил-3-((4-пропионилпиперазин-1-ил)метил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-4-I5-1-2) (Соединение 133).

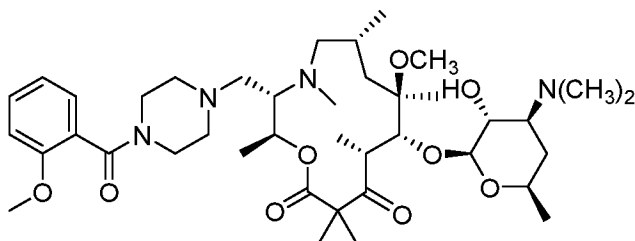
[00377] Получали согласно методам синтеза **S3-4-I5-1-1** из **S3-1-I5-1** и пропионилхлорида с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 669,43 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d) δ 8,43 (с, 3H), 5,44 (дт, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,10 (д, 1H), 3,88 (ддд, 1H), 3,73 (ддд, 1H), 3,65-3,37 (м, 7H), 3,18 (с, 3H), 3,10-2,98 (м, 4H), 2,98-2,84 (м, 2H), 2,82 (с, 6H), 2,59 (дт, 3H), 2,53-2,45 (м, 1H), 2,40 (к, 2H), 2,27 (д, 1H), 2,03 (ддд, 1H), 1,83 (д, 1H), 1,61-1,52 (м, 1H), 1,50 (с, 3H), 1,43-1,33 (м, 14H), 1,33-1,27 (м, 3H), 1,14-1,03 (м, 6H).



S3-4-I5-1-1

[00378] **(2S,3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-2,4,6,8,10,12,12-гептаметил-3-((4-пивалоилпиперазин-1-ил)метил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-4-I5-1-3) (Соединение 114).**

[00379] Получали согласно методам синтеза **S3-4-I5-1-1** из **S3-1-I5-1** и пивалоилхлорида с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 697,33 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d) δ 8,37 (с, 3H), 5,42 (дк, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,10 (д, 1H), 3,93-3,81 (м, 1H), 3,78-3,59 (м, 5H), 3,54-3,46 (м, 1H), 3,46-3,36 (м, 2H), 3,18 (д, 3H), 3,07 (т, 1H), 3,02 (с, 3H), 2,97-2,83 (м, 2H), 2,81 (д, 6H), 2,65-2,55 (м, 3H), 2,55-2,47 (м, 2H), 2,33-2,20 (м, 1H), 2,02 (ддд, 1H), 1,82 (д, 1H), 1,59-1,44 (м, 4H), 1,42-1,33 (м, 13H), 1,31 (д, 3H), 1,26 (д, 9H), 1,10-1,03 (м, 3H).

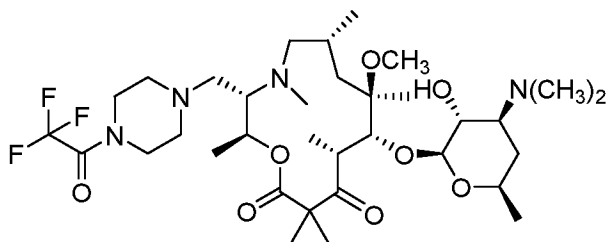


S3-4-I5-1-1

[00380] **(2S,3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-3-((4-(2-метоксибензоил)пиперазин-1-ил)метил)-2,4,6,8,10,12,12-гептаметил-1-окса-4-**

азациклотридекан-11,13-дион (S3-4-I5-1-4) (Соединение 84).

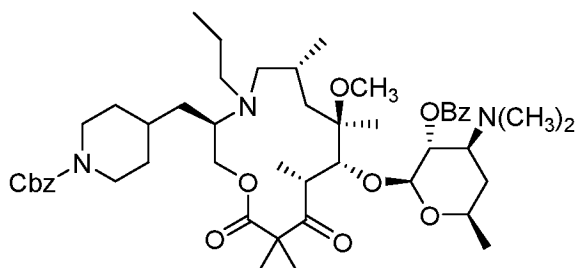
[00381] Получали согласно методам синтеза S3-4-I5-1-1 из S3-1-I5-1 и 2-метоксибензоилхлорида с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 747,35 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d) δ 8,36 (с, 3H), 7,36 (т, 1H), 7,03 (ддд, 1H), 6,97-6,89 (м, 2H), 5,43 (дд, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,09 (д, 1H), 3,92-3,83 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,79-3,68 (м, 3H), 3,55-3,35 (м, 5H), 3,17 (с, 3H), 3,10-2,98 (м, 4H), 2,96-2,85 (м, 2H), 2,81 (с, 7H), 2,74-2,40 (м, 5H), 2,26 (д, 1H), 2,06-2,00 (м, 1H), 1,82 (д, 1H), 1,49 (д, 4H), 1,42-1,33 (м, 12H), 1,30 (д, 3H), 1,06 (д, 3H).

**S3-4-I5-1-5**

[00382] (2S,3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-2,4,6,8,10,12,12-гептаметил-3-((4-(2,2,2-трифторацетил)пиперазин-1-ил)метил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-4-I5-1-5) (Соединение 109).

[00383] Получали согласно методам синтеза S3-4-I5-1-1 из S3-1-I5-1 и трифторуксусного ангидрида с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 709,27 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d) δ 8,49 (с, 3H), 5,46 (с, 1H), 4,51 (д, 1H), 4,12 (д, 1H), 3,89 (с, 1H), 3,80-3,65 (м, 5H), 3,53 (дд, 1H), 3,49-3,34 (м, 2H), 3,19 (с, 3H), 3,04 (с, 4H), 2,93 (дд, 2H), 2,80 (с, 6H), 2,74-2,58 (м, 5H), 2,28 (с, 1H), 2,06-1,99 (м, 1H), 1,85 (д, 1H), 1,52 (с, 4H), 1,45-1,35 (м, 13H), 1,33 (д, 3H), 1,09 (д, 3H).

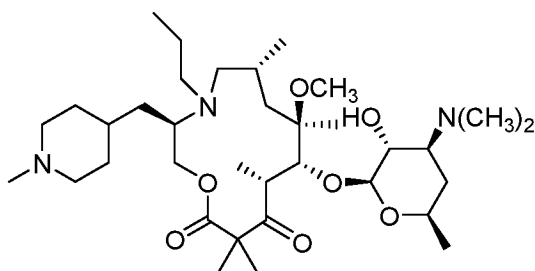
[00384] Следующие примеры получали согласно методам Схемы 3, замещая соответствующее промежуточное соединение из Таблицы 1.

**S3-1-I7-3**

[00385] Бензил-4-(((3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-3-(бензилокси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-11,13-диоксо-4-пропил-1-окса-4-азациклотридекан-3-

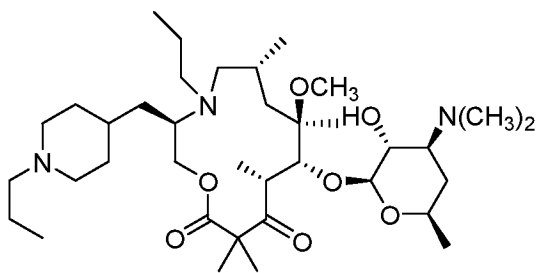
ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (S3-1-I7-3).

[00386] Высушенную в сушильном шкафу колбу вакуумировали и снова наполняли азотом (2 раза) перед охлаждением до комнатной температуры. **S2-1-I7-3** (196 мг, 0,226 ммоль, полученный как описано на Схеме 1 из **I7** и пропиональдегида) в этаноле (4 мл) добавляли в колбу, которую затем вакуумировали и снова заполняли азотом (2 раза). В колбу добавляли 10% Pd/C (50% влажность, 40 мг, 0,0187 ммоль), реакционную смесь вакуумировали и снова заполняли азотом (2 раза), затем вакуумировали и снова заполняли водородом (4 раза). Реакционную смесь перемешивали под давлением баллонного водорода в течение 1,5 ч. Реакционную смесь вакуумировали и снова заполняли азотом (4 раза). Добавляли Celite®, и реакционную смесь перемешивали в течение примерно 10 мин и фильтровали через Celite®. Влажный слой промывали EtOH (5 мл x 2), и объединенные органические слои концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (166,4 мг, 100%), которое использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР+) m/z : 730,26 $[M+H]^+$, формиатная соль, ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d) δ 8,48 (с, 3H), 4,46 (дд, 1H), 4,34-4,06 (м, 2H), 3,80-3,67 (м, 1H), 3,55-3,34 (м, 5H), 3,25-3,05 (м, 2H), 3,04-2,86 (м, 6H), 2,86-2,74 (м, 10H), 2,18-1,90 (м, 4H), 1,85-1,57 (м, 7H), 1,57-1,46 (м, 6H), 1,43-1,23 (м, 13H), 1,09-0,90 (м, 6H).

**S3-2-I7-3-1**

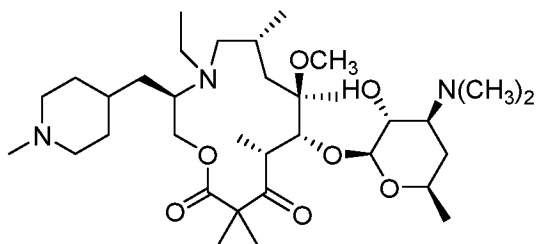
[00387] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-3-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-4-пропил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I7-3-1) (Соединение 95).**

[00388] Получали согласно методам синтеза **S3-2-I4-1-2** из **S3-1-I7-3** и формальдегида с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 640,33 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d) δ 8,48 (с, 3H), 4,46 (дд, 1H), 4,34-4,06 (м, 2H), 3,80-3,67 (м, 1H), 3,55-3,34 (м, 5H), 3,25-3,05 (м, 2H), 3,04-2,86 (м, 6H), 2,86-2,74 (м, 10H), 2,18-1,90 (м, 4H), 1,85-1,57 (м, 7H), 1,57-1,46 (м, 6H), 1,43-1,23 (м, 13H), 1,09-0,90 (м, 6H).

**S3-2-I7-3-2**

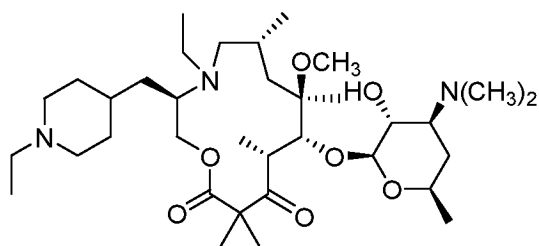
[00389] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-4-пропил-3-((1-пропилпиперидин-4-ил)метил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I7-3-2) (Соединение 96).**

[00390] Получали согласно методам синтеза **S3-2-I4-1-2** из **S3-1-I7-3** и пропиональдегида с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 668,38 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d) δ 8,51 (с, 3H), 4,46 (д, 1H), 4,26-3,96 (м, 2H), 3,79-3,66 (м, 1H), 3,62-3,49 (м, 3H), 3,49-3,34 (м, 3H), 3,05-2,96 (м, 3H), 2,96-2,83 (м, 5H), 2,83-2,73 (м, 7H), 2,15-1,91 (м, 4H), 1,82-1,70 (м, 3H), 1,70-1,43 (м, 11H), 1,41-1,22 (м, 13H), 1,07-0,83 (м, 9H).

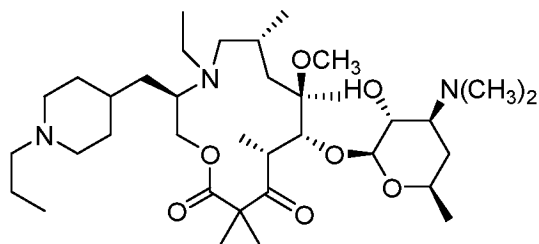
**S3-2-I7-2-1**

[00391] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-4-этил-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-3-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I7-2-1) (Соединение 98).**

[00392] Получали согласно методам синтеза **S3-2-I4-1-2** из **S3-1-I7-2** и формальдегида с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 209,5 $[M+3H]^3+$, 313,8 $[M+2H]^2+$, 626,5 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d) δ 8,50 (с, 2H), 4,41 (д, 1H), 4,14 (с, 1H), 3,68 (м, 1H), 3,46-3,25 (м, 5H), 2,95-2,80 (м, 5H), 2,75 (д, 6H), 2,07-1,94 (м, 3H), 1,89 (д, 1H), 1,52 (с, 1H), 1,44 (д, 3H), 1,30 (м, 12H), 1,21 (с, 2H), 1,00-0,93 (м, 2H).

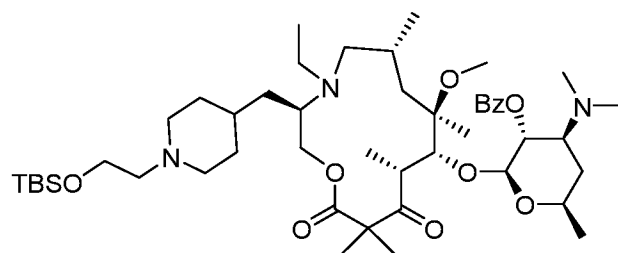
**S3-2-I7-2-2**

[00393] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-4-этил-3-((1-этилпиперидин-4-ил)метил)-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I7-2-2) (Соединение 118).** Получали согласно методам синтеза **S3-2-I4-1-2** из **S3-1-I7-2** и ацетальдегида с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 640,35 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d) δ 8,54 (с, 3H), 4,46 (д, 1H), 4,37-3,97 (м, 2H), 3,79-3,65 (м, 1H), 3,64-3,40 (м, 5H), 3,40-3,33 (м, 1H), 3,16-3,03 (м, 3H), 3,03-2,81 (м, 6H), 2,81-2,70 (м, 8H), 2,16-1,84 (м, 5H), 1,57-1,41 (м, 8H), 1,41-1,08 (м, 20H), 1,08-0,81 (м, 4H).

**S3-2-I7-2-3**

[00394] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-4-этил-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-3-((1-пропилпиперидин-4-ил)метил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I7-2-3) (Соединение 102).**

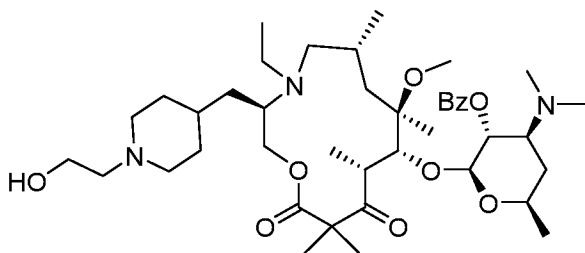
[00395] Получали согласно методам синтеза **S3-2-I4-1-2** из **S3-1-I7-2** и пропиональдегида с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 654,30 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d) δ 8,51 (с, 2H), 4,46 (д, 1H), 4,36-3,90 (м, 2H), 3,78-3,65 (м, 1H), 3,62-3,39 (м, 5H), 3,39-3,33 (м, 1H), 3,07-2,82 (м, 8H), 2,82-2,67 (м, 8H), 2,14-1,87 (м, 4H), 1,82-1,60 (м, 5H), 1,60-1,41 (м, 8H), 1,41-1,24 (м, 14H), 1,24-1,07 (м, 3H), 1,07-0,81 (м, 6H).



[00396]

(2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-2-(((3*R*,6*R*,8*R*,9*R*,10*R*)-3-((1-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-4-ил)метил)-4-этил-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2*H*-пиран-3-илбензоат.

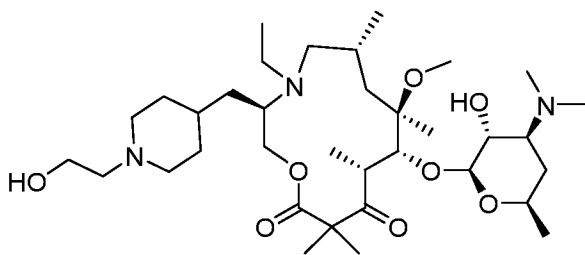
[00397] **S3-1-I7-2** (90 мг, 0,13 ммоль) растворяли в сухом метиленхлориде (2 мл). Добавляли уксусную кислоту (0,021 мл, 0,38 ммоль) и 2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)ацетальдегид (0,036 мл, 0,19 ммоль). Затем к реакционной смеси одной порцией добавляли NaBH(OAc)₃ (53 мг, 0,25 ммоль). Реакционной смеси давали перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего ЖХ/МС показала полное превращение. Реакционную смесь гасили, добавляя насыщенный водный NaHCO₃ (5 мл), и водный слой экстрагировали метиленхлоридом (3×10 мл). Объединенные экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на 4 г силикагеля (элюирование 0-10% MeOH- дихлорметан+0,5% 30% водн. NH₄OH) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (60 мг, 55%). МС (ИЭР+) *m/z*: 292,2 [M+3H]³⁺, 437,8 [M+2H]²⁺, 874,6 [M+H]⁺.



[00398] **(2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(Диметиламино)-2-(((3*R*,6*R*,8*R*,9*R*,10*R*)-4-этил-3-((1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)метил)-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-6-метилтетрагидро-2*H*-пиран-3-илбензоат.**

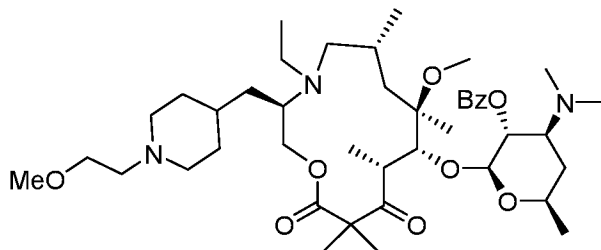
[00399]

(2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-2-(((3*R*,6*R*,8*R*,9*R*,10*R*)-3-((1-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиперидин-4-ил)метил)-4-этил-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2*H*-пиран-3-илбензоат (60 мг, 0,067 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (2 мл) и TBAF (1*M* в ТГФ, 0,20 мл, 0,020 ммоль) добавляли при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч и концентрировали. Остаток очищали на 4 г силикагеля (элюирование 0-20% MeOH-дихлорметана+0,5% 30% водн. NH₄OH) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (46 мг, 88%). МС (ИЭР+) *m/z*: 254,2 [M+3H]³⁺, 380,8 [M+2H]²⁺, 760,5 [M+H]⁺.

**S3-2-I7-2-4**

[00400] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(Диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-4-этил-3-((1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)метил)-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I7-2-4) (Соединение 169).**

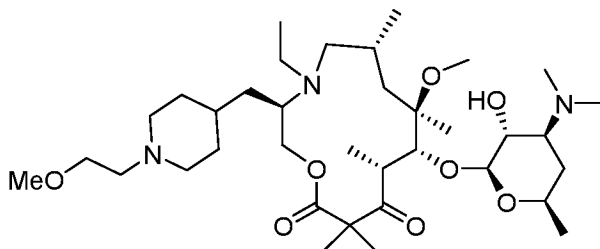
[00401] Получали метанолизом (2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-2-(((3R,6R,8R,9R,10R)-4-этил-3-((1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)метил)-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоата согласно методам **S3-2-I4-1-2**. МС (ИЭР⁺) *m/z*: 219,5 [M+3H]³⁺, 328,8 [M+2H]²⁺, 656,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,53 (с, 2H), 4,45 (д, 1H), 3,84 (т, 2H), 3,71 (ддд, 1H), 3,53-3,40 (м, 4H), 3,40-3,27 (м, 6H), 3,13 (д, 1H), 3,08 (с, 2H), 2,99-2,90 (м, 3H), 2,84 (с, 1H), 2,77 (с, 7H), 2,08-1,96 (м, 3H), 1,92 (д, 1H), 1,59 (с, 1H), 1,47 (дд, 5H), 1,39-1,27 (м, 12H), 0,97 (с, 2H).



[00402] **(2S,3R,4S,6R)-4-(Диметиламино)-2-(((3R,6R,8R,9R,10R)-4-этил-8-метокси-3-((1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)метил)-6,8,10,12,12-пентаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоат.**

[00403] 8 мл сосуд с раствором (2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-2-(((3R,6R,8R,9R,10R)-4-этил-3-((1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)метил)-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоата (26 мг, 0,035 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (2 мл) предварительно охлаждали при -60 °С. По каплям добавляли KHMDS (0,10 мл, 0,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -60 °С в течение 20 мин. Затем добавляли Me₂SO₄ (16 мкл, 0,17 ммоль). Реакционной смеси давали нагреваться до -15 °С. ЖХ-МС показала полное превращение. Реакционную смесь гасили, добавляя триэтиламин (1 мл), и

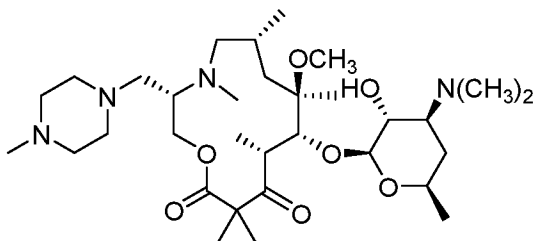
полученную смесь разбавляли дихлорметаном и насыщенным NaHCO_3 . Водный слой экстрагировали дихлорметаном, и объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на 4 г силикагеля (элюирование 0-10% MeOH -дихлорметана+0,5% 30% водн. NH_4OH) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (22 мг, 82%). МС (ИЭР+) m/z : 258,8 $[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$, 387,8 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$, 774,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



S3-2-I7-2-5

[00404] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(Диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-4-этил-8-метокси-3-((1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)метил)-6,8,10,12,12-пентаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I7-2-5).**

[00405] Получали метанолизом (2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-2-(((3R,6R,8R,9R,10R)-4-этил-8-метокси-3-((1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)метил)-6,8,10,12,12-пентаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоата согласно методам S3-2-I4-1-2. МС (ИЭР+) m/z : 224,2 $[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$, 335,8 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$, 670,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,53 (с, 2H), 4,45 (д, 1H), 4,14 (с, 1H), 3,69 (дт, 3H), 3,54-3,44 (м, 2H), 3,44-3,27 (м, 10H), 3,19 (д, 1H), 3,13 (с, 2H), 2,94 (с, 2H), 2,78 (д, 8H), 2,06-1,96 (м, 2H), 1,89 (д, 1H), 1,54 (с, 4H), 1,51-1,40 (м, 3H), 1,39-1,27 (м, 12H), 1,25-1,18 (м, 2H), 0,98 (с, 2H).

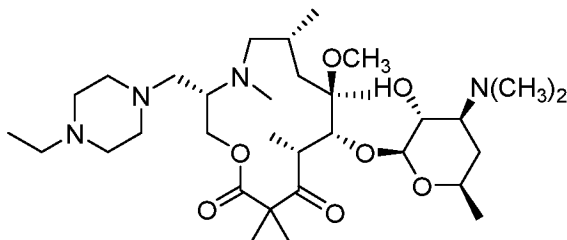


S3-2-I8-1-1

[00406] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(Диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I8-1-1) (Соединение 154).**

[00407] Получали согласно методам синтеза S3-2-I4-1-2 из S3-2-I8-1 и

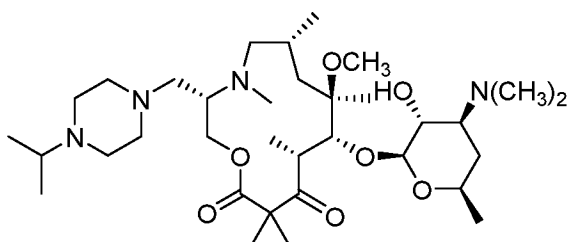
формальдегида с получением 7,33 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. (ИЭР+) m/z : 205,04 $[M+3H]^3+$, 307,01 $[M+2H]^2+$, 613,01 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,53 (с, 2H), 4,58 (д, 1H), 4,45 (д, 1H), 4,34 (т, 1H), 4,26 (д, 1H), 3,90 (д, 1H), 3,77-3,67 (м, 1H), 3,54-3,33 (м, 3H), 3,19 (с, 1H), 3,02 (с, 3H), 2,82 (с, 3H), 2,76 (с, 9H), 2,73-2,54 (м, 7H), 2,45 (с, 3H), 2,18 (с, 1H), 2,04-1,95 (м, 1H), 1,57 (с, 3H), 1,53-1,43 (м, 1H), 1,39 (д, 6H), 1,33 (дд, 6H), 1,04 (д, 3H).



S3-2-I8-1-2

[00408] **(3*S*,6*R*,8*R*,9*R*,10*R*)-9-(((2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)-3-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I8-1-2) (Соединение 155).**

[00409] Получали согласно методам синтеза S3-2-I4-1-2 из S3-2-I8-1 и ацетальдегида с получением 6,82 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. (ИЭР+) m/z : 209,72 $[M+3H]^3+$, 313,98 $[M+2H]^2+$, 627,02 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,53 (с, 2H), 4,58 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,34 (т, 1H), 4,25 (д, 1H), 3,83 (с, 1H), 3,77-3,68 (м, 1H), 3,54-3,36 (м, 2H), 3,14 (с, 1H), 3,02 (с, 3H), 2,92-2,78 (м, 6H), 2,76 (с, 8H), 2,74-2,64 (м, 5H), 2,60 (дд, 2H), 2,17 (с, 1H), 2,06-1,97 (м, 1H), 1,70 (с, 2H), 1,55 (с, 3H), 1,54-1,44 (м, 1H), 1,39 (д, 6H), 1,33 (дд, 6H), 1,20 (т, 3H), 1,03 (д, 3H).

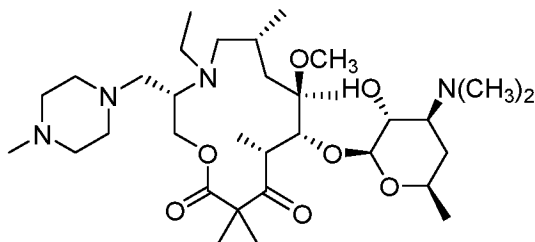


S3-2-I8-1-3

[00410] **(3*S*,6*R*,8*R*,9*R*,10*R*)-9-(((2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)-3-((4-изопропилпиперазин-1-ил)метил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I8-1-3) (Соединение 156).**

[00411] Получали согласно методам синтеза S3-2-I4-1-2 из S3-2-I8-1 и ацетона с получением 11,7 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. (ИЭР+) m/z : 214,41 $[M+3H]^3+$, 321,01 $[M+2H]^2+$, 641,09 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ

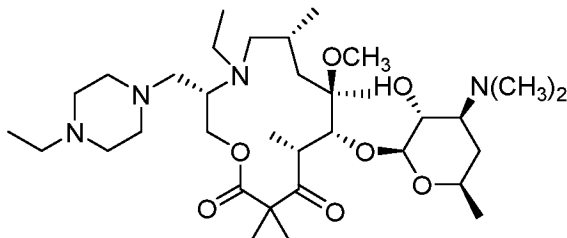
8,59 (с, 2H), 4,64 (д, 1H), 4,51 (д, 1H), 4,39 (т, 1H), 4,29 (д, 1H), 3,85 (с, 1H), 3,82-3,73 (м, 1H), 3,58-3,43 (м, 2H), 3,27-3,12 (м, 2H), 3,05 (с, 7H), 2,82 (с, 14H), 2,66 (дд, 2H), 2,20 (с, 1H), 2,11-2,00 (м, 1H), 1,75 (с, 2H), 1,59 (с, 3H), 1,58-1,48 (м, 1H), 1,44 (с, 6H), 1,38 (дд, 6H), 1,30 (д, 6H), 1,08 (д, 3H).



S3-2-I8-2-1

[00412] (3*S*,6*R*,8*R*,9*R*,10*R*)-9-(((2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)-4-этил-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I8-2-1) (Соединение 157).

[00413] Получали согласно методам синтеза S3-2-I4-1-2 из S3-2-I8-2 и формальдегида с получением 7,63 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. (ИЭР⁺) *m/z*: 209,74 [M+3H]³⁺, 314,01 [M+2H]²⁺, 627,11 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,49 (с, 2H), 4,69 (с, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,29 (с, 1H), 4,15 (д, 1H), 3,79-3,66 (м, 1H), 3,54 (с, 2H), 3,49-3,33 (м, 2H), 3,25-3,00 (м, 3H), 2,95 (с, 6H), 2,81 (с, 8H), 2,61 (с, 7H), 2,10-1,97 (м, 2H), 1,88 (с, 1H), 1,61-1,47 (с, 4H), 1,41-1,29 (м, 12H), 1,24 (т, 3H), 0,99 (д, 3H).

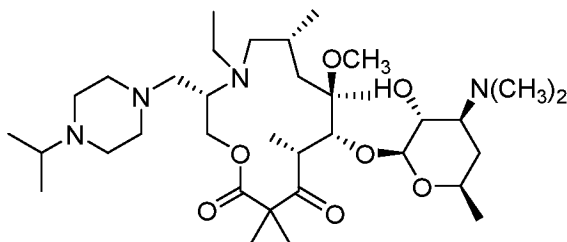


S3-2-I8-2-2

[00414] (3*S*,6*R*,8*R*,9*R*,10*R*)-9-(((2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(Диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)-4-этил-3-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I8-2-2) (Соединение 158).

[00415] Получали согласно методам синтеза S3-2-I4-1-2 из S3-2-I8-2 и ацетальдегида с получением 6,83 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. (ИЭР⁺) *m/z*: 214,41 [M+3H]³⁺, 321,03 [M+2H]²⁺, 641,14 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,52 (с, 2H), 4,54 (с, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,19 (с, 1H), 4,09 (д, 1H), 3,78-3,65 (м, 1H), 3,59 (с, 1H), 3,44 (дд, 2H), 3,35 (дд, 1H), 2,90 (с, 8H), 2,83 (д, 3H), 2,78 (с, 9H), 2,60 (с, 4H), 2,00 (ддд, 2H), 1,91 (с, 1H), 1,53 (д, 3H), 1,48 (дд, 1H), 1,36 (с, 4H), 1,32 (д, 9H), 1,23 (т, 4H), 1,19-1,13 (м,

2H), 0,94 (д, 3H).

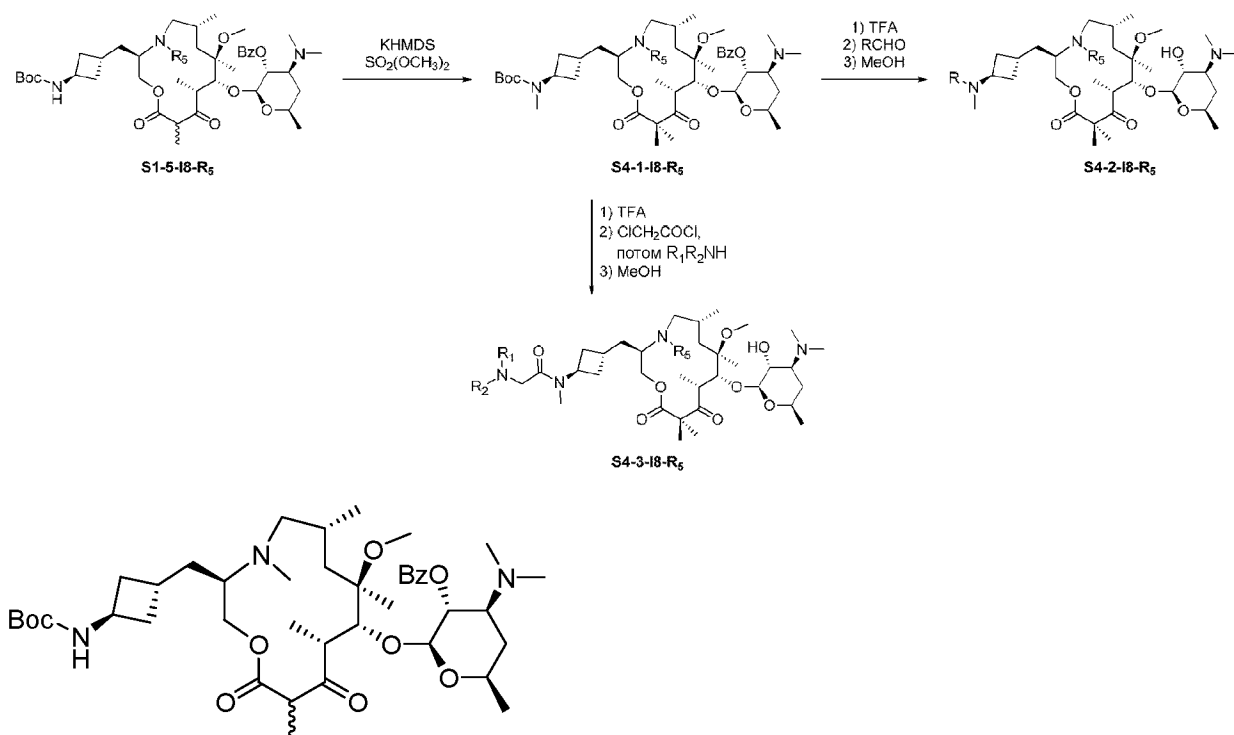


S3-2-I8-2-3

[00416] **(3*S*,6*R*,8*R*,9*R*,10*R*)-9-(((2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(Диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)-3-((4-изопропилпиперазин-1-ил)метил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I8-2-3) (Соединение 159).**

[00417] Получали согласно методам синтеза **S3-2-I4-1-2** из **S3-2-I8-2** и ацетона с получением 6,11 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. (ИЭР+) *m/z*: 219,05 [M+3H]³⁺, 328,02 [M+2H]²⁺, 655,08 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,52 (с, 2H), 4,53 (с, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,18 (с, 1H), 4,08 (д, 1H), 3,76-3,66 (м, 1H), 3,61 (с, 1H), 3,44 (дд, 1H), 3,35 (дд, 1H), 3,25 (д, 1H), 3,07 (с, 4H), 2,89 (с, 6H), 2,78 (с, 7H), 2,71-2,52 (м, 4H), 2,01 (дд, 2H), 1,88 (с, 1H), 1,52 (с, 3H), 1,51-1,44 (м, 1H), 1,36 (с, 3H), 1,34-1,22 (м, 15H), 1,18 (д, 3H), 0,93 (д, 3H).

Схема 4.

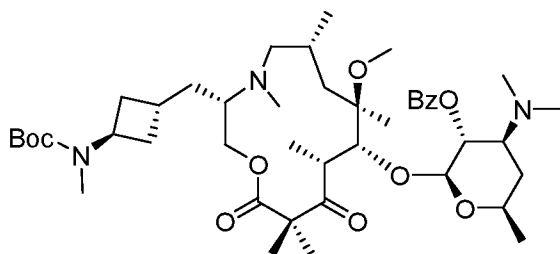


S1-5-I8-1

[00418] **(2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-2-(((3*R*,6*R*,8*R*,9*R*,10*R*)-3-(((1*r*,3*S*)-3-((мр-м-**

Бутоксикарбонил)амино)циклобутил)метил)-8-метокси-4,6,8,10,12-пентаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоат (S1-5-I8-1).

[00419] Получали согласно методам синтеза **S1-5-I1-1**, замещая **I8**, с получением 218 мг указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР+) m/z : 387,72 $[M+2H]^{2+}$, 774,25 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,10-7,90 (м, 2H), 7,56 (т, 1H), 7,44 (т, 2H), 5,04 (дд, 1H), 4,76-4,61 (м, 1H), 4,55 (д, 1H), 4,35 (с, 1H), 4,23-4,09 (м, 1H), 4,06 (д, 1H), 3,72 (т, 1H), 3,62-3,44 (м, 2H), 3,44-3,19 (м, 1H), 2,91 (д, 1H), 2,87-2,78 (м, 1H), 2,77 (с, 2H), 2,70-2,58 (м, 1H), 2,46 (д, 1H), 2,37-2,29 (м, 1H), 2,26 (с, 4H), 2,16 (с, 2H), 2,09 (с, 1H), 2,07-1,86 (м, 5H), 1,80 (т, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,34-1,30 (м, 1H), 1,27 (д, 3H), 1,22 (с, 3H), 1,18 (д, 3H), 0,99 (дд, 4H), 0,83 (дд, 3H).

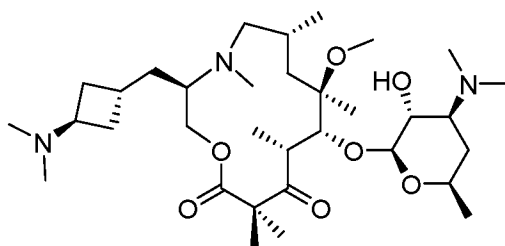


S4-1-I8-1

[00420] **(2S,3R,4S,6R)-2-(((3R,6R,8R,9R,10R)-3-(((1r,3S)-3-((трет-Бутоксикарбонил)(метил)амино)циклобутил)метил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоат (S4-1-I8-1).**

[00421] **S1-5-I8-1** (212 мг, 0,273 ммоль) растворяли в 1,2-диметоксиэтаноле (2,72 мл), и реакционную смесь охлаждали до $-78^\circ C$ в бане сухой лед/ацетон. Добавляли бис(триметилсилил)амид калия (1,0 М раствор в ТГФ; 0,818 мл, 0,818 ммоль). Через 5 мин добавляли диметилсульфат (0,128 мл, 1,36 ммоль). Сухой лед удаляли из ацетоновой бани и реакционной смеси давали медленно нагреться до $-10^\circ C$ в течение 50 минут. Добавляли триэтиламин (0,378 мл, 2,27 ммоль), и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 30 минут. Реакцию гасили добавлением NH_4Cl (насыщ., водн. раствор) и разбавляли EtOAc. Слой EtOAc промывали водой (2 раза) и солевым раствором (1 раз), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на 12 г силикагеля (элюирование градиентом 0-12% MeOH-дихлорметана-0,5% NH_4OH) с получением 120 мг указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР+) m/z : 401,77 $[M+2H]^{2+}$, 802,19 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,08-7,97 (м, 2H), 7,59-7,49 (м, 1H), 7,43 (т, 2H), 5,03 (дд, 1H), 4,60 (д, 2H), 4,04-3,86 (м, 3H), 3,58 (дд, 1H), 3,51-3,36 (м, 1H), 2,82 (д, 7H), 2,50-2,39 (м, 1H), 2,25 (с, 7H), 2,21 (с, 3H), 2,05-1,96 (с, 1H), 1,95-1,79 (м, 4H), 1,80-1,57

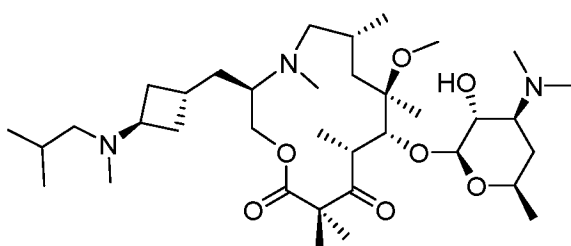
(м, 3H), 1,43 (с, 9H), 1,38 (с, 4H), 1,31 (с, 3H), 1,27 (д, 4H), 1,22 (с, 3H), 1,04 (д, 3H), 0,94 (дд, 1H), 0,83 (д, 4H).



S4-2-I8-1-1

[00422] (3*R*,6*R*,8*R*,9*R*,10*R*)-9-(((2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(Диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)-3-(((1*r*,3*S*)-3-(диметиламино)циклобутил)метил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S4-2-I8-1-1) (Соединение 111).

[00423] Раствор S4-1-I8-1 (120 мг, 0,149 ммоль) в дихлорметане (1 мл) и трифторуксусной кислоты (0,25 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали. Остаток суспендировали в этилацетате и промывали насыщ. водн. NaHCO₃ (2 раза), промытый раствор сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный вторичный амин (25 мг, 0,0356 ммоль) растворяли в дихлорметан (1 мл), Na(OAc)₃BH (15 мг, 0,0712 ммоль), а затем добавляли формальдегид (37% масс. водный раствор, 0,0238 мл, 0,356 ммоль). Через 15 мин реакционную смесь гасили насыщ. водн. NaHCO₃ и экстрагировали дихлорметаном (3 раза). Объединенные экстракты концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в метаноле (1,5 мл), и реакционную смесь нагревали до внешней температуры 45°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли в вакууме, и остаток очищали с помощью ВЭЖХ (колонка Atlantis T3, 2-40% MeCN-вода-0,1% HCO₂H) с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли (15,8 мг, 0,0236 ммоль, 61%). МС (ИЭР+) *m/z*: 204,79 [M+3H]³⁺, 306,59 [M+2H]²⁺, 612,21 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,55 (с, 2H), 4,69 (с, 1H), 4,42 (д, 1H), 4,36-4,01 (м, 2H), 3,68 (ддд, 2H), 3,36 (дд, 1H), 3,24-2,69 (м, 9H), 2,60 (с, 7H), 2,40-2,14 (м, 10H), 1,94 (дд, 4H), 1,88-1,69 (м, 1H), 1,52 (с, 3H), 1,47-1,25 (м, 13H), 1,03 (с, 3H).

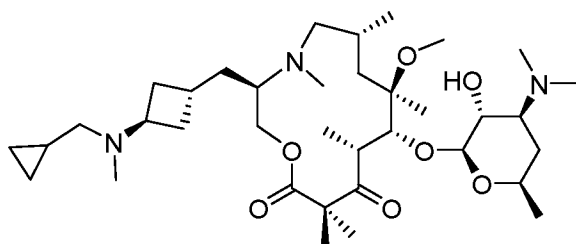


S4-2-I8-1-2

[00424] (3*R*,6*R*,8*R*,9*R*,10*R*)-9-(((2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-

метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(((1R,3S)-3-(изобутил(метил)амино)циклобутил)метил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S4-2-I8-1-2) (Соединение 134).

[00425] Получали согласно методам синтеза **S4-2-I8-1-1**, замещая изобутиральдегид с получением 11,09 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 218,78 $[M+3H]^3+$, 327,61 $[M+2H]^2+$, 654,31 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,54 (с, 2,5H), 4,66 (с, 1H), 4,44 (д, 1H), 4,33-4,12 (м, 2H), 3,72 (ддд, 1H), 3,66 (с, 0,5H), 3,53 (с, 1H), 3,47-3,34 (м, 2H), 3,34-3,26 (м, 1H), 3,04 (с, 5H), 2,84 (с, 3H), 2,76 (с, 6H), 2,58-2,30 (м, 8H), 2,29-1,94 (м, 6H), 1,87-1,57 (м, 3H), 1,56-1,44 (м, 4H), 1,40 (д, 6H), 1,33 (дд, 6H), 1,05 (д, 3H), 1,01 (д, 6H).

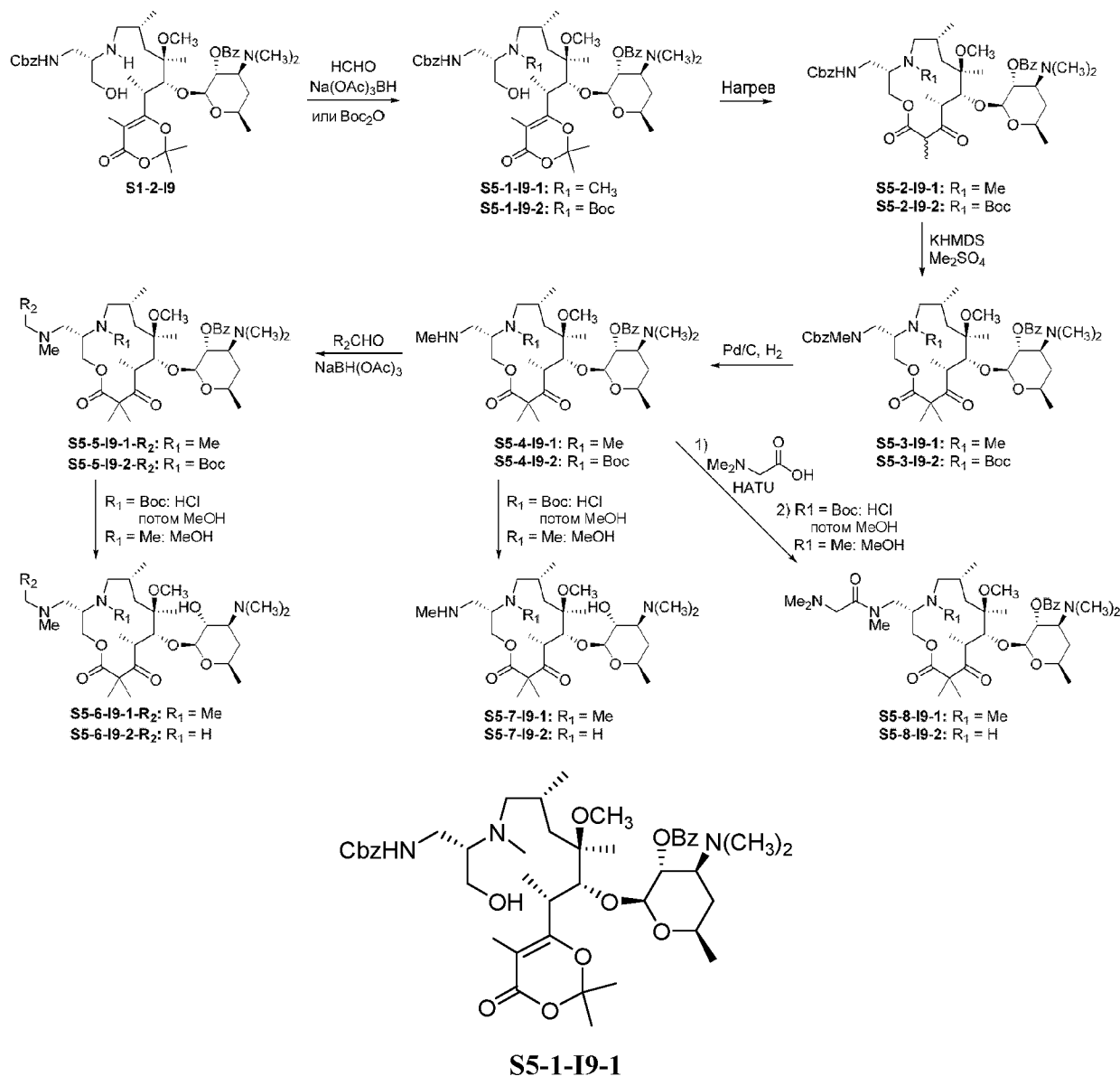


S4-2-I8-1-3

[00426] **(3R,6R,8R,9R,10R)-3-(((1R,3S)-3-((циклопропилметил)(метил)амино)циклобутил)метил)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S4-2-I8-1-3) (Соединение 138).**

[00427] Получали согласно методам синтеза **S4-2-I8-1-1**, замещая циклопропанкарбосальдегид с получением 16,73 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 218,12 $[M+3H]^3+$, 326,61 $[M+2H]^2+$, 652,27 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,55 (с, 2,6H), 4,65 (с, 1H), 4,44 (д, 1H), 4,32-4,13 (м, 2H), 3,78-3,67 (м, 2H), 3,60 (с, 0,4H), 3,48-3,34 (м, 2H), 3,35-3,25 (м, 1H), 3,04 (с, 4H), 2,90-2,77 (м, 4H), 2,76 (с, 7H), 2,69 (с, 3H), 2,59-2,34 (м, 3H), 2,27-1,95 (м, 5H), 1,87-1,58 (м, 3H), 1,56-1,44 (м, 4H), 1,39 (д, 6H), 1,33 (дд, 6H), 1,15-0,96 (м, 4H), 0,76-0,68 (м, 2H), 0,42-0,28 (м, 2H).

Схема 5.



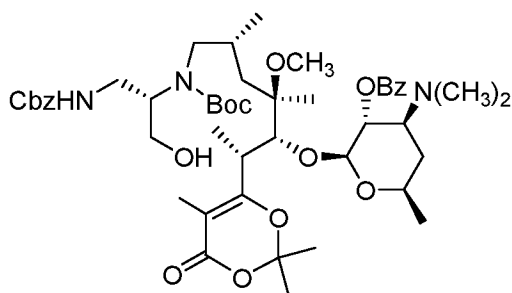
[00428]

(2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((S)-1-

(((бензилокси)карбонил)амино)-3-гидроксипропан-2-ил)(метил)амино)-4-метокси-4,6-диметил-2-(2,2,5-триметил-4-оксо-4H-1,3-диоксин-6-ил)гептан-3-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоат (S5-1-I9-1).

[00429] **S1-2-I9** (380 мг, 0,48 ммоль) растворяли в сухом метиленхлориде (5 мл) и добавляли формальдегид (0,38 мл, 4,8 ммоль). Затем к реакционной смеси одной порцией добавляли NaBH(OAc)_3 (201 мг, 0,96 ммоль). Реакционной смеси давали перемешиваться при комнатной температуре в течение 10 мин, и ЖХ/МС показала полное превращение. Реакцию гасили добавлением насыщенного NaHCO_3 (5 мл), и водный слой экстрагировали метиленхлоридом трижды (10 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очищали на 24 г силикагеля (элюирование 0-10% MeOH -дихлорметана+0,5% 30% водн. NH_4OH) с получением указанного в заголовке

соединения в виде белого твердого вещества (310 мг, 80%). МС (ИЭР+) m/z : 406,8 $[M+2H]^{2+}$, 812,5 $[M+H]^+$.

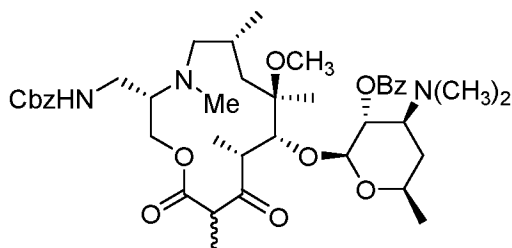
**S5-1-I9-2**

[00430]

(2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((S)-1-

(((Бензилокси)карбонил)амино)-3-гидроксипропан-2-ил)(трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метокси-4,6-диметил-2-(2,2,5-триметил-4-оксо-4H-1,3-диоксин-6-ил)гептан-3-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоат (S5-1-I9-2).

[00431] В 40 мл сосуд с **S1-2-I9** (410 мг, 0,51 ммоль) в дихлорметане (5 мл) давал желтый раствор, который перемешивали при комн. темп. Одной порцией добавляли Woc_2O (0,12 мл, 0,51 ммоль) и давали перемешиваться в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и выливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 . Водную фазу экстрагировали дихлорметаном, и объединенные органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на 24 г силикагеля (элюирование 0-6% MeOH -дихлорметана) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (360 мг, 78%). МС (ИЭР+) m/z 898,5 $[M+H]^+$.

**S5-2-I9-1**

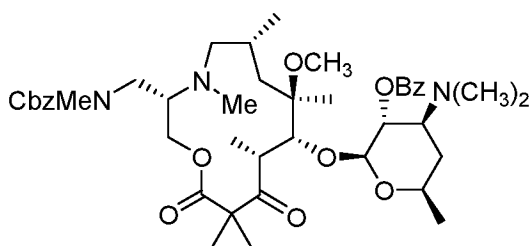
[00432]

(2S,3R,4S,6R)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-3-

(((бензилокси)карбонил)амино)метил)-8-метокси-4,6,8,10,12-пентаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоат (S5-2-I9-1). S5-1-I9-1 (310 мг, 0,38 ммоль) дважды концентрировали из толуола в 250 мл колбе.

[00433] Колбу снабжали обратным холодильником, и конденсатор сушили пламенем в вакууме, давали остыть и снова заполняли азотом. Хлорбензол (95 мл) добавляли через канюлю, колбу помещали в мягкий вакуум и обрабатывали ультразвуком в течение 2 минут,

затем снова заполняли азотом. Процедуру дегазации повторяли, затем смесь нагревали при температуре ванны 155 °С в течение 16 часов, а затем при температуре ванны 165 °С в течение 4 часов. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали на 24 г силикагеля (элюирование 0-10% MeOH-дихлорметана+0,5% 30% водн. NH₄OH) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (242 мг, 82%). МС (ИЭР+) m/z : 377,7 [M+2H]²⁺, 754,4 [M+H]⁺.

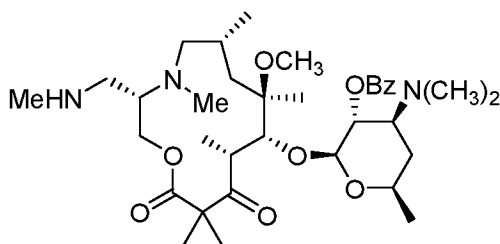
**S5-3-I9-1**

[00434]

(2S,3R,4S,6R)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-3-

(((Бензилокси)карбонил)(метил)амино)метил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоат (S5-3-I9-1).

[00435] Раствор в 20 мл сосуда с **S5-2-I9-1** (242 мг, 0,32 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (5 мл) предварительно охлаждали при -60 °С. По каплям добавляли KHMDS (0,96 мл, 0,96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -60 °С в течение 20 мин. Затем добавляли Me₂SO₄ (150 мкл, 1,59 ммоль). Реакционной смеси давали нагреваться до -15 °С. ЖХ-МС показала полное превращение. Реакционную смесь гасили, добавляя триэтиламин (1 мл), и полученную смесь разбавляли дихлорметаном и насыщенным NaHCO₃. Водный слой экстрагировали дихлорметаном, и объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на 4 г силикагеля (элюирование 0-10% MeOH-дихлорметана+0,5% 30% водн. NH₄OH) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (220 мг, 88%). МС (ИЭР+) m/z : 391,8 [M+2H]²⁺, 782,5 [M+H]⁺.

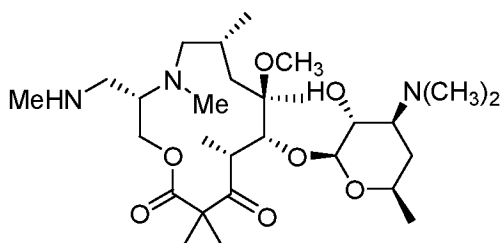
**S5-4-I9-1**

[00436]

(2S,3R,4S,6R)-4-(Диметиламино)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-3-((метиламино)метил)-11,13-диоксо-1-окса-4-

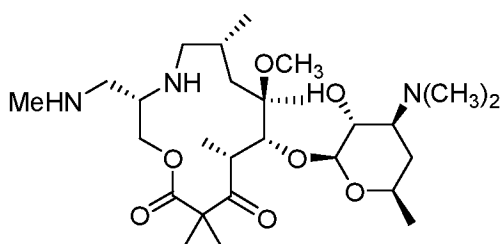
азациклотридекан-9-ил)окси)-6-метилтетрагидро-2Н-пиран-3-илбензоат (S5-4-I9-1).

[00437] **S5-3-I9-1** (220 мг, 0,28 ммоль) растворяли в EtOAc (5 мл) и добавляли AcOH (32 мкл, 0,56 ммоль). Реакционную смесь кратковременно обрабатывали ультразвуком в мягком вакууме, затем снова заполняли азотом. Добавляли Pd/C (60 мг, 0,028 ммоль), и смесь перемешивали в потоке водорода в течение 10 минут, затем в статическом водороде до тех пор, пока ЖХ/МС не показала полное израсходование исходного материала. Реакционную смесь фильтровали через шприцевой фильтр с помощью EtOAc и добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ (5 мл). Водный слой экстрагировали метиленхлоридом трижды (10 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Неочищенное указанное в заголовке соединение (154 мг, 85%) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР+) *m/z*: 216,8 [M+3H]³⁺, 324,7 [M+2H]²⁺, 648,4 [M+H]⁺.

**S5-7-I9-1-1**

[00438] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(Диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-3-((метиламино)метил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S5-7-I9-1-1) (Соединение 9).**

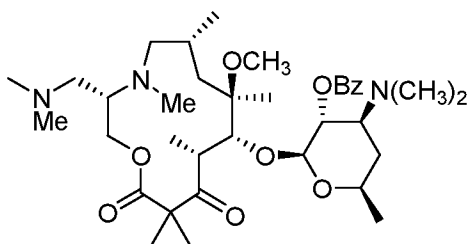
[00439] **S5-4-I9-1** (39 мг, 0,06 ммоль) растворяли в MeOH (0,5 мл) и нагревали при 60°C до тех пор, пока ЖХ/МС не указала на полное израсходование исходного материала (16 часов). Реакционную смесь фильтровали через шприцевой фильтр с помощью метанола и концентрировали. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ (MeCN-вода-0,1% HCO₂H) с выходом 9,07 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) *m/z*: 182,1 [M+3H]³⁺, 272,7 [M+2H]²⁺, 544,4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,50 (с, 3H), 4,45 (дд, 1H), 4,23 (дд, 1H), 4,10 (д, 1H), 3,77-3,65 (м, 1H), 3,55-3,27 (м, 4H), 3,17-3,03 (м, 1H), 2,90 (д, 3H), 2,81 (д, 7H), 2,69 (д, 1H), 2,65 (с, 2H), 2,33 (с, 1H), 2,06-1,97 (м, 1H), 1,53 (с, 3H), 1,51-1,43 (м, 1H), 1,37-1,19 (м, 12H), 0,97 (дд, 3H).



S5-7-I9-2-1

[00440] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(Диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-3-((метиламино)метил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S5-7-I9-2) (Соединение 15).**

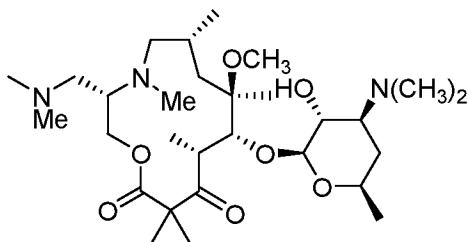
[00441] **S5-4-I9-2** (39 мг, 0,06 ммоль) растворяли в MeOH (0,5 мл) и нагревали при 60°C до тех пор, пока ЖХ/МС не указала на полное израсходование исходного материала (16 часов). Реакционную смесь охлаждали и добавляли водную HCl (4 М, 52 мкл, 4 экв.). Реакционной смеси давали перемешиваться при комнатной температуре до тех пор, пока ЖХ/МС не указала на полное израсходование исходного материала. Реакционную смесь фильтровали через шприцевой фильтр с помощью метанола и концентрировали. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ (MeCN-вода-0,1% HCO₂H) с выходом 2,35 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) *m/z*: 177,5 [M+3H]³⁺, 265,7 [M+2H]²⁺, 530,4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,50 (с, 3H), 4,57 (дд, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,07-3,95 (м, 2H), 3,82-3,67 (м, 2H), 3,50-3,37 (м, 2H), 3,32 (г, 3H), 3,21 (д, 1H), 3,10-2,86 (м, 3H), 2,86-2,78 (м, 8H), 2,73-2,52 (м, 5H), 2,02 (дт, 1H), 1,92 (с, 1H), 1,63 (дд, 1H), 1,49 (ддд, 4H), 1,37-1,18 (м, 12H), 1,01 (дд, 3H).

**S5-5-I9-1-1**

[00442] **(2S,3R,4S,6R)-4-(Диметиламино)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-3-((диметиламино)метил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоат (S5-5-I9-1-1) (Соединение 5).**

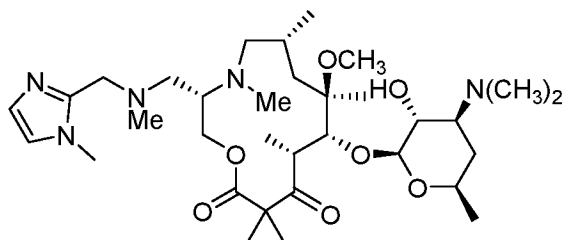
[00443] **S5-4-I9-1** (37 мг, 0,057 ммоль) растворяли в сухом метиленхлориде (1 мл) и добавляли формальдегид (0,046 мл, 0,57 ммоль). Затем одной порцией к реакционной смеси добавляли NaBH(OAc)₃ (24 мг, 0,12 ммоль). Реакционной смеси давали перемешиваться при комнатной температуре в течение 10 мин, и ЖХ/МС показала полное превращение. Реакцию гасили добавлением насыщенного NaHCO₃ (5 мл), и водный слой экстрагировали метиленхлоридом трижды (10 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очищали на 4 г силикагеля (элюирование 0-10% MeOH-дихлорметана+0,5% 30% водн. NH₄OH) с получением 37 мг указанного в

заголовке соединения. МС (ИЭР+) m/z : 221,5 $[M+3H]^{3+}$, 331,7 $[M+2H]^{2+}$, 662,4 $[M+H]^+$.



S5-6-I9-1-1

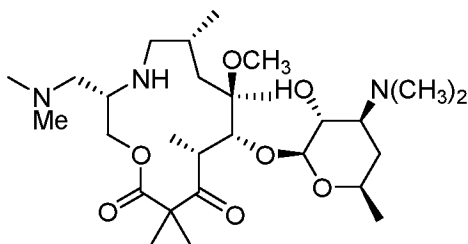
[00444] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-((диметиламино)метил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S5-6-I9-1-1).** S5-5-I9-1-1 (37 мг, 0,06 ммоль) растворяли в MeOH (0,5 мл) и нагревали при 60°C до тех пор, пока ЖХ/МС не указала на полное израсходование исходного материала (16 часов). Реакционную смесь фильтровали через шприцевой фильтр с помощью метанола и концентрировали. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ (MeCN-вода-0,1% HCO₂H) с выходом 9,07 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 186,8 $[M+3H]^{3+}$, 279,7 $[M+2H]^{2+}$, 558,4 $[M+H]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,55 (с, 3H), 4,42 (д, 2H), 4,14 (д, 3H), 3,68 (дтт, 2H), 3,49 (т, 1H), 3,44-3,28 (м, 4H), 3,13 (с, 2H), 3,02 (с, 1H), 2,80 (с, 1H), 2,67 (д, 11H), 2,44 (дд, 3H), 2,33 (д, 11H), 1,94 (ддд, 2H), 1,44 (т, 5H), 1,38 (с, 6H), 1,36-1,27 (м, 12H), 1,23 (д, 2H), 1,03 (с, 2H), 0,95 (д, 1H).



S5-6-I9-1-2

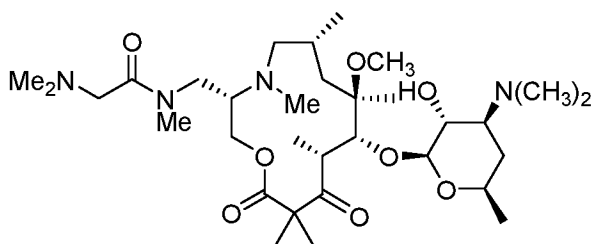
[00445] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(Диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-3-((метил((1-метил-1H-имидазол-2-ил)метил)амино)метил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S5-6-I9-1-2) (Соединение 104).**

[00446] Получали согласно методам синтеза S5-6-I9-1-1, замещая 1-метил-1H-имидазол-2-карбальдегид с получением 14,35 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 240,5 $[M+3H]^{3+}$, 360,3 $[M+2H]^{2+}$, 719,5 $[M+H]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,45 (с, 3H), 7,12 (д, 1H), 6,93 (д, 1H), 4,43 (д, 1H), 4,20 (д, 1H), 4,11 (д, 1H), 3,78-3,66 (м, 5H), 3,66-3,56 (м, 1H), 3,49-3,34 (м, 3H), 3,30 (к, 1H), 3,04 (д, 4H), 2,80 (д, 7H), 2,50 (дт, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,07-1,97 (м, 1H), 1,58-1,41 (м, 5H), 1,41-1,21 (м, 13H), 0,98 (д, 3H).

**S5-6-I9-2-1**

[00447] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(((диметиламино)метил)-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S5-6-I9-2-1) (Соединение 17).**

[00448] **S5-5-I9-2-1**, полученное с помощью методов синтеза **S5-5-I9-1-1**, из **S5-5-I9-2-1**, (39 мг, 0,06 ммоль) растворяли в MeOH (0,5 мл) и нагревали при 60°C до тех пор, пока ЖХ/МС не указала на полное израсходование исходного материала (16 часов). Реакционную смесь охлаждали и добавляли водную HCl (4 М, 52 мкл, 4 экв.). Реакционной смеси перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока ЖХ/МС не указала на полное израсходование исходного материала. Реакционную смесь фильтровали через шприцевой фильтр с помощью метанола и концентрировали. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ (MeCN-вода-0,1% HCO₂H) с выходом 2,33 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) *m/z*: 182,1 [M+3H]³⁺, 272,7 [M+2H]²⁺, 544,4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,52 (с, 3H), 4,47 (д, 1H), 4,11 (д, 1H), 3,97 (дд, 1H), 3,77-3,61 (м, 3H), 3,44 (дд, 1H), 3,31 (дт, 4H), 2,94 (с, 3H), 2,83 (д, 2H), 2,77 (с, 6H), 2,70-2,58 (м, 2H), 2,58-2,46 (м, 1H), 2,46-2,38 (м, 2H), 2,37 (с, 4H), 2,03 (д, 2H), 1,72 (дд, 1H), 1,63 (дд, 1H), 1,50 (д, 3H), 1,34 (дд, 13H), 1,06 (д, 3H).

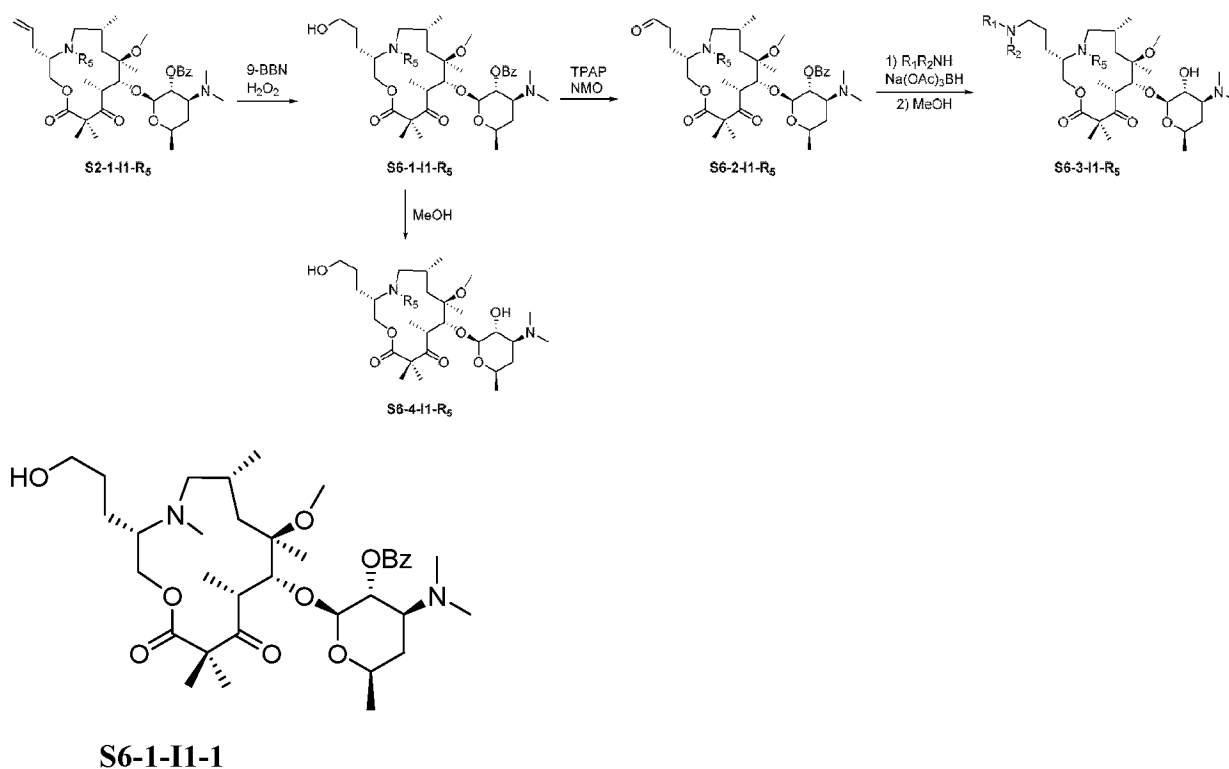
**S5-8-I9-1-1**

[00449] **2-(диметиламино)-N-(((3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-3-ил)метил)-N-метилацетамид (S5-8-I9-1-1) (Соединение 13).**

[00450] **S5-4-I9-1** (43 мг, 0,066 ммоль) растворяли в ДМФА (0,5 мл). Добавляли DIEA (34 мкл, 0,20 ммоль), диметилглицин (10,2 мг, 0,10 ммоль) и HATU (33 мг, 0,086 ммоль) при комн. темп. Реакционную смесь оставили перемешиваться при комн. темп. в течение 2

ч. ЖХ/МС указала на полное израсходование исходного материала. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и гасили добавлением водным NaHCO_3 (10 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном, и объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на 4 г силикагеля (элюирование 0-10% MeOH -дихлорметана+0,5% 30% водн. NH_4OH) с получением белого твердого вещества (39 мг, 80%). МС (ИЭР+) m/z : 245,2 $[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$, 367,3 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$, 733,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Материал (39 мг, 0,06 ммоль) растворяли в MeOH (0,5 мл) и нагревали при 60°C до тех пор, пока ЖХ/МС не указала на полное израсходование исходного материала (16 часов). Реакционную смесь фильтровали через шприцевой фильтр с помощью метанола и концентрировали. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ (MeCN -вода-0,1% HCO_2H) с выходом 5,49 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 210,3 $[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$, 314,7 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$, 628,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,27 (с, 3H), 4,57 (дд, 1H), 4,36 (д, 1H), 4,23-4,01 (м, 4H), 3,96-3,83 (м, 3H), 3,60 (к, 2H), 3,49 (дд, 2H), 3,32 (п, 2H), 3,17 (дд, 2H), 3,01 (д, 3H), 2,94 (с, 4H), 2,85 (д, 8H), 2,75 (д, 1H), 2,71 (с, 2H), 2,62 (ддд, 1H), 2,11 (д, 1H), 1,79 (д, 1H), 1,69 (с, 3H), 1,59 (с, 1H), 1,41-1,16 (м, 12H), 0,99 (кд, 7H), 0,84-0,74 (м, 2H), 0,69 (дд, 2H).

Схема 6.



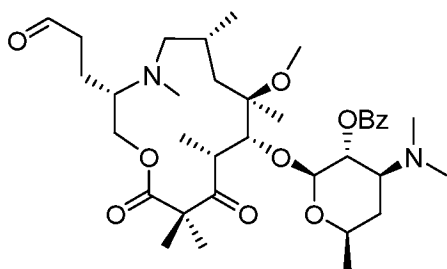
S6-1-I1-1

[00451]

(2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-3-(3-гидроксипропил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоат (S6-1-I1-1).

[00452] К S2-1-I1-1 (240 мг, 0,372 ммоль) в сухом ТГФ (3,71 мл) добавляли 9-BBN

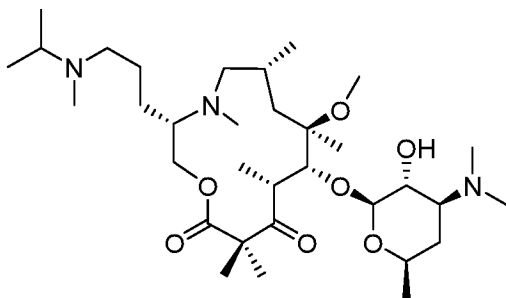
(0,5M раствор в ТГФ, 2,22 мл, 1,11 ммоль). Через 30 мин при комнатной температуре смесь охлаждали до 0°C и NaOH (6 N водный раствор, 371 мкл, 2,23 ммоль) и добавляли H₂O₂ (30% водный раствор, 252 мкл, 2,23 ммоль). Через 15 мин смесь экстрагировали т-бутилметилэфиром/EtOAc (2:1) три раза. Органический слой промывали водой (1 раз) и соевым раствором (1 раз) и сушили над Na₂SO₄. После растворителя удаляли остаток очищали на 4 г силикагеля (элюирование градиентом 0-20% MeOH-дихлорметаном/0,5% NH₄OH) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (145 мг, 59%). МС (ИЭР+) *m/z*: 663,37 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,08-7,94 (м, 2H), 7,55 (дд, 1H), 7,44 (т, 2H), 5,03 (дд, 1H), 4,57 (д, 1H), 4,10 (дд, 1H), 4,01 (д, 1H), 3,95 (дд, 1H), 3,72-3,50 (м, 3H), 3,41 (дт, 1H), 3,04 (с, 1H), 2,87-2,81 (м, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,32 (дд, 1H), 2,26 (с, 6H), 2,10 (т, 1H), 1,93 (д, 1H), 1,83-1,47 (м, 10H), 1,40 (с, 4H), 1,31-1,22 (м, 9H), 1,16-1,07 (м, 1H), 1,03 (д, 3H), 0,91 (д, 3H).



S6-2-I1-1

[00453] (2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-11,13-диоксо-3-(3-оксопропил)-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоат (S6-2-I1-1).

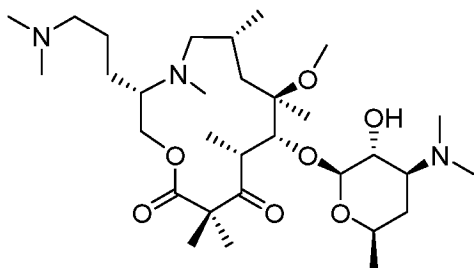
[00454] К S6-1-I1-1 (145 мг, 218 ммоль) в сухом дихлорметане/CH₃CN (9:1, 2,9 мл) добавляли активированные 4 А молекулярные сита (100 мг, порошковые), *N*-метилморфолина-*N*-оксид (33 мг, 283 ммоль) и перрутат тетрапропиламмония (4 мг, 10,9 ммоль). Через 1 ч при комн. темп. растворитель удаляли. Высушенный остаток раствора в трет-бутилметилэфире/гексане (1:1) фильтровали через целит (3 раза). После растворитель удаляли, остаток сушили под вакуумом с получением альдегида в виде белой пены. МС (ИЭР+) *m/z* 661,35 [M+H]⁺. Непосредственно использовали на следующей стадии.



S6-3-I1-1-1

[00455] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(3-(изопропил(метил)амино)пропил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S6-3-II-1-1) (Соединение 11).**

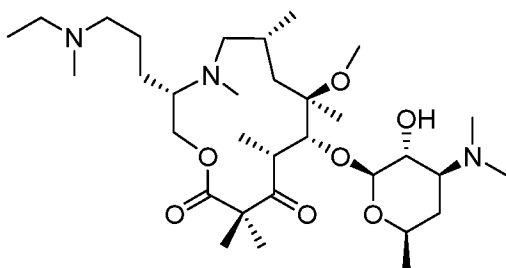
[00456] Смесь **S6-2-II-1** (25 мг, 37,8 ммоль) и метилизопропиламина (8 мг, 113 ммоль) в дихлорметане (2 мл) перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (12 мг, 56,7 ммоль). Через 20 мин растворитель удаляли, и остаток растворяли в MeOH (2 мл) и нагревали при 50°C в течение ночи. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ (колонка Atlantis T3, 5-50% MeCN-вода-0,1% HCO_2H) с получением 8,6 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 614,48 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 4,45 (д, 1H), 4,28 (д, 1H), 4,20 (д, 1H), 3,88-3,65 (м, 2H), 3,56 (гепт., 1H), 3,51-3,23 (м, 4H), 3,05 (т, 7H), 2,79 (с, 8H), 2,72 (с, 3H), 2,17 (с, 1H), 2,02 (ддд, 1H), 1,84 (д, 4H), 1,67-1,41 (м, 7H), 1,45-1,19 (м, 19H), 1,05 (д, 3H).



S6-3-II-1-2

[00457] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(3-(диметиламино)пропил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S6-3-II-1-2) (Соединение 6).**

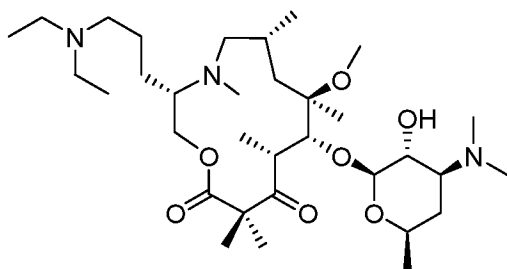
[00458] Получали согласно методам синтеза **S6-3-II-1-1** из диметиламина с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 586,35 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 4,44 (д, 1H), 4,27 (с, 3H), 3,71 (к, 2H), 3,41 (т, 2H), 3,32 (п, 6H), 3,22 (с, 1H), 3,06 (с, 4H), 2,70 (с, 10H), 2,47 (с, 5H), 2,07-1,89 (м, 2H), 1,69 (с, 4H), 1,60-1,21 (м, 16H), 1,06 (с, 3H).



S6-3-II-1-3

[00459] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(3-(этил(метил)амино)пропил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S6-3-II-1-3) (Соединение 20).**

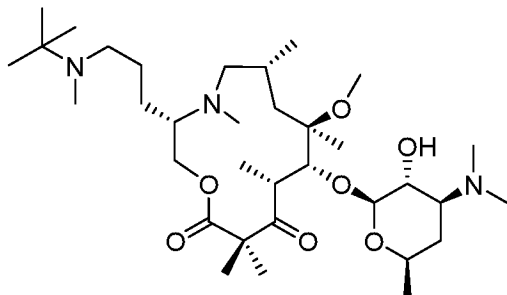
[00460] Получали согласно методам синтеза **S6-3-II-1-1** из этилметиламина с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 600,41 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 4,45 (д, 1H), 4,40-4,15 (м, 2H), 3,82-3,61 (м, 2H), 3,53-3,25 (м, 4H), 3,04 (к, 10H), 2,88-2,61 (м, 12H), 2,18 (д, 1H), 2,06-1,97 (м, 1H), 1,86 (т, 4H), 1,62-1,44 (м, 5H), 1,45-1,23 (м, 16H), 1,10-0,95 (м, 3H).



S6-3-II-1-4

[00461] **(3S,6R,8R,9R,10R)-3-(3-(диэтиламино)пропил)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S6-3-II-1-4) (Соединение 19).**

[00462] Получали согласно методам синтеза **S6-3-II-1-1** из этилметиламина с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 614,46 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 4,45 (д, 1H), 4,38-4,08 (м, 2H), 3,78-3,66 (м, 2H), 3,61 (к, 1H), 3,44 (дд, 2H), 3,37-3,25 (м, 2H), 3,24-2,86 (м, 11H), 2,76 (с, 8H), 2,35-2,09 (м, 1H), 2,04-1,96 (м, 1H), 1,76 (с, 4H), 1,50 (д, 5H), 1,44-1,22 (м, 17H), 1,16 (дт, 3H), 1,03 (с, 3H).

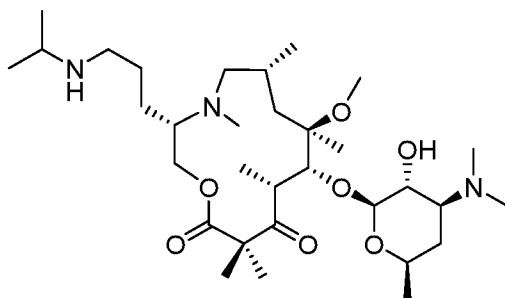


S6-3-II-1-5

[00463] **(3S,6R,8R,9R,10R)-3-(3-(трет-бутил(метил)амино)пропил)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион**

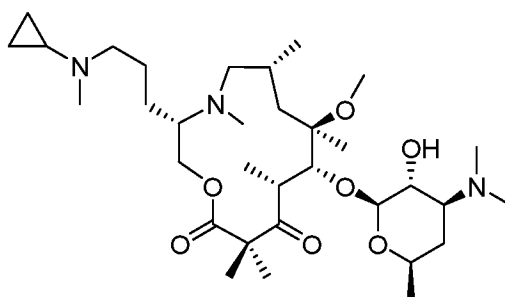
(S6-3-II-1-5) (Соединение 7).

[00464] Получали согласно методам синтеза **S6-3-II-1-1** из т-бутилметиламина с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 628,50 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 4,44 (д, 1H), 4,38-4,02 (м, 2H), 3,72 (дт, 2H), 3,43 (дд, 2H), 3,38-3,25 (м, 6H), 3,21-2,86 (м, 7H), 2,77 (д, 10H), 2,08-1,95 (м, 2H), 1,87 (с, 4H), 1,51 (с, 5H), 1,46-1,20 (м, 21H), 1,03 (с, 3H).

**S6-3-II-1-6**

[00465] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(3-(изопропиламино)пропил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S6-3-II-1-6) (Соединение 16).**

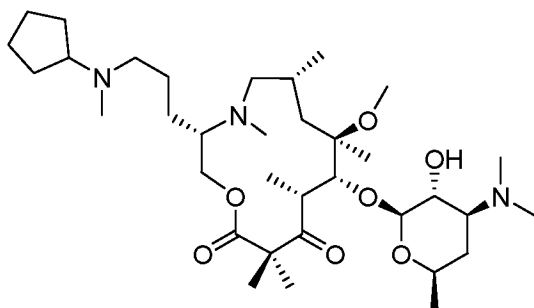
[00466] Получали согласно методам синтеза **S6-3-II-1-1** из изопропиламина с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 600,38 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 4,49 (д, 1H), 4,27 (с, 1H), 4,15 (д, 1H), 3,72 (ддт, 1H), 3,61-3,34 (м, 5H), 3,31 (дт, 1H), 3,27-3,09 (м, 1H), 2,95 (с, 4H), 2,82 (д, 13H), 2,59 (д, 3H), 2,41-2,12 (м, 2H), 2,10-1,91 (м, 3H), 1,91-1,66 (м, 3H), 1,64-1,45 (м, 5H), 1,43-1,19 (м, 14H), 0,94 (д, 3H).

**S6-3-II-1-7**

[00467] **(3S,6R,8R,9R,10R)-3-(3-(циклопропил(метил)амино)пропил)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S6-3-II-1-7) (Соединение 90).**

[00468] Получали согласно методам синтеза **S6-3-II-1-1** из N-

метилциклопропиламина с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 612,25 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 4,41 (д, 1H), 4,24 (с, 2H), 3,68 (тт, 2H), 3,49-3,26 (м, 2H), 3,04 (с, 6H), 2,79 (с, 1H), 2,61 (д, 9H), 2,37 (д, 4H), 2,20 (с, 1H), 1,91 (д, 3H), 1,71 (тт, 3H), 1,66-1,18 (м, 20H), 1,06 (с, 3H), 0,55 (г, 2H), 0,44 (к, 2H).

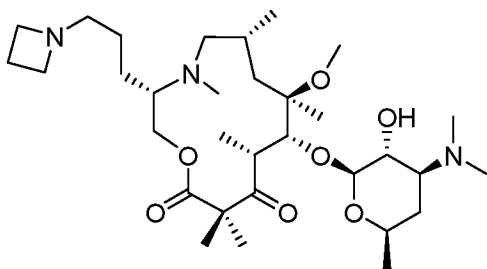


S6-3-II-1-8

[00469]

(3S,6R,8R,9R,10R)-3-(3-(циклопентил(метил)амино)пропил)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S6-3-II-1-8) (Соединение 99).

[00470] Получали согласно методам синтеза **S6-3-II-1-1** из N-метилциклопентиламина с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 640,30 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 4,46 (д, 1H), 4,25 (дд, 2H), 3,86-3,65 (м, 2H), 3,54 (к, 1H), 3,42 (дтд, 3H), 3,09 (д, 9H), 2,80 (д, 10H), 2,31-1,98 (м, 4H), 1,98-1,62 (м, 11H), 1,61-1,45 (м, 6H), 1,46-1,25 (м, 13H), 1,06 (д, 3H).



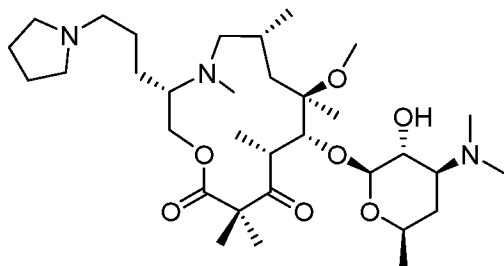
S6-3-II-1-9

[00471]

(3S,6R,8R,9R,10R)-3-(3-(азетидин-1-ил)пропил)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S6-3-II-1-9) (Соединение 160).

[00472] Получали согласно методам синтеза **S6-3-II-1-1** из азетидина с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 598,42 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 4,44 (д, 1H), 4,25 (д, 2H), 4,02 (т, 4H), 3,83-3,57 (м, 2H), 3,51-3,24 (м, 4H), 3,22-2,84 (м, 8H), 2,78 (с, 8H), 2,44 (п, 2H), 2,18 (с, 1H), 2,08-1,95 (м,

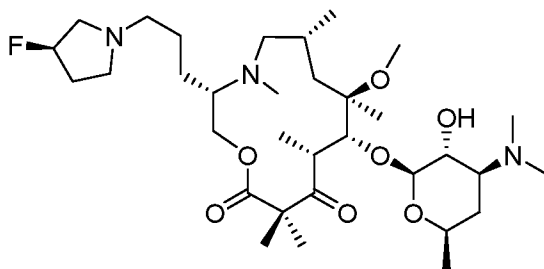
1H), 1,89 (с, 1H), 1,66 (с, 3H), 1,49 (тт, 6H), 1,44-1,24 (м, 13H), 1,04 (д, 3H).



S6-3-II-1-10

[00473] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-3-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S6-3-II-1-10) (Соединение 107).**

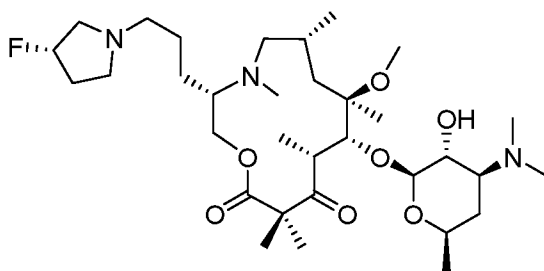
[00474] Получали согласно методам синтеза **S6-3-II-1-1** из пирролидина с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 612,40 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 4,43 (д, 1H), 4,23 (дд, 2H), 3,83-3,57 (м, 2H), 3,51-3,20 (м, 8H), 3,13 (кд, 3H), 2,98 (д, 5H), 2,77 (с, 8H), 2,15 (с, 1H), 2,10-1,95 (м, 6H), 1,83 (д, 4H), 1,62-1,43 (м, 6H), 1,44-1,22 (м, 12H), 1,03 (д, 3H).



S6-3-II-1-11

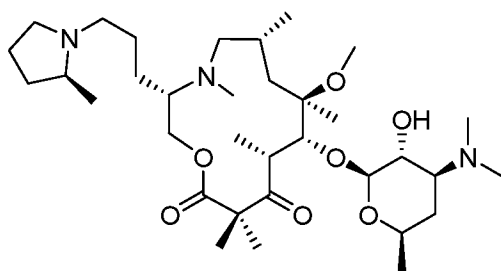
[00475] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(3-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)пропил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S6-3-II-1-11) (Соединение 108).**

[00476] Получали согласно методам синтеза **S6-3-II-1-1** из (R)-3-фторпирролидина с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 630,28 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 5,25 (дт, 1H), 4,45 (д, 1H), 4,24 (дд, 2H), 3,88-3,61 (м, 2H), 3,41 (дтд, 3H), 3,31 (п, 5H), 3,26-2,93 (м, 9H), 2,80 (с, 9H), 2,44-2,07 (м, 2H), 2,03 (ддд, 1H), 1,94 (с, 1H), 1,86-1,62 (м, 3H), 1,50 (д, 6H), 1,40 (д, 6H), 1,34 (дд, 6H), 1,06 (д, 3H).

**S6-3-II-1-12**

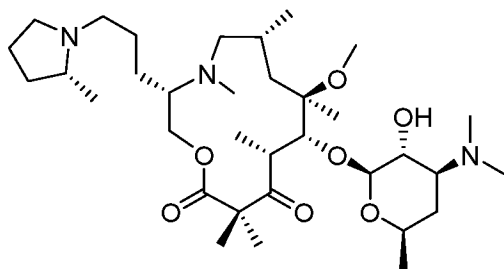
[00477] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(3-((S)-3-фторпирролидин-1-ил)пропил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S6-3-II-1-12). (Соединение 125).**

[00478] Получали согласно методам синтеза **S6-3-II-1-1** из (S)-3-фторпирролидина с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 630,27 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 5,24 (дт, 1H), 4,45 (д, 1H), 4,24 (т, 2H), 3,88-3,61 (м, 2H), 3,41 (ддд, 3H), 3,31 (п, 5H), 3,23-2,92 (м, 8H), 2,79 м, 10H), 2,37-2,11 (м, 2H), 2,08-1,99 (м, 1H), 1,94 (с, 1H), 1,86-1,59 (м, 3H), 1,50 (д, 6H), 1,40 (д, 6H), 1,34 (дд, 6H), 1,06 (д, 3H).

**S6-3-II-1-13**

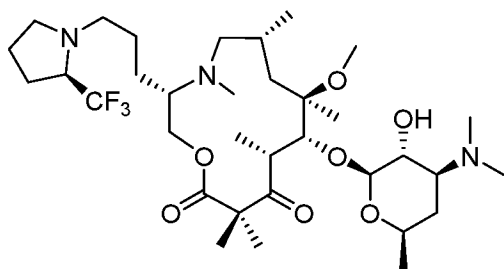
[00479] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-3-(3-((S)-2-метилпирролидин-1-ил)пропил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S6-3-II-1-13) (Соединение 117).**

[00480] Получали согласно методам синтеза **S6-3-II-1-1** из (S)-2-метилпирролидина с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 626,29 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 4,43 (д, 1H), 4,37-3,99 (м, 2H), 3,70 (ддт, 1H), 3,55 (с, 1H), 3,42 (дд, 2H), 3,35-3,14 (м, 8H), 2,99 (с, 7H), 2,73 (с, 7H), 2,23 (дт, 2H), 2,10-1,92 (м, 4H), 1,91-1,61 (м, 5H), 1,60-1,43 (м, 5H), 1,43-1,20 (м, 15H), 1,02 (с, 3H).

**S6-3-II-1-14**

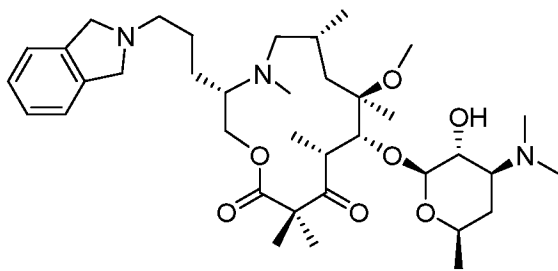
[00481] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-3-(3-((R)-2-метилпирролидин-1-ил)пропил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S6-3-II-1-14) (Соединение 122).**

[00482] Получали согласно методам синтеза **S6-3-II-1-1** из (R)-2-метилпирролидина с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 626,29 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 4,44 (д, 1H), 4,38-4,02 (м, 2H), 3,70 (ддт, 1H), 3,56 (к, 1H), 3,42 (дд, 2H), 3,36-3,18 (м, 7H), 3,00 (с, 6H), 2,74 (с, 9H), 2,25 (дк, 2H), 2,09-1,94 (м, 4H), 1,87 (с, 2H), 1,70 (дк, 3H), 1,48 (д, 5H), 1,44-1,18 (м, 15H), 1,02 (с, 3H).

**S6-3-II-1-15**

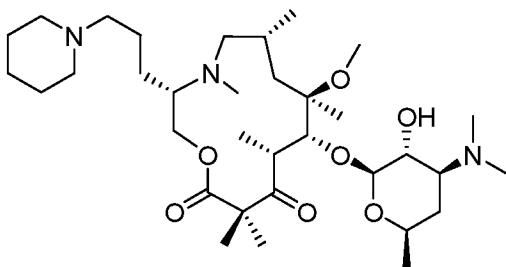
[00483] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-3-(3-((R)-2-(трифторметил)пирролидин-1-ил)пропил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S6-3-II-1-15) (Соединение 123).**

[00484] Получали согласно методам синтеза **S6-3-II-1-1** из (R)-2-трифторметилпирролидина с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 680,24 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 4,40 (д, 1H), 4,25 (д, 2H), 3,86-3,55 (м, 2H), 3,46-3,28 (м, 2H), 3,26-3,14 (м, 2H), 2,97 (дд, 8H), 2,79 (с, 1H), 2,70-2,47 (м, 8H), 2,42 (тд, 2H), 2,21 (с, 1H), 2,12-1,97 (м, 2H), 1,96-1,76 (м, 5H), 1,71 (т, 1H), 1,65-1,17 (м, 20H), 1,06 (с, 3H).

**S6-3-II-1-16**

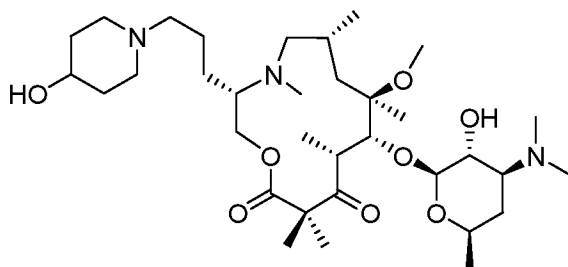
[00485] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(3-(изоиндолин-2-ил)пропил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S6-3-II-1-16).**

[00486] Получали согласно методам синтеза **S6-3-II-1-1** из изоиндолина с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. (ИЭР+) m/z : 660,29 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,27 (п, 4H), 4,46 (д, 1H), 4,26 (дд, 2H), 4,11 (с, 4H), 3,89-3,64 (м, 2H), 3,53-3,27 (м, 5H), 3,18-2,91 (м, 9H), 2,80 (с, 7H), 2,20 (с, 1H), 2,10-1,92 (м, 2H), 1,75 (ддд, 3H), 1,47 (д, 6H), 1,44-1,29 (м, 12H), 1,06 (д, 3H).

**S6-3-II-1-17**

[00487] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-3-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S6-3-II-1-17) (Соединение 83).**

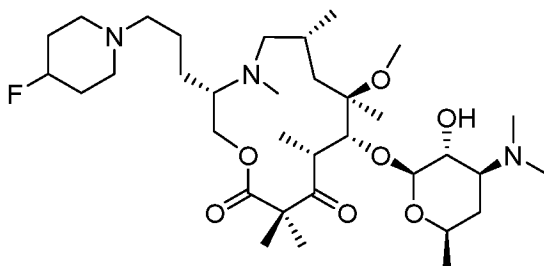
[00488] Получали согласно методам синтеза **S6-3-II-1-1** из пиперидина с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 626,56 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 4,45 (д, 1H), 4,36-4,04 (м, 2H), 3,82-3,62 (м, 2H), 3,43 (дд, 2H), 3,31 (дт, 3H), 2,97 (д, 11H), 2,76 (с, 8H), 2,09-1,95 (м, 2H), 1,95-1,69 (м, 8H), 1,63 (с, 3H), 1,48 (т, 5H), 1,45-1,19 (м, 13H), 1,04 (с, 3H).



S6-3-II-1-18

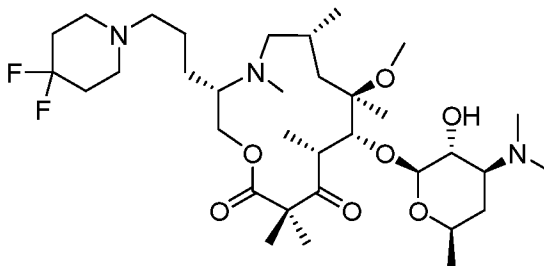
[00489] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(3-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пропил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S6-3-II-1-18) (Соединение 92).**

[00490] Получали согласно методам синтеза **S6-3-II-1-1** из 4-гидроксипиперидина с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 642,36 $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 4,44 (д, 1H), 4,23 (т, 2H), 3,93 (с, 1H), 3,85-3,65 (м, 2H), 3,54-3,22 (м, 9H), 3,03 (д, 10H), 2,81 (с, 7H), 2,20 (с, 1H), 2,13-1,98 (м, 3H), 1,98-1,63 (м, 6H), 1,45 (с, 6H), 1,44-1,23 (м, 12H), 1,05 (д, 3H).

**S6-3-II-1-19**

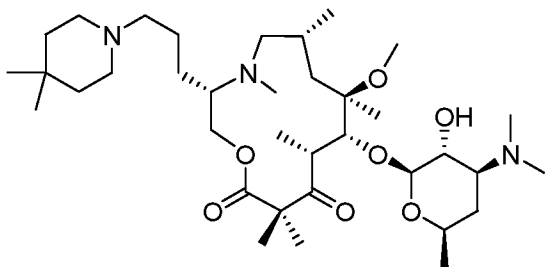
[00491] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(3-(4-фторпиперидин-1-ил)пропил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S6-3-II-1-19) (Соединение 103).**

[00492] Получали согласно методам синтеза **S6-3-II-1-1** из 4-фторпиперидина с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 644,36 $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 4,79 (д, 1H), 4,45 (д, 1H), 4,24 (т, 2H), 3,87-3,63 (м, 2H), 3,42 (дтд, 3H), 3,31 (п, 5H), 3,12-2,90 (м, 10H), 2,81 (с, 9H), 2,26-1,94 (м, 6H), 1,77 (д, 3H), 1,48 (с, 5H), 1,44-1,26 (м, 12H), 1,06 (д, 3H).

**S6-3-II-1-20**

[00493] **(3S,6R,8R,9R,10R)-3-(3-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пропил)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S6-3-II-1-20) (Соединение 110).**

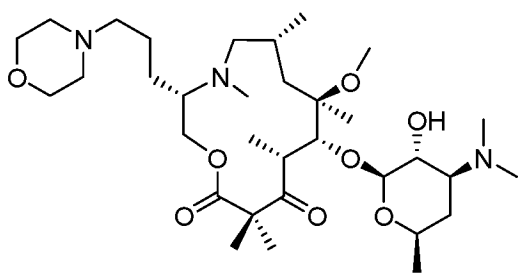
[00494] Получали согласно методам синтеза **S6-3-II-1-1** из 4-дифторпиперидина с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 662,38 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 4,45 (д, 1H), 4,24 (т, 2H), 3,88-3,64 (м, 2H), 3,56-3,34 (м, 3H), 3,30 (п, 4H), 3,04 (д, 6H), 2,81 (с, 7H), 2,73-2,61 (м, 4H), 2,55 (т, 2H), 2,20 (с, 1H), 2,02 (дп, 6H), 1,75 (дд, 2H), 1,50 (д, 6H), 1,45-1,24 (м, 12H), 1,06 (д, 3H).



S6-3-II-1-21

[00495] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(3-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)пропил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S6-3-II-1-21) (Соединение 128).**

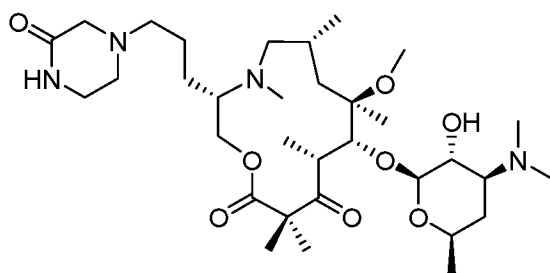
[00496] Получали согласно методам синтеза **S6-3-II-1-1** из 4-диметилпиперидина с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 654,44 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 4,45 (д, 1H), 4,38-4,05 (м, 2H), 3,83-3,58 (м, 2H), 3,44 (дд, 2H), 3,36-3,27 (м, 12H), 3,04 (с, 9H), 2,78 (с, 6H), 2,18 (с, 1H), 2,01 (ддд, 1H), 1,97-1,69 (м, 3H), 1,64 (т, 4H), 1,51 (д, 5H), 1,45-1,25 (м, 11H), 1,05 (с, 8H).



S6-3-II-1-22

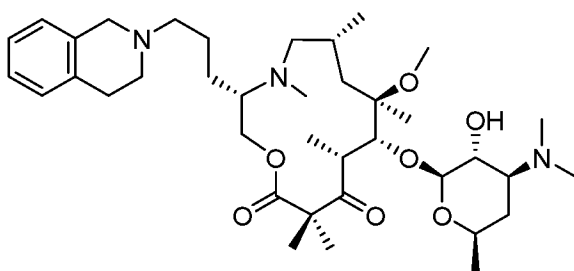
[00497] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-3-(3-морфолинопропил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S6-3-II-1-22) (Соединение 105).**

[00498] Получали согласно методам синтеза **S6-3-II-1-1** из морфолина с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 628,40 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 4,46 (д, 1H), 4,25 (т, 2H), 3,72 (т, 6H), 3,42 (ддд, 5H), 3,05 (д, 7H), 2,80 (с, 7H), 2,51 (дт, 6H), 2,22 (с, 1H), 2,10-1,98 (м, 1H), 1,94 (с, 1H), 1,73 (д, 2H), 1,65-1,45 (м, 7H), 1,45-1,26 (м, 12H), 1,07 (д, 3H).

**S6-3-II-1-23**

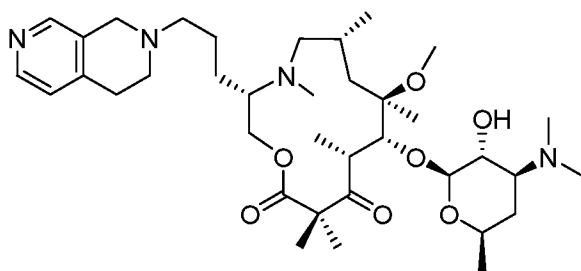
[00499] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-3-(3-(3-оксопиперазин-1-ил)пропил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S6-3-II-1-23) (Соединение 115).**

[00500] Получали согласно методам синтеза **S6-3-II-1-1** из пиперазин-2-она с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 641,40 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 4,45 (д, 1H), 4,25 (т, 2H), 3,88-3,63 (м, 2H), 3,53-3,31 (м, 8H), 3,18-2,93 (м, 9H), 2,81 (с, 7H), 2,76-2,62 (м, 2H), 2,53 (к, 2H), 2,20 (с, 1H), 2,10-1,88 (м, 2H), 1,88-1,66 (м, 2H), 1,66-1,44 (м, 7H), 1,44-1,25 (м, 12H), 1,06 (д, 3H).

**S6-3-II-1-24**

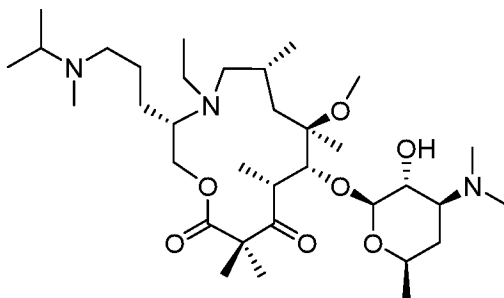
[00501] **(3S,6R,8R,9R,10R)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S6-3-II-1-24) (Соединение 120).**

[00502] Получали согласно методам синтеза **S6-3-II-1-1** из 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 674,33 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,28-6,98 (м, 4H), 4,45 (д, 1H), 4,27 (дд, 2H), 3,98-3,62 (м, 4H), 3,55-3,34 (м, 4H), 3,19-2,85 (м, 11H), 2,77 (с, 10H), 2,18 (д, 1H), 2,01 (ддд, 2H), 1,91-1,65 (м, 3H), 1,65-1,44 (м, 6H), 1,44-1,25 (м, 12H), 1,05 (д, 3H).

**S6-3-II-1-25**

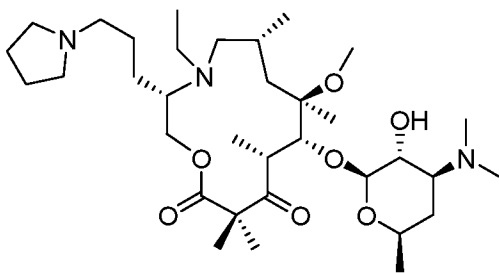
[00503] **(3S,6R,8R,9R,10R)-3-(3-(3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)пропил)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S6-3-II-1-25) (Соединение 177).**

[00504] Получали согласно методам синтеза **S6-3-II-1-1** из 1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 675,28 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,32 (с, 1H), 8,26 (д, 1H), 7,16 (с, 1H), 4,45 (д, 1H), 4,27 (дд, 2H), 3,89-3,64 (м, 4H), 3,52-3,32 (м, 4H), 2,99 (дд, 9H), 2,89-2,75 (м, 9H), 2,66 (т, 2H), 2,20 (с, 1H), 2,03 (ддд, 2H), 1,89-1,64 (м, 3H), 1,63-1,45 (м, 6H), 1,45-1,26 (м, 12H), 1,05 (д, 3H).

**S6-3-II-2-1**

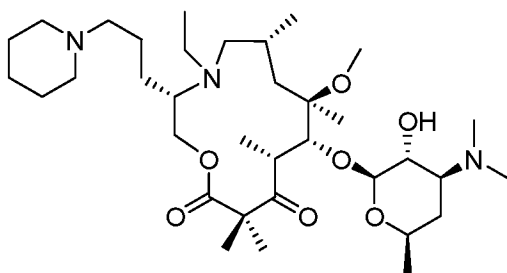
[00505] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-4-этил-3-(3-(изопропил(метил)амино)пропил)-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S6-3-II-2-1) (Соединение 10).**

[00506] Получали согласно методам синтеза **S6-3-II-1-1** из **S2-1-II-2** и N-метилизопропиламина с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 628,50 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 4,51-4,65 (с, 1H), 4,42 (д, 1H), 4,25 (с, 1H), 4,01 (т, 2H), 3,69 (ддт, 1H), 3,53 (с, 1H), 3,41 (дд, 2H), 3,22 (д, 2H), 3,02 (с, 4H), 2,82 (д, 2H), 2,72 (с, 10H), 2,34 (с, 1H), 2,27-2,03 (м, 2H), 1,97 (ддд, 1H), 1,69 (д, 4H), 1,56-1,17 (м, 24H), 1,16-0,74 (м, 6H).

**S6-3-I1-2-2**

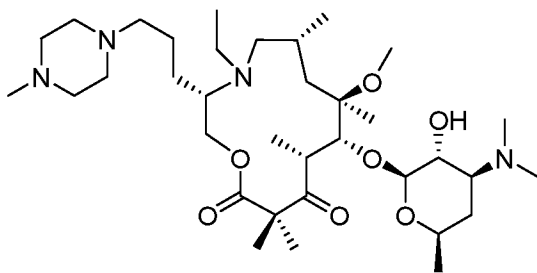
[00507] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-4-этил-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-3-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S6-3-I1-2-2) (Соединение 87).**

[00508] Получали согласно методам синтеза **S6-3-I1-1-1** из **S2-1-I1-2** и пирролидина с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 626,41 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 4,51-4,65 (с, 1H), 4,44 (д, 1H), 4,26 (с, 1H), 3,95 (с, 1H), 3,81-3,52 (м, 2H), 3,50-3,19 (м, 13H), 3,21-2,88 (м, 6H), 2,78 (с, 7H), 2,20-1,94 (м, 6H), 1,84 (с, 4H), 1,58-1,23 (м, 18H), 1,04 (с, 3H).

**S6-3-I1-2-3**

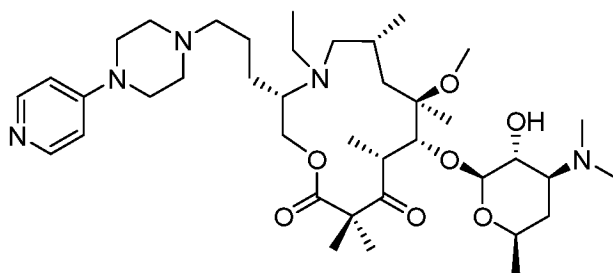
[00509] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-4-этил-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-3-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S6-3-I1-2-3) (Соединение 129).**

[00510] Получали согласно методам синтеза **S6-3-I1-1-1** из **S2-1-I1-2** и пиперидина с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 640,46 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 4,51-4,65 (с, 1H), 4,44 (д, 1H), 4,26 (с, 1H), 3,95 (с, 1H), 3,83-3,52 (м, 2H), 3,52-3,27 (м, 12H), 3,28-2,88 (м, 7H), 2,79 (с, 7H), 2,19 (с, 1H), 2,02 (ддд, 1H), 1,83 (п, 7H), 1,59-1,17 (м, 20H), 1,05 (с, 4H).

**S6-3-II-2-4**

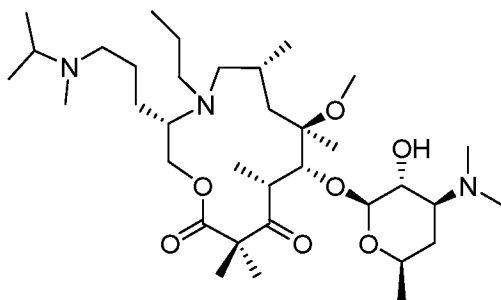
[00511] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-4-этил-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-3-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S6-3-II-2-4).**

[00512] Получали согласно методам синтеза **S6-3-II-1-1** из **S2-1-II-2** и N-метилпиперазина с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 655,34 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 4,60 (с, 1H), 4,42 (т, 2H), 4,26 (с, 1H), 3,93 (с, 1H), 3,80-3,66 (м, 1H), 3,58 (с, 1H), 3,49-3,27 (м, 4H), 3,27-2,36 (м, 25H), 2,17 (с, 1H), 2,07-1,96 (м, 1H), 1,97-1,19 (м, 25H), 1,06 (д, 3H).

**S6-3-II-2-5**

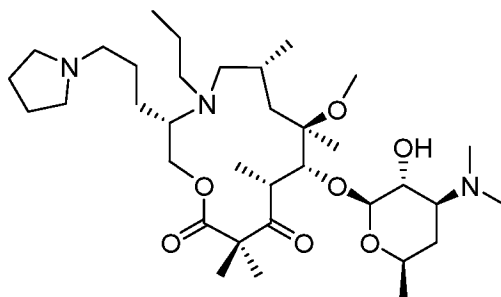
[00513] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-4-этил-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-3-(3-(4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S6-3-II-2-4).**

[00514] Получали согласно методам синтеза **S6-3-II-1-1** из **S2-1-II-2** и 1-(пиридин-4-ил)пиперазина с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 718,31 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,13 (д, 7,11 (с, 2H), 4,61 (с, 1H), 4,43 (к, 2H), 4,25 (с, 1H), 3,91 (д, 1H), 3,79-3,49 (м, 6H), 3,50-3,31 (м, 3H), 3,14 (д, 2H), 3,02 (с, 3H), 2,79 (д, 7H), 2,62 (к, 4H), 2,50 (гепт., 2H), 2,15 (д, 1H), 2,07-1,85 (м, 2H), 1,84-1,18 (м, 25H), 1,06 (д, 3H).

**S6-3-II-3-1**

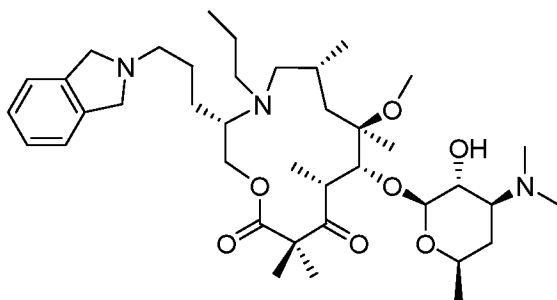
[00515] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(3-(изопропил(метил)амино)пропил)-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-4-пропил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S6-3-II-3-1) (Соединение 18).**

[00516] Получали согласно методам синтеза **S6-3-II-1-1** из **S2-1-II-3** и пропионового альдегида с получением 10,6 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 214,8 $[M+3H]^+$, 321,7 $[M+2H]^+$, 642,3 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,52 (с, 2H), 4,44 (д, 1H), 4,40-4,25 (м, 1H), 4,12-4,00 (м, 1H), 4,00-3,84 (м, 1H), 3,79-3,66 (м, 1H), 3,66-3,51 (м, 2H), 3,44 (т, 2H), 3,19-2,91 (м, 4H), 2,91-2,67 (м, 11H), 2,66-2,48 (м, 1H), 2,45-2,08 (м, 3H), 2,00 (дд, 1H), 1,94-1,57 (м, 5H), 1,57-1,41 (м, 7H), 1,39-1,23 (м, 17H), 1,23-0,82 (м, 7H).

**S6-3-II-3-2**

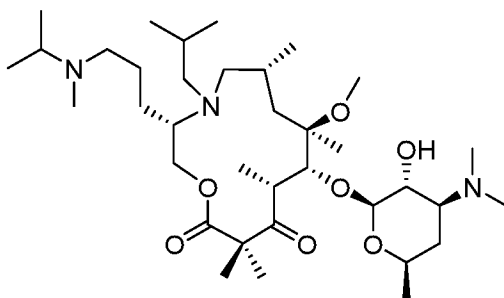
[00517] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-4-пропил-3-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S6-3-II-3-2) (Соединение 127).**

[00518] Получали согласно методам синтеза **S6-3-II-1-1** из **S2-1-II-3** и пирролидина с получением 12,7 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 214,2 $[M+3H]^+$, 320,7 $[M+2H]^+$, 640,3 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,52 (с, 3H), 4,44 (д, 1H), 4,40-4,21 (м, 1H), 4,10-3,80 (м, 2H), 3,71 (дд, 1H), 3,66-3,52 (м, 1H), 3,44 (т, 2H), 3,21-2,90 (м, 6H), 2,80 (с, 9H), 2,65-2,45 (м, 1H), 2,45-2,12 (м, 3H), 2,12-1,90 (м, 6H), 1,91-1,59 (м, 5H), 1,43 (с, 7H), 1,42-1,22 (м, 14H), 1,22-0,72 (м, 8H).

**S6-3-I1-3-3**

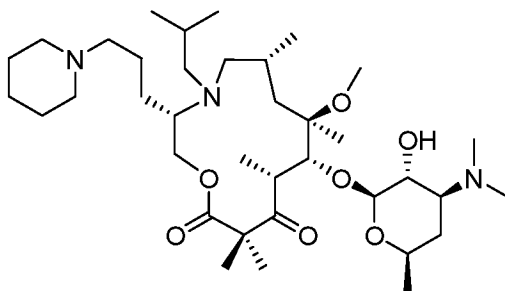
[00519] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(3-(изоиндолин-2-ил)пропил)-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-4-пропил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S6-3-I1-3-3) (Соединение 126).**

[00520] Получали согласно методам синтеза **S6-3-I1-1-1** из **S2-1-I1-3** и изондолина с получением 11,9 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 230,1 $[M+3H]^3+$, 344,7 $[M+2H]^2+$, 688,3 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,54 (с, 2H), 7,26 (с, 4H), 4,69-4,20 (м, 3H), 4,20-3,86 (м, 6H), 3,69 (дд, 1H), 3,65-3,51 (м, 1H), 3,48-3,34 (м, 2H), 3,28-3,09 (м, 2H), 3,00 (с, 2H), 2,96-2,78 (м, 4H), 2,78-2,51 (м, 7H), 2,51-2,10 (м, 2H), 2,00-1,89 (м, 2H), 1,87-1,58 (м, 5H), 1,58-1,19 (м, 19H), 1,14-0,82 (м, 7H).

**S6-3-I1-4-1**

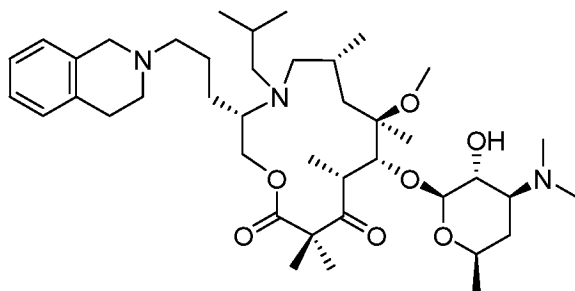
[00521] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-4-изобутил-3-(3-(изопропил(метил)амино)пропил)-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S6-3-I1-4-1) (Соединение 8).**

[00522] Получали согласно методам синтеза **S6-3-I1-1-1** из **S2-1-I1-4** и N-метилизопропиламина с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 656,34 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 4,45 (д, 2H), 4,05 (д, 1H), 3,85 (т, 1H), 3,77-3,51 (м, 3H), 3,52-3,42 (м, 1H), 3,17-3,01 (м, 3H), 2,89-2,67 (м, 12H), 2,46-2,19 (м, 3H), 2,19-1,94 (м, 3H), 1,92-1,46 (м, 10H), 1,38-1,23 (м, 18H), 1,07 (дд, 6H), 0,90 (т, 6H).

**S6-3-II-4-2**

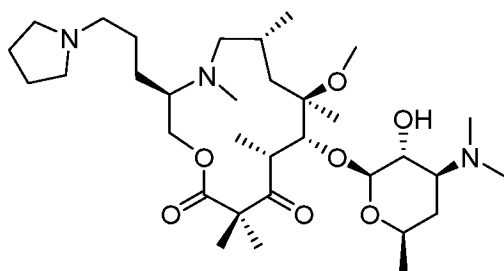
[00523] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-4-изобутил-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-3-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S6-3-II-4-2) (Соединение 121).**

[00524] Получали согласно методам синтеза **S6-3-II-1-1** из **S2-1-II-4** и пиперидина с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 668,29 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил- d_3) δ 4,82 (м, 1H), 4,55-4,34 (м, 2H), 4,05 (д, 1H), 3,85 (т, 1H), 3,79-3,56 (м, 2H), 3,45 (дд, 1H), 3,41-3,33 (м, 1H), 3,29-2,89 (м, 6H), 2,79 (с, 9H), 2,44-2,19 (м, 3H), 2,19-1,96 (м, 3H), 1,94-1,78 (м, 5H), 1,78-1,60 (м, 5H), 1,53 (д, 5H), 1,43-1,17 (м, 12H), 1,05 (дд, 6H), 0,90 (дд, 6H).

**S6-3-II-4-3**

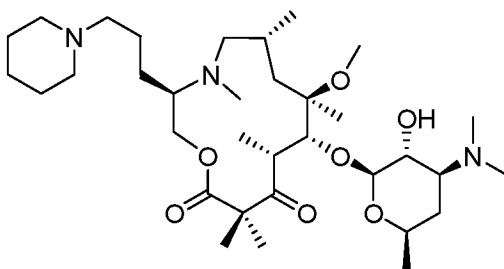
[00525] **(3S,6R,8R,9R,10R)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-4-изобутил-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S6-3-II-4-3) (Соединение 141).**

[00526] Получали согласно методам синтеза **S6-3-II-1-1** из **S2-1-II-4** и 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 716,32 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,41-6,89 (м, 4H), 4,66-4,40 (м, 2H), 4,27-4,01 (м, 3H), 4,01-3,62 (м, 3H), 3,62-3,30 (м, 3H), 3,15 (дд, 5H), 3,05-2,67 (м, 11H), 2,66-2,01 (м, 6H), 2,01-1,49 (м, 10H), 1,49-1,25 (м, 12H), 1,25-1,02 (м, 5H), 1,02-0,77 (м, 5H).

**S6-3-I2-1-1**

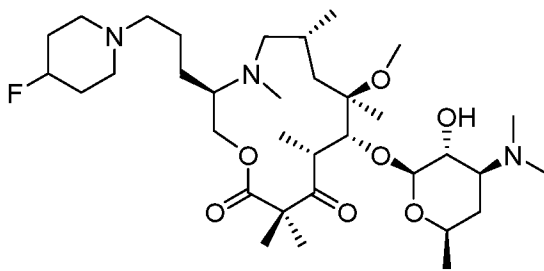
[00527] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-3-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S6-3-I2-1-1) (Соединение 161).**

[00528] Получали согласно методам синтеза **S6-3-I1-1-1** из **S2-1-I2-1** и пирролидина с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 612,37 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 4,45 (д, 1H), 4,26 (т, 2H), 3,85-3,63 (м, 2H), 3,41 (ддд, 3H), 3,31-3,21 (м, 5H), 3,15 (т, 2H), 3,05 (с, 5H), 2,78 (с, 9H), 2,19 (с, 1H), 2,13-1,97 (м, 6H), 1,86 (д, 3H), 1,60 (с, 3H), 1,54 (с, 4H), 1,45-1,23 (м, 12H), 1,05 (д, 3H).

**S6-3-I2-1-2**

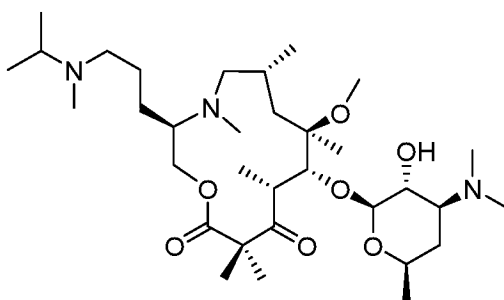
[00529] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-3-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S6-3-I2-1-2) (Соединение 93).**

[00530] Получали согласно методам синтеза **S6-3-I1-1-1** из **S2-1-I2-1** и пиперидина с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 626,48 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 4,45 (д, 1H), 4,26 (т, 2H), 3,84-3,63 (м, 2H), 3,51-3,33 (м, 3H), 3,21-2,91 (м, 11H), 2,78 (с, 9H), 2,20 (с, 1H), 2,08-1,96 (м, 1H), 1,83 (п, 8H), 1,74-1,57 (м, 5H), 1,51 (к, 5H), 1,40 (д, 6H), 1,34 (т, 6H), 1,05 (д, 3H).

**S6-3-I2-1-3**

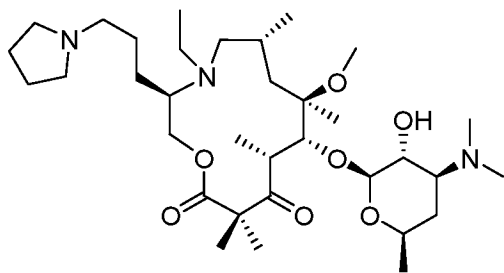
[00531] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(3-(4-фторпиперидин-1-ил)пропил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S6-3-I2-1-3) (Соединение 85).**

[00532] Получали согласно методам синтеза **S6-3-I1-1-1** из **S2-1-I2-1** и 4-фторпиперидина с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 644,36 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 4,75 (д, 1H), 4,45 (д, 1H), 4,29 (дд, 2H), 3,90-3,64 (м, 2H), 3,54-3,32 (м, 4H), 3,07 (с, 5H), 2,95-2,59 (м, 15H), 2,24 (с, 1H), 2,00 (д, 6H), 1,78 (с, 3H), 1,69-1,46 (м, 7H), 1,46-1,25 (м, 12H), 1,07 (д, 3H)

**S6-3-I2-1-4**

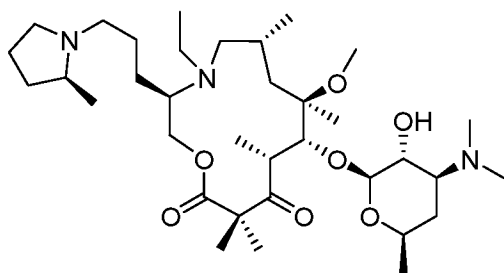
[00533] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(3-(изопропил(метил)амино)пропил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S6-3-I2-1-4) (Соединение 12).**

[00534] Получали согласно методам синтеза **S6-3-I1-1-1** из **S2-1-I2-1** и N-метилизопропиламина с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 614,43 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 4,71 (с, 1H), 4,45 (д, 1H), 4,27 (д, 2H), 3,87-3,63 (м, 2H), 3,53 (п, 1H), 3,49-3,33 (м, 3H), 3,05 (д, 7H), 2,77 (с, 9H), 2,70 (с, 4H), 2,17 (с, 1H), 2,01 (дд, 1H), 1,85 (с, 3H), 1,75-1,43 (м, 7H), 1,43-1,21 (м, 18H), 1,04 (д, 3H).

**S6-3-I2-2-1**

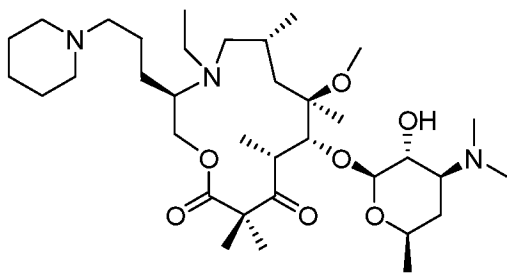
[00535] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-4-этил-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-3-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион** (S6-3-I2-2-1) (Соединение 113).

[00536] Получали согласно методам синтеза **S6-3-I1-1-1** из **S2-1-I2-2** и пирролидина с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 626,31 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 4,46 (д, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,82-3,49 (м, 3H), 3,49-3,20 (м, 6H), 3,21-3,04 (м, 3H), 2,92 (с, 4H), 2,77 (с, 7H), 2,17-1,94 (м, 6H), 1,94-1,68 (м, 5H), 1,68-1,41 (м, 7H), 1,43-1,26 (м, 13H), 1,21 (с, 3H), 0,97 (с, 3H).

**S6-3-I2-2-2**

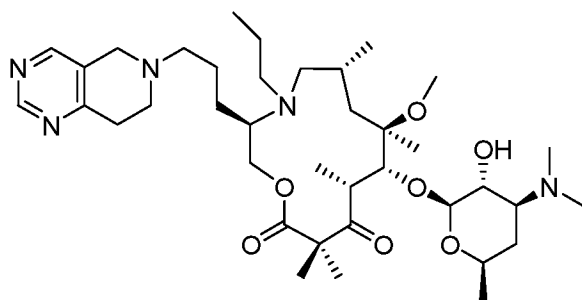
[00537] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-4-этил-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-3-(3-((S)-2-метилпирролидин-1-ил)пропил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион** (S6-3-I2-2-2) (Соединение 88).

[00538] Получали согласно методам синтеза **S6-3-I1-1-1** из **S2-1-I2-2** и (S)-2-метилпирролидина с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 640,32 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 4,46 (д, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,80-3,51 (м, 4H), 3,49-3,22 (м, 4H), 2,97 (д, 7H), 2,77 (с, 7H), 2,28 (дк, 2H), 2,14-1,92 (м, 4H), 1,92-1,65 (м, 6H), 1,66-1,26 (м, 22H), 1,19 (с, 3H), 0,95 (с, 3H).

**S6-3-I2-2-3**

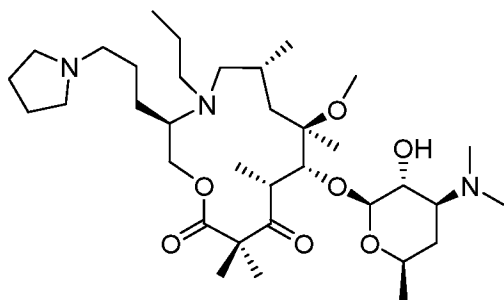
[00539] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-4-этил-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-3-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион** (S6-3-I2-2-3) (Соединение 140).

[00540] Получали согласно методам синтеза **S6-3-II-1-1** из **S2-1-I2-2** и пиперидина с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 640,32 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 4,46 (д, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,83-3,39 (м, 4H), 3,38-3,24 (м, 2H), 3,24-2,83 (м, 10H), 2,77 (с, 7H), 2,11-1,93 (м, 2H), 1,84 (дт, 9H), 1,71-1,42 (м, 9H), 1,42-1,26 (м, 13H), 1,21 (с, 3H), 0,97 (с, 3H).

**S6-3-I2-3-1**

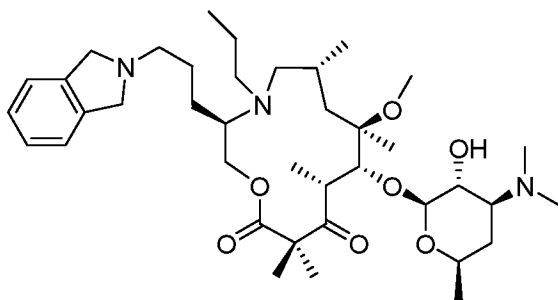
[00541] **(3R,6R,8R,9R,10R)-3-(3-(7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)пропил)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-4-пропил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион** (S6-3-I2-3-1) (Соединение 182).

[00542] Получали согласно методам синтеза **S6-3-II-1-1** из **S2-1-I2-3** и 5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидина с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 704,04 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,93 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 4,45 (д, 1H), 4,41-4,10 (м, 2H), 3,73 (к, 4H), 3,57-3,16 (м, 6H), 3,08-2,87 (м, 9H), 2,84 (с, 6H), 2,80-2,63 (м, 2H), 2,18-1,60 (м, 8H), 1,61-1,44 (м, 6H), 1,42-1,22 (м, 13H), 1,01-0,85 (м, 6H).

**S6-3-I2-3-2**

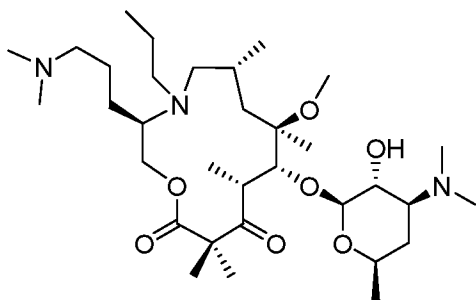
[00543] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-4-пропил-3-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S6-3-I2-3-2) (Соединение 144).**

[00544] Получали согласно методам синтеза **S6-3-I1-1-1** из **S2-1-I2-3** и пирролидина с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 640,32 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 4,45 (д, 1H), 4,09 (с, 2H), 3,79-3,64 (м, 1H), 3,57 (с, 1H), 3,44 (дд, 1H), 3,41-3,22 (м, 7H), 3,15 (дт, 3H), 2,87 (с, 4H), 2,79 (с, 8H), 2,14-1,96 (м, 6H), 1,80 (с, 4H), 1,66-1,41 (м, 8H), 1,40-1,20 (м, 13H), 0,96 (дд, 6H).

**S6-3-I2-3-3**

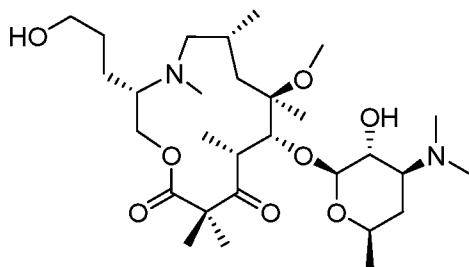
[00545] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(3-(изоиндолин-2-ил)пропил)-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-4-пропил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S6-3-I2-3-3) (Соединение 145).**

[00546] Получали согласно методам синтеза **S6-3-I1-1-1** из **S2-1-I2-3** и изоиндолина с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 688,27 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,29 (т, 4H), 4,46 (д, 1H), 4,18 (с, 6H), 3,72 (ддт, 1H), 3,61-3,31 (м, 5H), 2,98 (д, 8H), 2,79 (с, 7H), 2,02 (ддд, 2H), 1,82 (с, 7H), 1,51 (д, 5H), 1,44-1,23 (м, 13H), 1,00 (т, 6H).

**S6-3-I2-3-5**

[00547] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(3-(диметиламино)пропил)-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-4-пропил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S6-3-I2-3-5) (Соединение 21).**

[00548] Получали согласно методам синтеза **S6-3-I1-1-1** из **S2-1-I2-3** и диметиламина с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 614,26 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 4,45 (д, 1H), 4,08 (с, 2H), 3,78-3,52 (м, 2H), 3,44 (дд, 1H), 3,38-3,32 (м, 1H), 3,14-2,52 (м, 22H), 2,21-1,93 (м, 2H), 1,75 (с, 4H), 1,64-1,40 (м, 8H), 1,39-1,18 (м, 14H), 0,96 (дд, 6H).

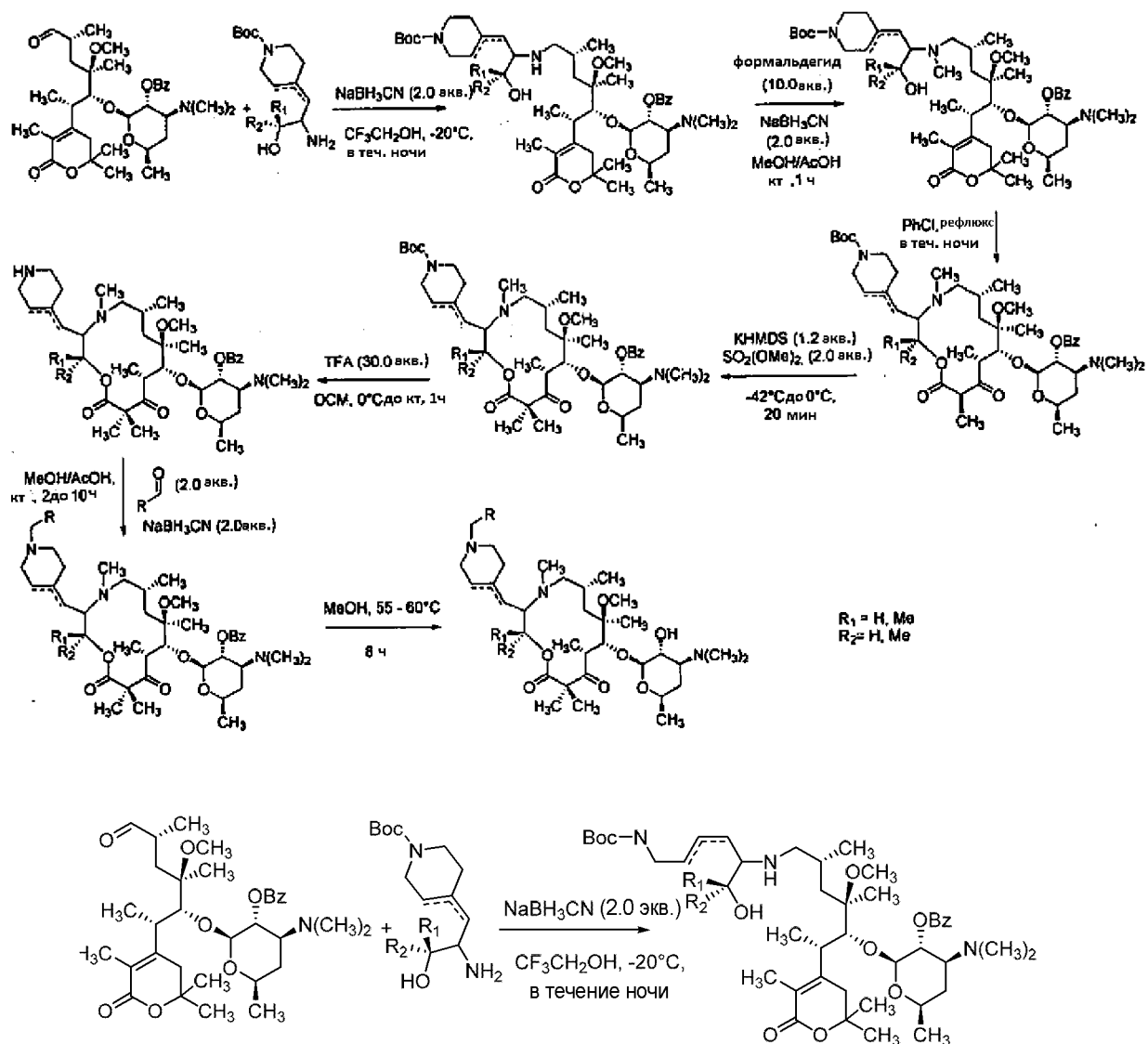
**S6-4-I1-1**

[00549] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(3-гидроксипропил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S6-4-I1-1) (Соединение 4).**

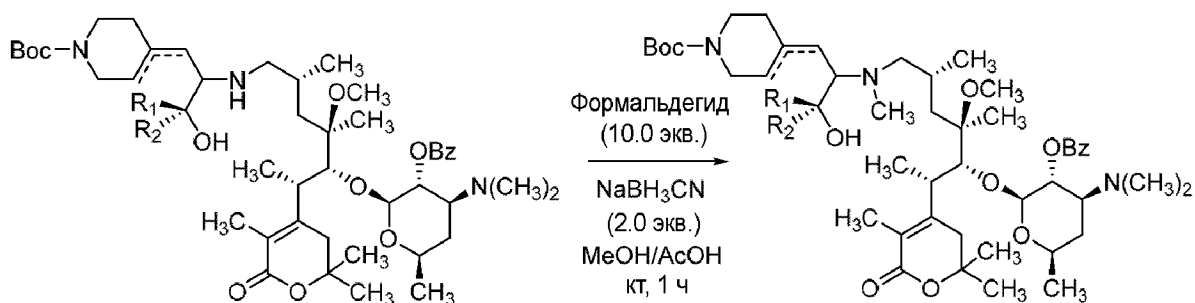
[00550] Получали из **S6-1-I1-1** согласно методам **S2-2-I3-1** с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 559,35 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 4,44 (д, 1H), 4,24 (т, 2H), 3,86-3,67 (м, 2H), 3,64 (т, 2H), 3,49-3,37 (м, 2H), 3,33 (д,

3H), 3,04 (д, 7H), 2,82 (дд, 1H), 2,75 (с, 6H), 2,21 (с, 1H), 2,07-1,90 (м, 2H), 1,89-1,54 (м, 4H), 1,49 (д, 5H), 1,45-1,24 (м, 13H), 1,06 (д, 3H).

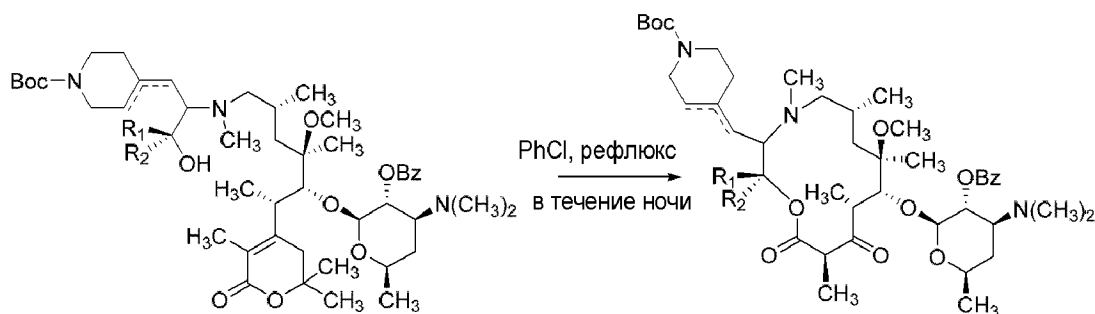
Схема 7.



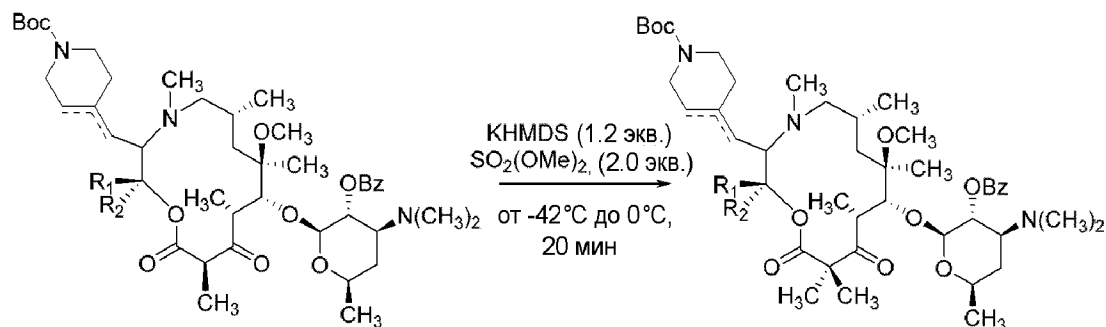
[00551] К перемешиваемому раствору аминспирта (1,2 экв.) и цианоборогидрида натрия (2,0 экв.) в трифторэтаноле при -20°C по каплям добавляли раствор (2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-2-(((2R,3R,4R,6R)-4-метокси-4,6-диметил-7-оксо-2-(2,2,5-триметил-4-оксо-4Н-1,3-диоксин-6-ил)гептан-3-ил)окси)-6-метилтетрагидро-2Н-пиран-3-илбензоат (1,0 экв.) в трифторэтаноле (конечная концентрация 0,1 М). Реакционную среду перемешивали в течение ночи. По окончании реакцию среду разбавляли ДХМ и гасили добавкой насыщ. водн. NaHCO_3 . Органическую фазу трижды экстрагировали ДХМ. Органические слои собирали, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Чистые соединения получали очисткой на колоночной хроматографии (элюент: ДХМ/MeOH: от 100:0 до 90:10+1% NEt_3) в виде белых твердых веществ с металлическим оттенком.



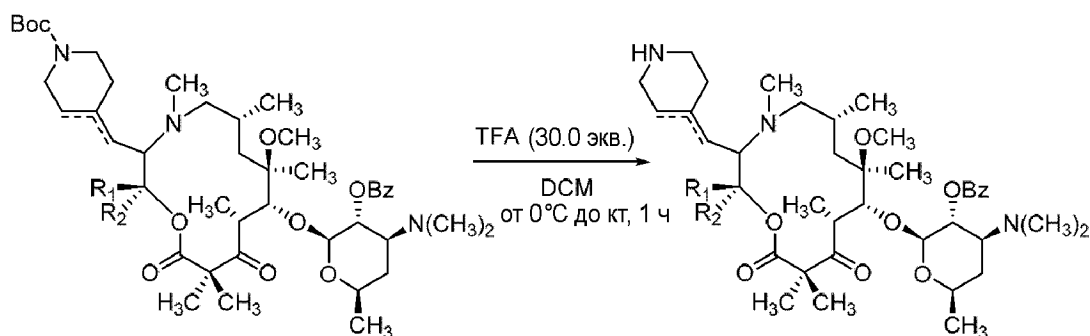
[00552] К перемешиваемому раствору предыдущего соединения (1,0 экв.) и цианоборгидрида натрия (2,0 экв.) в смеси MeOH/AcOH 9:1 (0,1 М) при комнатной температуре по каплям добавляли формальдегид (15 экв., 37% масс. в MeOH) в трифторэтаноле. Реакционную среду перемешивали в течение 1 часа, после чего анализ ЖХ-МС показал полное метилирование северного азота. Реакционную среду разбавляли ДХМ и гасили насыщ. водн. NaHCO₃. Органическую фазу трижды экстрагировали ДХМ. Органические слои собирали, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Чистые соединения получали очисткой на колоночной хроматографии (Элюент: ДХМ/MeOH: от 100:0 до 90:10+1% NEt₃) в виде белых твердых веществ с металлическим оттенком.



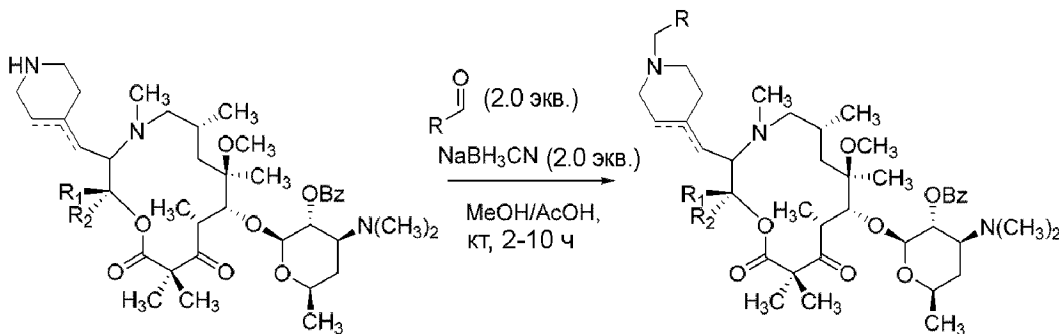
[00553] Чистое соединение с предыдущей стадии трижды подвергали азеотропной перегонке с толуолом и выдерживали в высоком вакууме в течение ночи. Раствор указанного в заголовке соединения в сухом хлорбензоле (1 мМ раствор) в атмосфере аргона помещали кипятить с обратным холодильником в течение ночи. На этом этапе анализ ЖХ-МС показал полную циклизацию в желаемый продукт. Хлорбензол удаляли в вакууме, и продукт использовали как таковой на следующей стадии.



[00554] К перемешиваемому раствору макролид в ТГФ (0,1 М) при -42°C (баня ацетонитрил/сухой лед) в атмосфере аргона добавляли молярный раствор KHMDS (1,2 экв.), и реакционной смеси давали перемешиваться в течение 10 минут при этой температуре. Затем по каплям добавляли два эквивалента сульфата натрия при -42°C и баню ацетонитрил/сухой лед заменяли баней со льдом. Реакционную смесь выдерживали при перемешивании при 0°C до полного превращения (обычно 20 мин). Десять экв. NEt_3 добавляли к реакционной среде, чтобы удалить избыток диметилсульфата, и реакционной среде давали нагреться до комнатной температуры. Полунасыщенный раствор NH_4Cl и ДХМ затем добавляли в реакционную среду и органическую фазу трижды экстрагировали ДХМ. Органические слои собирали, сушили над Na_2SO_4 и, наконец, концентрированные при пониженном давлении с получением желаемых макролидов, которые очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: ДХМ/MeOH: от 100:0 до 90:10+1% NEt_3).

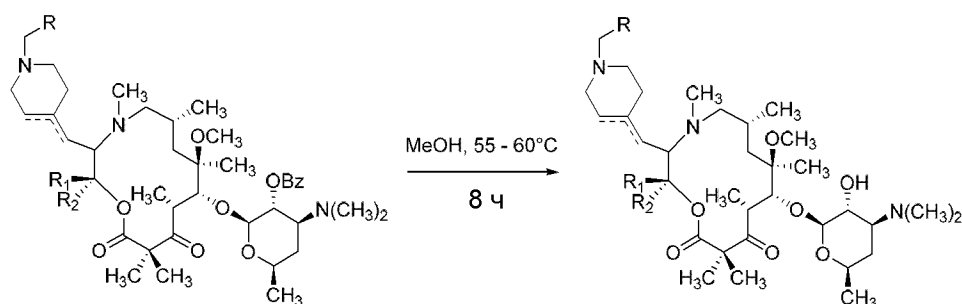


[00555] ТФУ (30,0 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору макролида (1,0 экв.) в ДХМ (0,1 М раствор) при 0°C , и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до полного снятия защиты. Через 1 час ЖХ-МС показала полное превращение. ДХМ и NaHCO_3 насыщ. водн. добавляли к реакционной смеси и продолжали интенсивное перемешивание в течение 5 мин, а водную фазу экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Органические слои собирали, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением макролида без защитной группы, который использовали в таком виде на следующей стадии.



[00556] Альдегид (2,0 до 4,0 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору макролида (1,0 экв.) и цианоборогидрид натрия (53 мг, 0,84 ммоль, 2,0 экв.) в

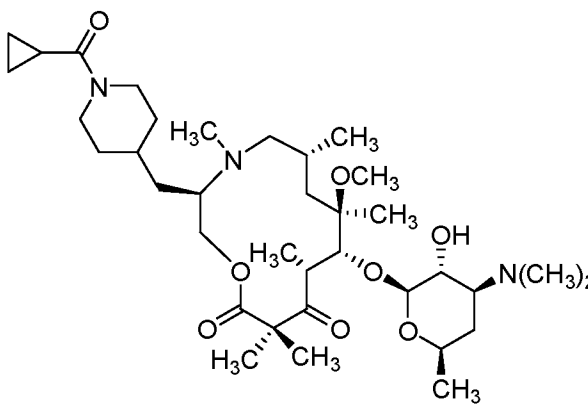
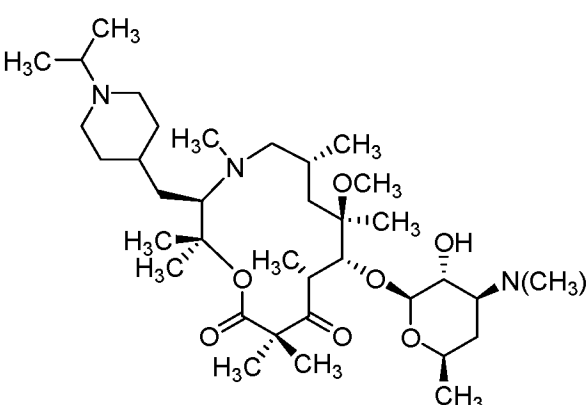
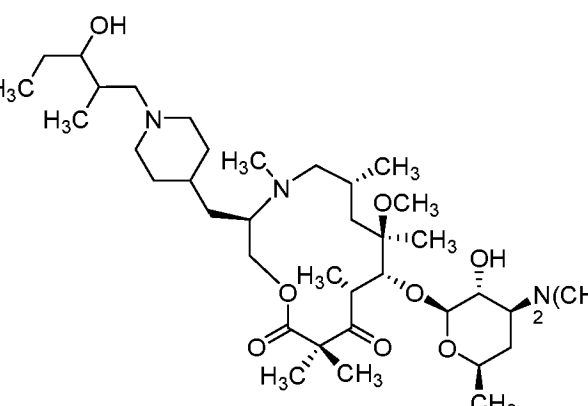
трифторэтанол (0,1 М), и реакцию выдерживали при перемешивании до полного израсходования исходного материала. Через 2-8 часов реакции ЖХ-МС показала полное превращение исходного материала в желаемый продукт. ДХМ и воду добавляли к реакционной смеси, и водную фазу трижды экстрагировали ДХМ. Органические слои собирали, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением желаемого продукта, который очищали колоночной хроматографией (ДХМ/MeOH+1% NEt_3 от 100:0 до 70:30).

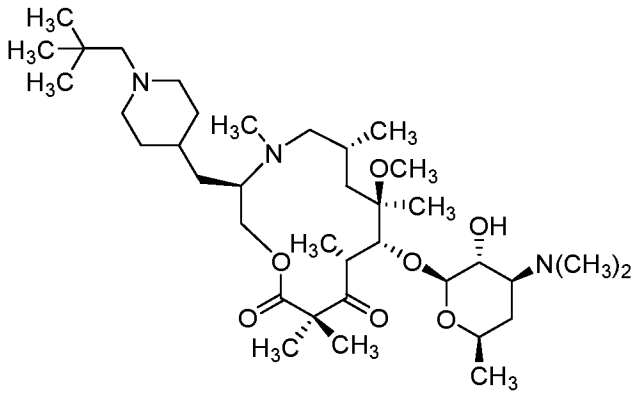
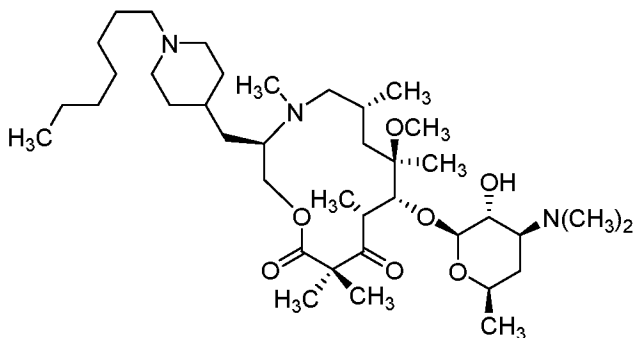
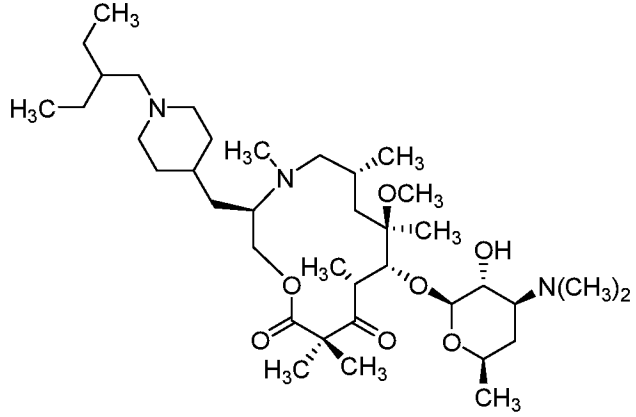


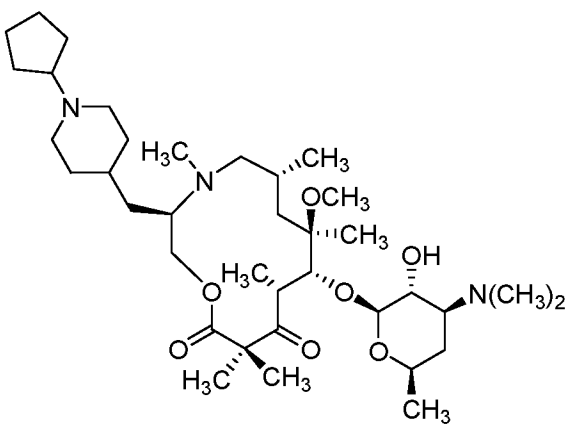
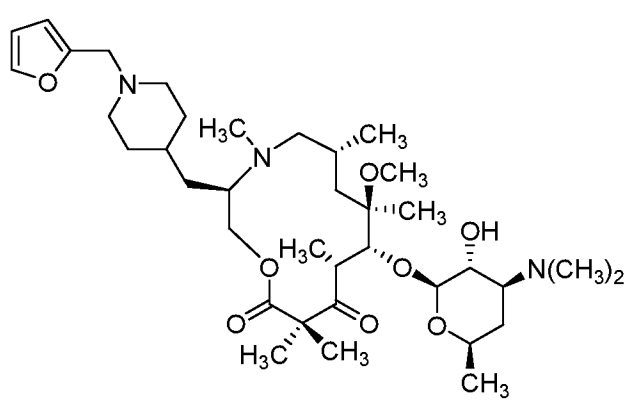
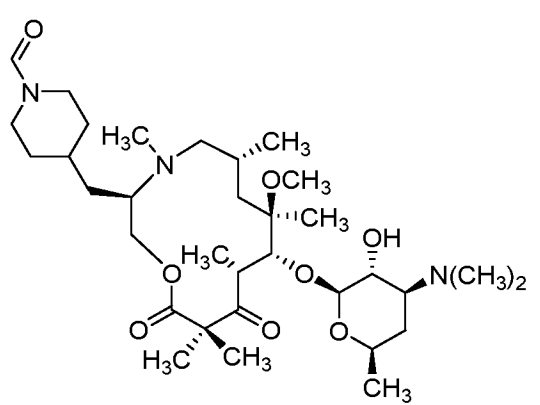
[00557] Макролидное соединение разбавляли в MeOH (0,01 М), раствор нагревали до 55-60°C и продолжали перемешивать при этой температуре до полного снятия защиты с бензоильной группы (обычно 8 часов). Затем реакционную среду концентрировали под вакуумом, и неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ с получением чистых аналогов макролидов.

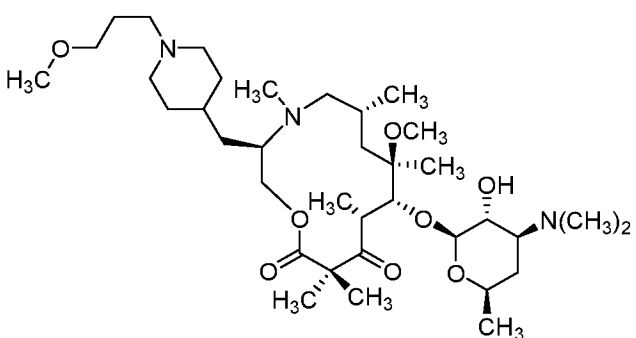
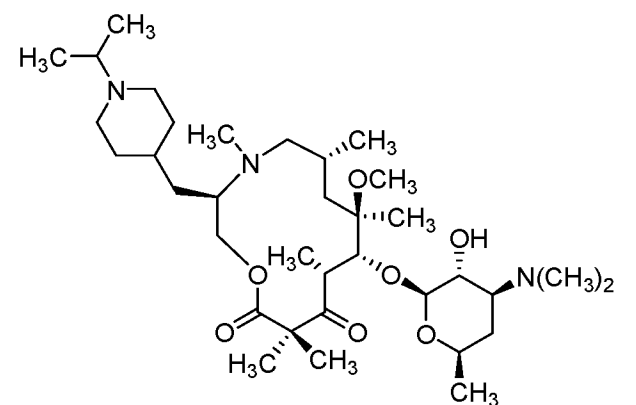
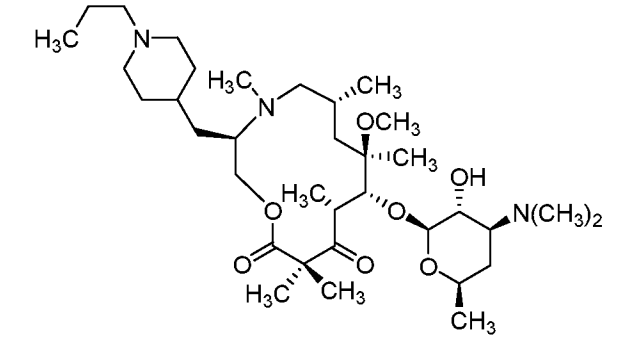
[00558] Следующие соединения получали с использованием синтетических методик, подробно описанных на Схеме 7, с использованием промежуточных соединений **I10-I16** и **I19**. Соединение **2** получали из побочного продукта (элиминирование/раскрытие азетидинового цикла), образующегося при синтезе соединения **1**.

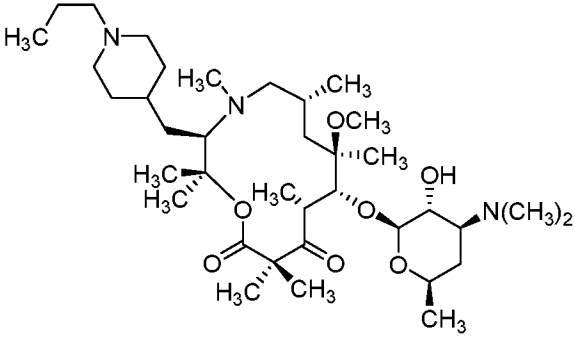
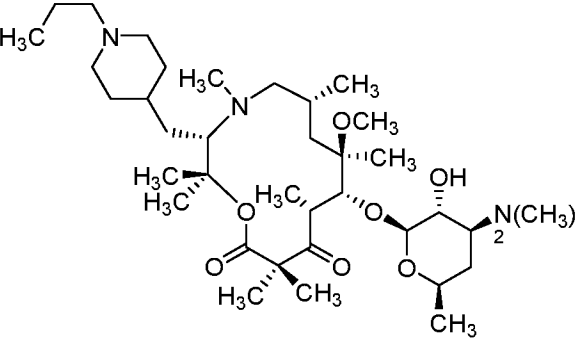
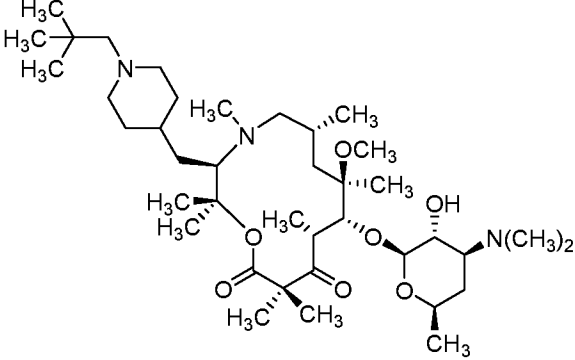
Соединение	Характеристика
41	^1H ЯМР (600 МГц, метанол- d_4) δ 4,44 (д, 1H), 4,31-4,13 (м, 2H), 3,89-3,76 (м, 1H), 3,76-3,68 (м, 1H), 3,55-3,46 (м, 2H), 3,46-3,39 (м, 1H), 3,37-3,32 (м, 2H), 3,12-3,05 (м, 4H), 2,98-2,89 (м, 2H), 2,89-2,79 (м, 6H), 2,77 (с, 6H), 2,26-2,14 (м, 1H), 2,09 (д, 1H), 2,01 (д, 1H), 1,96-1,85 (м, 1H), 1,85-1,64 (м, 4H), 1,64-1,56 (м, 2H), 1,50 (с, 3H), 1,45-1,25 (м, 12H), 1,04 (с, 3H), 1,01-0,9 (м, 3H)

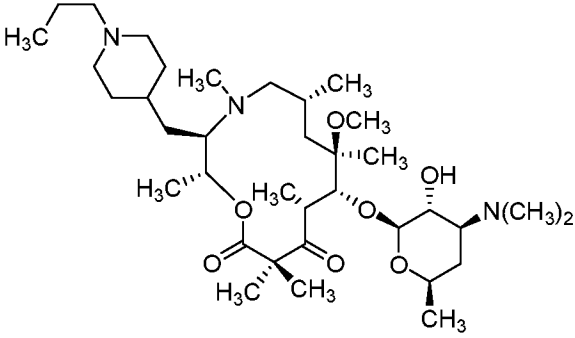
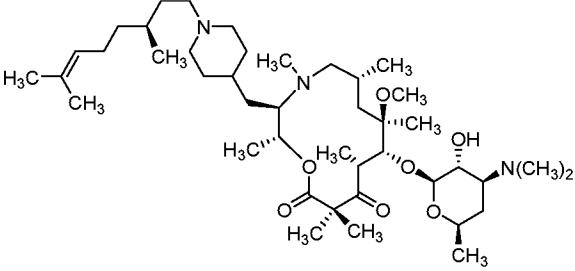
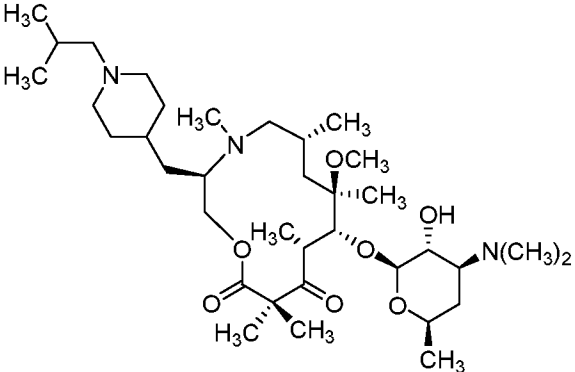
 45	¹ H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 4,57-4,45 (м, 1H), 4,41 (д, 1H), 4,39-4,31 (м, 1H), 4,29-4,17 (м, 1H), 3,72-3,63 (м, 1H), 3,41-3,33 (м, 2H), 3,22-3,12 (м, 1H), 3,12-2,97 (м, 6H), 2,85-2,75 (м, 1H), 2,74-2,63 (м, 4H), 2,60 (с, 6H), 2,31 (д, 1H), 2,37-2,25 (м, 1H), 2,24-2,27 (м, 1H), 2,04-1,88 (м, 2H), 1,88-1,78 (м, 1H), 1,77-1,66 (м, 2H), 1,62-1,44 (м, 1H), 1,51 (с, 3H), 1,45-1,39 (м, 3H), 1,38-1,32 (м, 3H), 1,29 (д, 6H), 1,16-1,00 (м, 2H), 0,98-0,88 (м, 1H), 0,84 (д, 2H), 0,80 (д, 2H).
 47	¹ H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 4,51 (д, 1H), 4,38-4,33 (м, 1H), 4,15 (д, 1H), 3,74 (ддд, 2H), 3,66 (дд, 1H), 3,54-3,38 (м, 6H), 3,06 (д, 1H), 3,00 (с, 3H), 2,94 (с, 3H), 2,82 (с, 6H), 2,30-2,21 (м, 1H), 2,19-2,11 (м, 2H), 2,07-1,96 (м, 2H), 1,94-1,86 (м, 1H), 1,83 (д, 1H), 1,76-1,61 (м, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,56 (с, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,42 (с, 3H), 1,41-1,30 (м, 16H), 1,08 (д, 3H).
 35	¹ H ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 4,74 (д, 1H), 4,44 (д, 1H), 4,33-4,24 (м, 2H), 3,90-3,80 (м, 1H), 3,79-3,67 (м, 2H), 3,55 (т, 1H), 3,48-3,44 (м, 1H), 3,40-3,32 (м, 2H), 3,21-3,09 (м, 2H), 3,06 (с, 3H), 3,04-3,00 (м, 1H), 2,95 (т, 1H), 2,88-2,81 (м, 5H), 2,80 (с, 7H), 2,25-2,17 (м, 0H), 2,17-2,11 (м, 1H), 2,05-1,92 (м, 2H), 1,86-1,68 (м, 5H), 1,67-1,58 (м, 1H), 1,56-1,47 (м, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,41 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,35 (д, 3H), 1,33 (д, 3H), 1,12-1,08 (м, 3H),

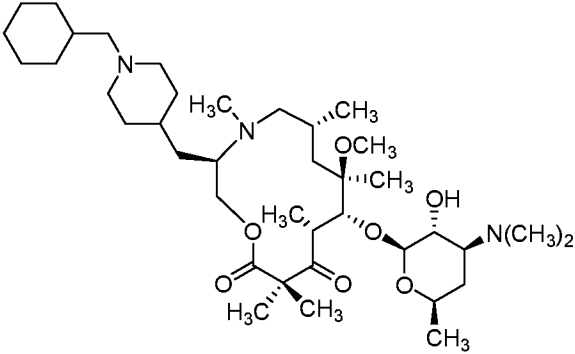
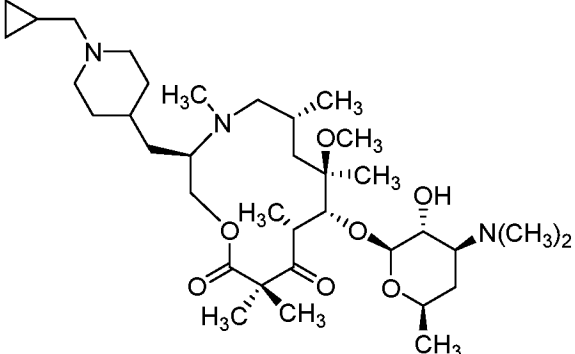
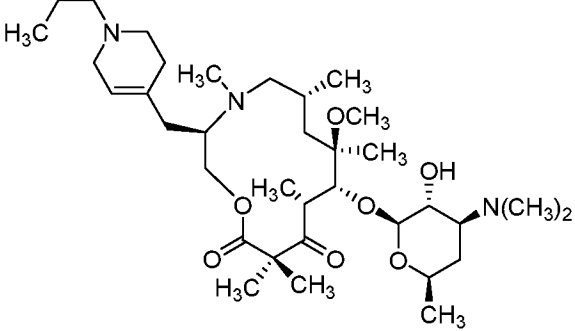
 54	¹ H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 4,80-4,66 (м, 1H), 4,43 (д, 1H), 4,34-4,22 (м, 2H), 3,92-3,82 (м, 1H), 3,71 (ддт, 1H), 3,39-3,33 (м, 2H), 3,29-3,22 (м, 1H), 3,17-3,08 (м, 2H), 3,05 (с, 3H), 2,92-2,78 (м, 2H), 2,72 (с, 6H), 2,61-2,48 (м, 2H), 2,48-2,36 (м, 2H), 2,30-2,17 (м, 1H), 2,01-1,96 (м, 1H), 1,94-1,86 (м, 1H), 1,83-1,67 (м, 1H), 1,53 (с, 3H), 1,52-1,45 (м, 7H), 1,39 (с, 3H), 1,34 (д, 3H), 1,31 (д, 3H), 1,11-1,01 (м, 3H), 0,97 (с, 9H).
 56	¹ H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 4,77 (д, 1H), 4,44 (д, 1H), 4,32 (д, 1H), 4,31-4,26 (м, 1H), 3,89 (с, 1H), 3,74 (дкд, 1H), 3,57 (т, 2H), 3,47 (дд, 1H), 3,40 (ддд, 1H), 3,36-3,32 (м, 0H), 3,20-3,13 (м, 1H), 3,07 (с, 3H), 3,06-3,02 (м, 2H), 2,96-2,89 (м, 1H), 2,87 (с, 3H), 2,82 (с, 6H), 2,28-2,20 (м, 1H), 2,13 (д, 1H), 2,04 (ддд, 1H), 1,97 (д, 1H), 1,83-1,71 (м, 5H), 1,70-1,63 (м, 1H), 1,60 (дд, 1H), 1,56-1,49 (м, 1H), 1,52 (с, 3H), 1,42 (с, 3H), 1,40 (с, 3H), 1,39-1,37 (м, 9H), 1,35 (д, 2H), 1,33 (д, 5H), 1,07 (д, 3H), 0,94-0,89 (м, 2H).
 58	¹ H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 4,81-4,64 (м, 1H), 4,42 (д, 1H), 4,35-4,14 (м, 2H), 3,91-3,82 (м, 1H), 3,69 (тд, 1H), 3,40 (ддд, 1H), 3,23-3,14 (м, 1H), 2,99 (шир. с, 3H), 2,94-2,79 (м, 2H), 2,69 (с, 7H), 2,59-2,44 (м, 2H), 2,29-2,06 (м, 1H), 2,04-1,92 (м, 2H), 1,85 (д, 1H), 1,75-1,56 (м, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,49-1,37 (м, 15H), 1,34 (с, 3H),

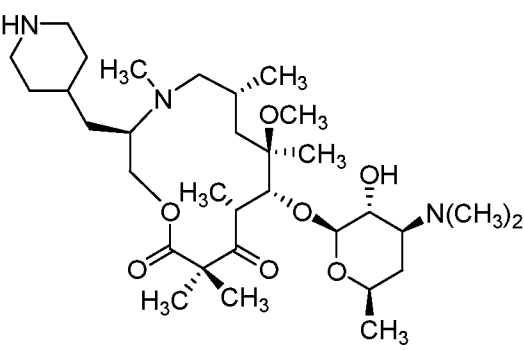
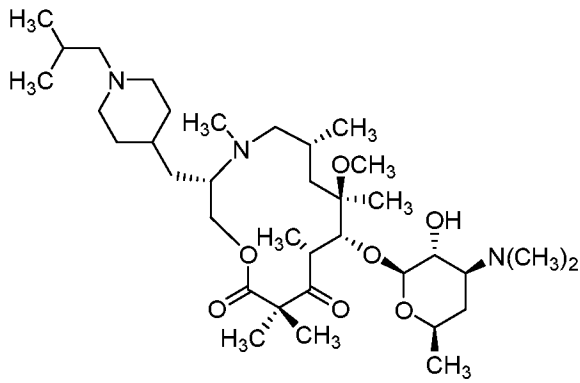
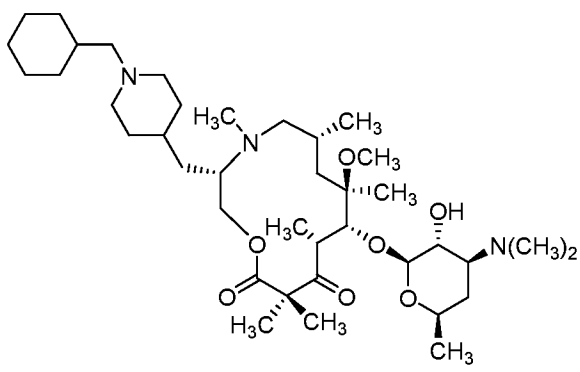
	1,30 (тт, 3H), 1,13-0,97 (м, 3H), 0,91 (тд, 6H).
 60	¹ H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 4,81-4,64 (м, 1H), 4,43 (д, 1H), 4,34-4,14 (м, 2H), 3,91-3,83 (м, 1H), 3,70 (дкд, 1H), 3,55-3,45 (м, 2H), 3,41 (дд, 1H), 3,28-3,19 (м, 1H), 3,03 (шир. с, 3H), 2,86-2,73 (м, 5H), 2,70 (с, 6H), 2,14-2,04 (м, 3H), 2,01-1,90 (м, 2H), 1,86-1,76 (м, 2H), 1,73-1,62 (м, 5H), 1,53 (с, 3H), 1,46 (тд, 1H), 1,38 (с, 3H), 1,34 (д, 3H), 1,33-1,29 (м, 5H), 0,99-1,07 (м, 3H).
 62	¹ H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 7,56 (д, 1H), 6,49 (д, 1H), 6,44 (дд, 1H), 4,74 (д, 1H), 4,44 (д, 1H), 4,31 (д, 1H), 4,26 (дд, 1H), 3,94 (с, 2H), 3,91-3,84 (м, 1H), 3,74 (дкд, 1H), 3,46 (дд, 1H), 3,42-3,32 (м, 2H), 3,18 (к, 3H), 3,06 (с, 3H), 2,99 (д, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,81 (с, 6H), 2,51 (т, 2H), 2,23 (с, 1H), 2,07-1,97 (м, 2H), 1,88-1,82 (м, 1H), 1,82-1,70 (м, 1H), 1,62 (дд, 2H), 1,53 (с, 3H), 1,52-1,49 (м, 1H), 1,41 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,35 (д, 3H), 1,33 (д, 3H), 1,06 (д, 3H).
 64	¹ H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,01 (д, 1H), 4,79-4,71 (м, 1H), 4,44 (д, 1H), 4,35 (ддд, 1H), 4,32-4,24 (м, 2H), 3,93-3,83 (м, 1H), 3,81-3,69 (м, 2H), 3,45 (дд, 1H), 3,39-3,32 (м, 2H), 3,21-3,11 (м, 1H), 3,06 (с, 3H), 2,89-2,80 (м, 3H), 2,78 (с, 6H), 2,72 (тдд, 1H), 2,22 (с, 1H), 2,02 (ддд, 1H), 1,96 (дд, 1H), 1,87-1,71 (м, 4H), 1,66-1,61 (м, 1H),

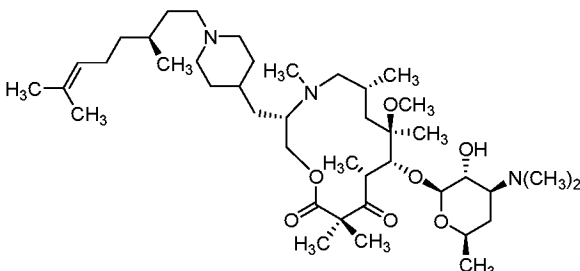
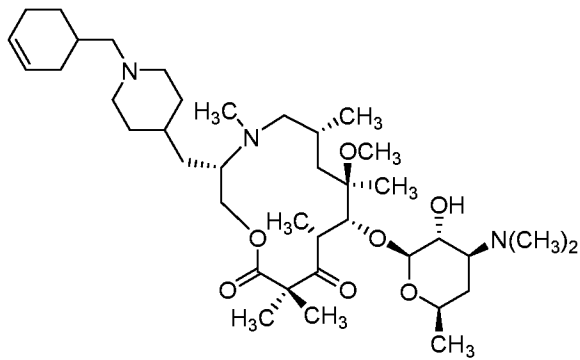
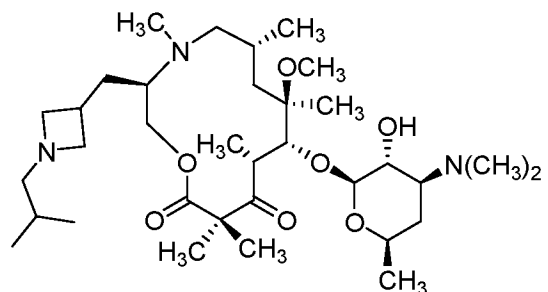
	1,54 (с, 3H), 1,52-1,46 (м, 1H), 1,41 (с, 3H), 1,40 (с, 3H), 1,36 (д, 3H), 1,32 (д, 3H), 1,30-1,25 (м, 1H), 1,23-1,16 (м, 1H), 1,06 (д, 3H).
 50	¹ H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 4,75 (д, 1H), 4,43 (д, 1H), 4,32 (д, 1H), 4,26 (дд, 1H), 3,90-3,84 (м, 1H), 3,75 (дкд, 1H), 3,61-3,522 (м, 1H), 3,47-3,42 (м, 2H), 3,42-3,37 (м, 1H), 3,31 (с, 3H), 3,19-3,13 (м, 2H), 3,07 (с, 3H), 3,05-2,99 (м, 1H), 2,99 (д, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,82 (с, 6H), 2,30 (с, 3H), 2,26-2,21 (м, 1H), 2,14-2,09 (м, 1H), 2,07-1,98 (м, 3H), 1,82-1,70 (м, 2H), 1,71-1,58 (м, 2H), 1,52 (дд, 1H), 1,52 (с, 3H), 1,41 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,34 (д, 3H), 1,32 (д, 3H), 1,07 (д, 3H).
 52	¹ H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 4,78-4,71 (м, 1H), 4,43 (д, 1H), 4,36-4,17 (м, 3H), 3,93-3,84 (м, 1H), 3,69 (pt, 1H), 3,46-3,34 (м, 3H), 3,17 (д, 1H), 3,03 (с, 3H), 2,89-2,80 (м, 3H), 2,67 (с, 6H), 2,25-2,19 (м, 1H), 2,10 (д, 1H), 2,01-1,89 (м, 2H), 1,84-1,56 (м, 8H), 1,52 (с, 3H), 1,49-1,41 (м, 2H), 1,38 (с, 3H), 1,30 (дд, 12H), 1,09-1,03 (м, 3H).
 42	¹ H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 4,80-4,68 (м, 1H), 4,44 (дд, 1H), 4,34-4,21 (м, 2H), 3,92-3,80 (м, 1H), 3,78-3,69 (м, 1H), 3,59-3,50 (м, 2H), 3,46 (ддд, 1H), 3,41-3,33 (м, 2H), 3,23-3,10 (м, 1H), 3,07 (с, 3H), 2,99 (т, 2H), 2,94-2,82 (м, 6H), 2,80 (д, 6H), 2,29-2,18 (м, 1H), 2,12 (д, 1H), 2,08-2,00 (м,

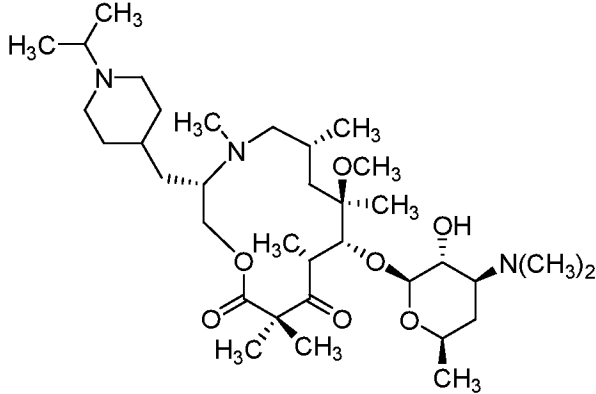
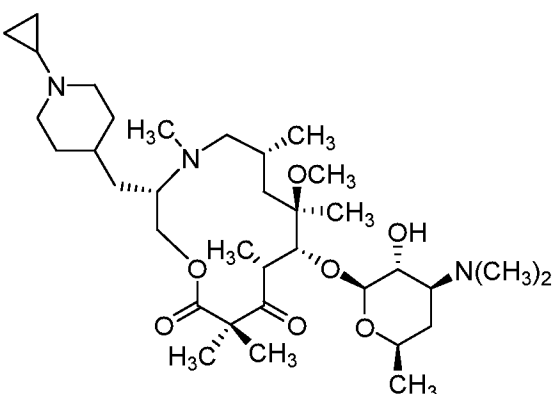
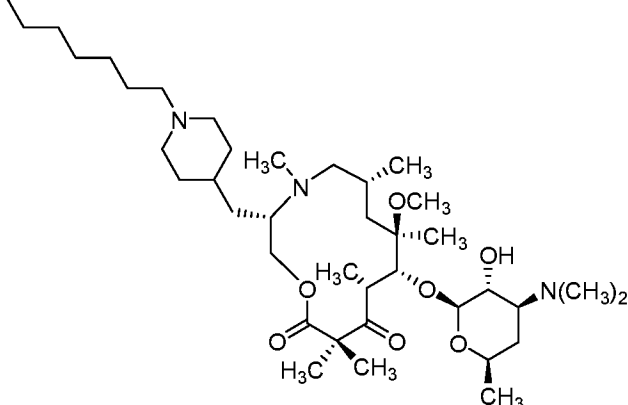
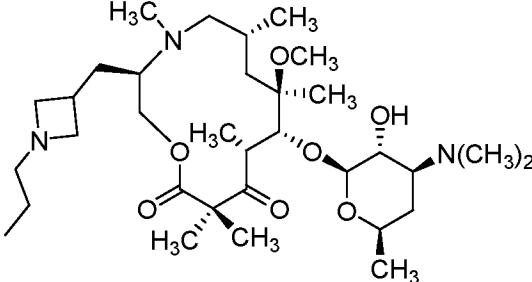
	1H), 1,96 (д, 1H), 1,84-1,71 (м, 4H), 1,71-1,58 (м, 2H), 1,57-1,48 (м, 1H), 1,53 (с, 3H), 1,44-1,37 (м, 6H), 1,34 (ддд, 6H), 1,06 (д, 3H), 1,03-0,98 (м, 3H).
 46	¹ H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 4,47 (д, 1H), 4,35 (т, 1H), 4,15 (д, 1H), 3,74-3,63 (м, 2H), 3,51-3,43 (м, 1H), 3,43-3,34 (м, 2H), 3,23-3,13 (м, 1H), 3,03-2,97 (м, 1H), 2,99 (с, 3H), 2,92 (с, 3H), 2,76 (д, 3H), 2,67 (с, 6H), 2,65-2,56 (м, 1H), 2,31-2,17 (м, 2H), 2,07-1,99 (м, 2H), 1,99-1,88 (м, 2H), 1,78-1,63 (м, 4H), 1,57 (д, 6H), 1,52 (с, 3H), 1,50-1,45 (м, 4H), 1,41 (с, 3H), 1,34 (д, 6H), 1,30 (д, 6H), 1,28-1,19 (м, 2H), 1,07 (д, 2H), 0,98 (к, 3H), 0,93-0,83 (м, 1H).
 48	¹ H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 4,38 (дд, 1H), 4,06 (дд, 1H), 3,63-3,55 (м, 1H), 3,23-3,14 (м, 2H), 3,10-2,97 (м, 1H), 2,91-2,77 (м, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 2,45 (с, 6H), 2,42-2,27 (м, 3H), 2,06 (д, 1H), 1,85-1,71 (м, 4H), 1,66-1,58 (м, 2H), 1,56 (д, 3H), 1,44 (д, 3H), 1,37 (д, 6H), 1,32 (д, 1H), 1,29-1,22 (м, 9H), 1,22-1,13 (м, 1H), 1,07 (д, 1H), 0,98-0,93 (м, 3H), 0,89 (дд, 2H).
 36	¹ H ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 4,46 (д, 1H), 4,35 (т, 1H), 4,15 (д, 1H), 3,73-3,62 (м, 2H), 3,42-3,34 (м, 2H), 3,17-3,07 (м, 1H), 2,99 (с, 3H), 2,98-2,94 (м, 1H), 2,90 (с, 3H), 2,73 (с, 2H), 2,62 (с, 6H), 2,41-2,32 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 1,98-1,86 (м, 2H), 1,86-1,79 (м, 2H), 1,72 (дд, 1H), 1,65-1,59 (м, 1H), 1,56

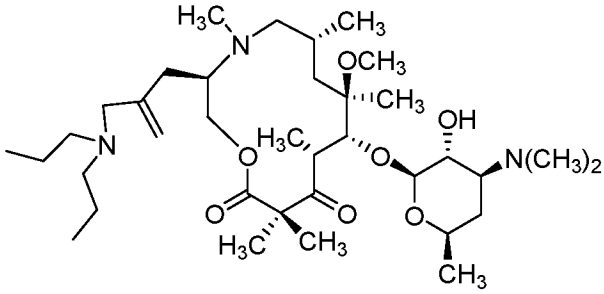
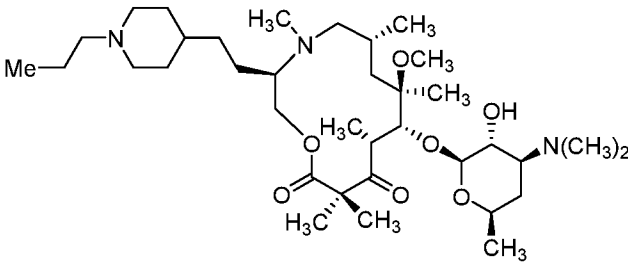
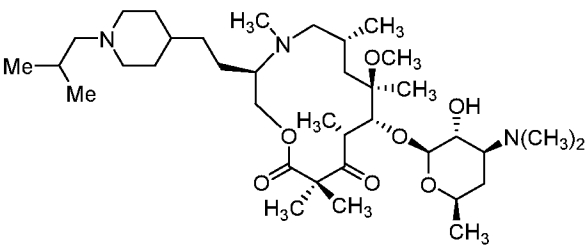
	(д, 6H), 1,51 (с, 3H), 1,50-1,45 (м, 1H), 1,41 (с, 3H), 1,36-1,31 (м, 1H), 1,34 (д, 6H), 1,33-1,22 (м, 1H), 1,29 (д, 3H), 1,07 (д, 3H), 1,01 (с, 3H), 0,91 (с, 9H).
 38	¹ H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 5,16-5,08 (м, 1H), 4,51-4,40 (м, 1H), 4,23-4,09 (м, 1H), 3,75-3,66 (м, 1H), 3,54 (д, 2H), 3,52-3,36 (м, 2H), 3,05-2,98 (м, 2H), 2,96-2,87 (м, 5H), 2,87-2,78 (м, 7H), 2,11-2,04 (м, 2H), 1,97 (д, 1H), 1,94-1,86 (м, 1H), 1,84-1,74 (м, 2H), 1,68 (с, 3H), 1,58 (с, 3H), 1,55-1,47 (м, 7H), 1,41-1,32 (м, 3H), 1,32-1,23 (м, 2H), 1,06-0,98 (м, 5H).
 40	¹ H ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 5,16-5,10 (м, 1H), 4,44 (д, 1H), 4,17-4,23 (м, 1H), 3,75-3,64 (м, 1H), 3,57-3,42 (м, 1H), 3,48-3,36 (м, 3H), 3,01-2,82 (м, 5H), 2,81 (с, 6H), 2,13-1,93 (м, 3H), 1,92-1,81 (м, 1H), 1,79-1,63 (м, 2H), 1,58 (с, 3H), 1,55 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,35 (д, 3H), 1,28 (д, 3H), 1,04-0,97 (м, 3H).
 53	¹ H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 4,79-4,70 (м, 1H), 4,44 (д, 1H), 4,34-4,24 (м, 2H), 3,92-3,82 (м, 1H), 3,78-3,68 (м, 1H), 3,58-3,50 (м, 2H), 3,50-3,42 (м, 1H), 3,42-3,33 (м, 2H), 3,19-3,11 (м, 1H), 3,07 (с, 3H), 2,93-2,83 (м, 8H), 2,80 (с, 6H), 2,27-2,17 (м, 1H), 2,17-2,07 (м, 1H), 2,07-2,00 (м, 1H), 1,98-1,91 (м, 1H), 1,84-1,71 (м, 4H), 1,71-1,58 (м, 2H), 1,56-1,49 (м, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,41 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,35 (д, 3H), 1,33 (д, 3H), 1,06 (д, 4H),

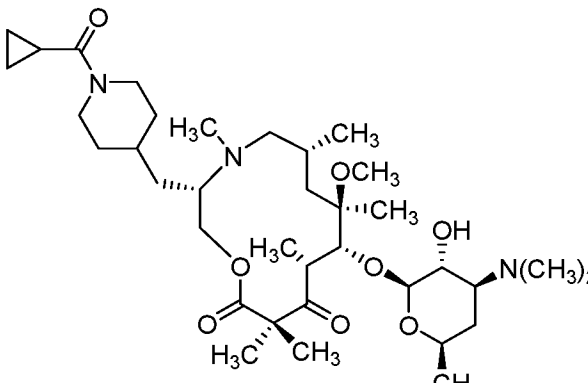
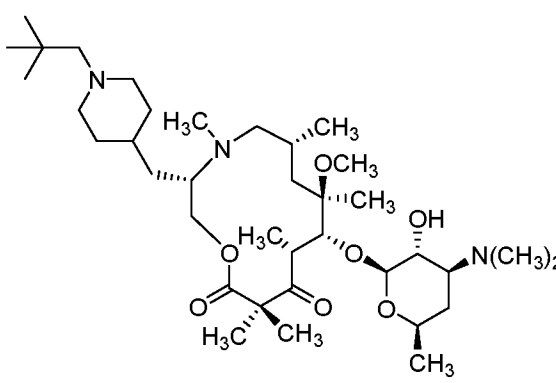
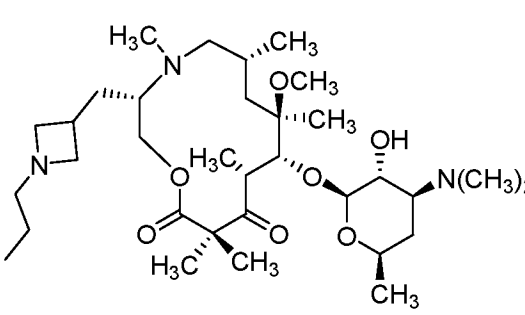
 55	1,04 (д, 7H). ¹H ЯМР (600 МГц, метанол-<i>d</i>₄) δ 4,82-4,65 (м, 1H), 4,43 (д, 1H), 4,34-4,18 (м, 2H), 3,93-3,81 (м, 1H), 3,71 (дтд, 1H), 3,46-3,33 (м, 4H), 3,29-3,20 (м, 1H), 3,04 (с, 3H), 2,93-2,66 (м, 5H), 2,71 (с, 6H), 2,29-2,11 (м, 1H), 2,03 (д, 1H), 1,98 (ддд, 1H), 1,89 (д, 1H), 1,84-1,73 (м, 4H), 1,73-1,68 (м, 1H), 1,68-1,58 (м, 2H), 1,53 (с, 3H), 1,47 (к, 1H), 1,38 (с, 5H), 1,36-1,33 (м, 3H), 1,31 (д, 3H), 1,22 (дт, 1H), 1,10-0,97 (м, 5H).
 57	¹H ЯМР (600 МГц, метанол-<i>d</i>₄) δ 4,80-4,69 (м, 1H), 4,44 (д, 1H), 4,36-4,23 (м, 2H), 3,93-3,82 (м, 1H), 3,74 (дт, 1H), 3,62 (д, 2H), 3,45 (дд, 1H), 3,40-3,33 (м, 1H), 3,06 (с, 3H), 2,94 (д, 2H), 2,92-2,83 (м, 3H), 2,79 (с, 6H), 2,27-2,16 (м, 1H), 2,12 (д, 1H), 2,02 (д, 1H), 1,97 (д, 1H), 1,84-1,70 (м, 3H), 1,61 (дд, 2H), 1,56-1,49 (м, 1H), 1,52 (с, 3H), 1,42-1,40 (м, 3H), 1,40 (с, 3H), 1,35 (д, 3H), 1,33 (д, 3H), 1,12 (дк, 1H), 1,06 (д, 2H), 0,76-0,72 (м, 2H), 0,40 (дт, 2H).
 59	¹H ЯМР (600 МГц, метанол-<i>d</i>₄) δ 5,73-5,48 (м, 1H), 4,82-4,64 (м, 1H), 4,42 (д, 1H), 4,33-4,07 (м, 2H), 3,93-3,80 (м, 1H), 3,66 (ддт, 1H), 3,36 (т, 1H), 3,24-2,96 (м, 4H), 2,97-2,79 (м, 3H), 2,60 (шир. с, 8H), 2,42-2,30 (м, 1H), 2,28-2,15 (м, 1H), 1,91 (д, 1H), 1,71-1,59 (м, 2H), 1,50 (с, 3H), 1,44-1,36 (м, 4H), 1,33 (с, 6H), 1,29 (д, 3H), 1,02 (т, 2H), 0,96 (т, 3H).

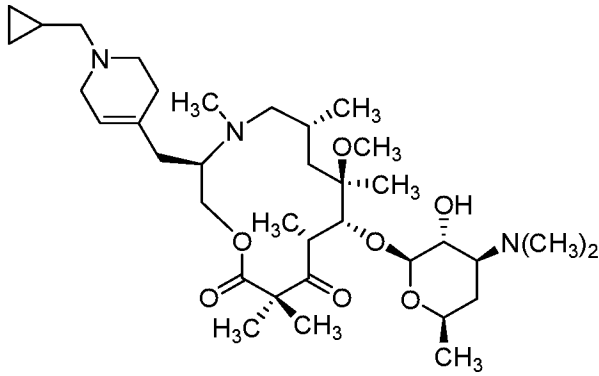
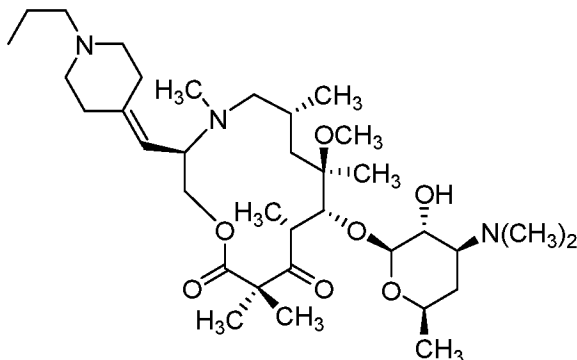
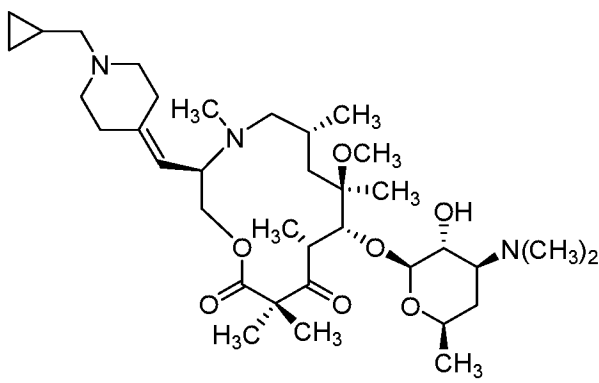
	3H), 1,30 (с, 3H), 1,09-1,03 (м, 1H), 0,99-0,80 (м, 1H).
 51	¹ H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 4,77-4,71 (м, 1H), 4,43 (д, 1H), 4,37-4,16 (м, 3H), 3,92-3,84 (м, 1H), 3,68 (т, 1H), 3,46-3,35 (м, 3H), 3,17 (д, 1H), 3,08-2,89 (м, 5H), 2,87-2,77 (м, 1H), 2,67 (с, 6H), 2,25-2,19 (м, 1H), 2,11 (д, 1H), 2,02-1,90 (м, 2H), 1,84-1,56 (м, 2H), 1,51 (с, 3H), 1,49-1,41 (м, 2H), 1,38 (с, 3H), 1,32 (д, 3H), 1,29 (д, 3H), 1,09-1,03 (м, 3H).
 67	¹ H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 4,36 (д, 2H), 4,03 (д, 1H), 3,91 (с, 1H), 3,65 (с, 1H), 3,62-3,57 (м, 2H), 3,07 (с, 1H), 3,01 (с, 1H), 2,83 (с, 1H), 2,75 (с, 2H), 2,46 (с, 4H), 2,42 (с, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,23 (д, 4H), 2,15 (с, 2H), 1,93 (с, 1H), 1,81 (д, 2H), 1,72 (с, 1H), 1,57 (с, 2H), 1,48 (с, 1H), 1,40 (с, 3H), 1,27 (дд, 16H), 1,07 (с, 1H), 0,97-0,93 (м, 8H), 0,91 (д, 3H).
 72	¹ H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 4,47 (д, 1H), 4,27-4,19 (м, 2H), 3,86 (тт, 1H), 3,75 (дтт, 1H), 3,62 (т, 2H), 3,50-3,43 (м, 2H), 3,43-3,34 (м, 2H), 3,22 (к, 1H), 3,10-3,00 (м, 5H), 2,99-2,91 (м, 3H), 2,88 (с, 2H), 2,86-2,79 (м, 3H), 2,28-2,22 (м, 1H), 2,16 (дт, 1H), 2,05 (ддд, 1H), 1,96 (дт, 1H), 1,90-1,81 (м, 2H), 1,81-1,73 (м, 4H), 1,73-1,68 (м, 1H), 1,68-1,50 (м, 4H), 1,50 (с, 2H), 1,49-1,43 (м, 1H), 1,43-1,30 (м, 10H), 1,30-1,19 (м, 2H), 1,07 (д, 3H), 1,04 (дд, 3H).

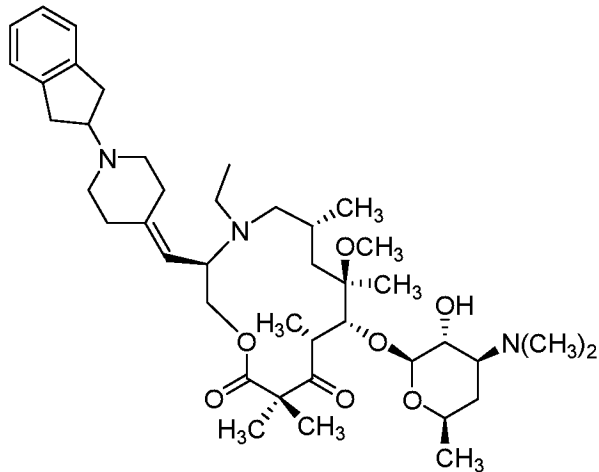
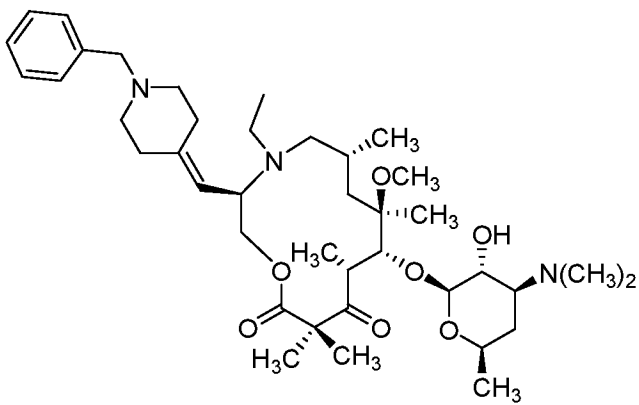
 71	¹ H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 5,10 (дтд, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,24 (д, 1H), 4,21 (дд, 1H), 3,85 (тт, 1H), 3,74 (дтд, 2H), 3,66-3,57 (м, 2H), 3,49-3,33 (м, 4H), 3,13 (ддд, 2H), 3,08 (с, 2H), 3,07-2,94 (м, 5H), 2,94-2,88 (м, 2H), 2,87 (с, 2H), 2,85-2,75 (м, 4H), 2,26-2,21 (м, 1H), 2,18 (дт, 1H), 2,08-1,94 (м, 4H), 1,84-1,66 (м, 7H), 1,66-1,58 (м, 4H), 1,58-1,44 (м, 7H), 1,41 (д, 6H), 1,34 (дд, 6H), 1,26-1,18 (м, 2H), 1,12-1,04 (м, 3H), 0,96 (д, 3H).
 73	¹ H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,51 (с, 3H), 5,70 (дд, 1H), 5,65 (ддд, 1H), 4,45 (д, 2H), 4,21 (с, 1H), 3,72 (дтт, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,45 (дд, 3H), 3,37 (ддд, 3H), 3,05 (с, 2H), 2,94-2,90 (м, 3H), 2,84-2,81 (м, 2H), 2,79 (с, 9H), 2,20 (д, 2H), 2,10 (д, 6H), 2,02 (ддд, 2H), 1,91-1,83 (м, 4H), 1,82-1,78 (м, 2H), 1,71-1,68 (м, 1H), 1,66 (с, 1H), 1,57-1,46 (м, 8H), 1,43-1,36 (м, 8H), 1,33 (дд, 10H), 1,04 (с, 3H).
 74	¹ H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,40 (с, 3H), 8,11 (с, 1H), 4,47 (д, 2H), 4,20 (дд, 2H), 4,07 (т, 2H), 4,01 (д, 2H), 3,75-3,68 (м, 3H), 3,65 (дк, 3H), 3,47-3,33 (м, 7H), 3,09 (д, 5H), 2,86 (с, 3H), 2,81 (с, 6H), 2,74 (д, 3H), 2,08-1,93 (м, 6H), 1,91 (с, 1H), 1,79 (д, 2H), 1,65 (дд, 2H), 1,61-1,57 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,55-1,47 (м, 2H), 1,34 (с, 3H), 1,34-1,27 (м, 11H), 1,23-1,15 (м, 5H), 1,01 (д, 5H), 0,92-0,85 (м, 2H).

 68	¹ H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 4,36 (д, 2H), 4,03 (д, 1H), 3,94 (д, 1H), 3,65 (с, 1H), 3,63-3,57 (м, 2H), 3,21 (д, 2H), 3,06 (с, 1H), 2,81 (с, 1H), 2,76 (с, 2H), 2,45 (с, 4H), 2,24 (с, 2H), 2,17 (д, 1H), 2,07 (д, 2H), 1,87 (д, 1H), 1,81 (д, 2H), 1,57 (с, 2H), 1,45-1,38 (м, 3H), 1,29 (с, 4H), 1,27 (д, 8H), 1,24 (д, 6H), 1,09 (с, 1H), 0,90 (д, 3H).
 69	¹ H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 4,58 (с, 1H), 4,36 (д, 1H), 4,03 (д, 1H), 3,64 (с, 1H), 3,60 (дд, 1H), 3,04 (д, 2H), 3,01 (с, 1H), 2,76 (с, 1H), 2,45 (с, 2H), 2,37 (с, 1H), 2,29-2,19 (м, 3H), 2,14 (д, 1H), 1,88 (д, 1H), 1,80 (с, 1H), 1,73 (с, 1H), 1,65 (тт, 2H), 1,57 (с, 1H), 1,48 (с, 1H), 1,40 (с, 1H), 1,30 (с, 2H), 1,29-1,23 (м, 6H), 1,07 (с, 1H), 1,02 (д, 3H), 0,90-0,87 (м, 3H).
 70	¹ H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 4,40 (д, 2H), 4,27-4,13 (м, 3H), 3,70-3,62 (м, 3H), 3,37 (к, 4H), 3,14-2,98 (м, 6H), 2,71 (с, 1H), 2,65 (д, 5H), 2,59 (т, 7H), 2,49-2,44 (м, 2H), 2,26 (с, 1H), 2,04 (д, 2H), 1,91 (д, 2H), 1,66 (с, 2H), 1,52 (с, 2H), 1,43-1,24 (м, 31H), 0,94-0,87 (м, 6H).
 1	¹ H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,53 (с, 2H), 4,98 (дд, 1H), 4,58 (с, 1H), 4,46-4,39 (м, 2H), 4,20 (дд, 1H), 4,01 (д, 1H), 3,96 (дд, 1H), 3,71-3,58 (м, 3H), 3,39-3,30 (м, 8H), 3,11 (с, 1H), 3,07 (с, 2H), 2,85 (с, 2H), 2,63 (с, 4H), 2,58-2,52 (м, 2H), 2,48-2,35 (м, 4H),

	1,97-1,92 (м, 2H), 1,92-1,86 (м, 1H), 1,77 (д, 1H), 1,64 (дд, 1H), 1,55 (с, 2H), 1,54-1,43 (м, 4H), 1,43-1,40 (м, 1H), 1,40-1,27 (м, 11H), 1,16 (д, 2H), 0,90 (т, 3H).
 2	¹ H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,54 (с, 1H), 4,61 (с, 3H), 4,59-4,52 (м, 2H), 4,42 (п, 1H), 4,38 (д, 1H), 4,10 (д, 1H), 3,79 (ддд, 2H), 3,65-3,59 (м, 1H), 3,49 (дд, 1H), 3,42-3,35 (м, 1H), 3,29-3,24 (м, 1H), 3,18 (с, 2H), 3,12 (дд, 1H), 2,85 (с, 2H), 2,82 (д, 1H), 2,60-2,34 (м, 10H), 1,87-1,78 (м, 2H), 1,65-1,56 (м, 2H), 1,48 (дддд, 4H), 1,38 (д, 4H), 1,35-1,27 (м, 4H), 1,26 (д, 2H), 1,10 (д, 2H), 0,91 (т, 4H).
 75	¹ H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,54 (с, 3H), 4,58 (с, 2H), 4,26 (с, 1H), 3,37 (с, 3H), 3,33 (д, 12H), 3,20 (с, 3H), 3,05 (с, 2H), 2,83 (с, 2H), 2,67 (д, 4H), 2,64 (д, 4H), 1,93 (д, 4H), 1,70 (к, 5H), 1,53 (с, 3H), 1,44 (с, 5H), 1,41 (с, 4H), 1,38 (с, 4H), 1,33-1,27 (м, 8H), 1,11-1,03 (м, 5H), 0,98 (т, 6H).
 76	¹ H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,54 (с, 3H), 4,58 (с, 2H), 4,42 (дд, 2H), 4,28 (с, 1H), 3,67 (ддд, 3H), 3,38-3,35 (м, 2H), 3,34 (с, 2H), 3,32 (с, 13H), 3,05 (с, 2H), 2,88 (с, 1H), 2,64-2,58 (м, 8H), 2,02 (с, 1H), 1,91 (д, 3H), 1,88 (с, 2H), 1,53 (с, 3H), 1,49 (с, 2H), 1,38 (с, 4H), 1,35 (д, 5H), 1,29 (дд, 7H), 1,26-1,21 (м, 2H), 1,12-1,04 (м, 4H), 0,99 (д, 9H), 0,90 (д, 1H).

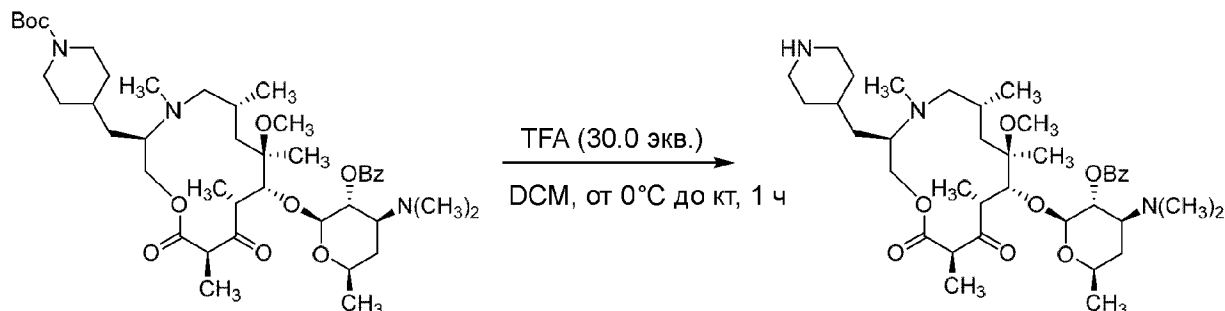
 44	¹ H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 4,51 (д, 1H), 4,41 (д, 1H), 4,39-4,31 (м, 1H), 4,26-4,18 (м, 1H), 3,88-3,80 (м, 1H), 3,67 (тд, 1H), 3,40-3,34 (м, 1H), 3,21-3,14 (м, 1H), 3,10-2,97 (м, 5H), 2,83-2,74 (м, 1H), 2,73-2,69 (м, 1H), 2,64 (с, 6H), 2,59 (с, 3H), 2,34-2,17 (м, 1H), 2,03-1,89 (м, 3H), 1,81 (с, 1H), 1,72 (с, 2H), 1,53-1,46 (м, 2H), 1,41 (с, 3H), 1,35 (с, 3H), 1,30 (с, 3H), 1,29 (с, 3H), 1,14-1,02 (м, 2H), 0,96-0,88 (м, 1H), 0,84 (д, 2H), 0,80 (д, 2H).
 66	¹ H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,55 (с, 2H), 4,36 (д, 2H), 4,03 (д, 1H), 3,65 (с, 1H), 3,63-3,57 (м, 2H), 3,21 (д, 2H), 3,06 (с, 1H), 2,81 (с, 1H), 2,76 (с, 2H), 2,45 (с, 4H), 2,24 (с, 2H), 2,17 (д, 1H), 2,07 (д, 2H), 1,87 (д, 1H), 1,81 (д, 2H), 1,57 (с, 2H), 1,45-1,38 (м, 3H), 1,29 (с, 4H), 1,27 (д, 8H), 1,24 (д, 6H), 1,09 (с, 3H).
 79	¹ H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,49-8,46 (м, 4H), 4,62 (с, 4H), 4,46 (д, 2H), 4,19 (с, 1H), 4,05 (с, 1H), 4,00 (д, 2H), 3,74-3,62 (м, 5H), 3,47-3,39 (м, 3H), 3,11-3,08 (м, 2H), 2,99-2,96 (м, 1H), 2,86 (с, 2H), 2,77 (с, 5H), 2,01 (с, 1H), 1,92 (с, 1H), 1,79 (д, 2H), 1,67-1,60 (м, 3H), 1,55 (с, 2H), 1,50 (к, 4H), 1,41-1,30 (м, 11H), 1,29 (д, 3H), 1,23 (д, 1H), 1,16 (с, 2H), 1,06-1,00 (м, 3H), 0,99 (с, 2H), 0,94-0,87 (м, 3H).

 148	¹ H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 5,71-5,64 (м, 1H), 4,45 (д, 1H), 4,24-4,12 (м, 2H), 3,72 (тд, 1H), 3,66 (с, 1H), 3,45 (дд, 1H), 3,41-3,34 (м, 1H), 3,12-2,87 (м, 6H), 2,80 (с, 6H), 2,51 (д, 1H), 2,34 (д, 1H), 2,02 (ддд, 1H), 1,56-1,48 (м, 4H), 1,41-1,34 (м, 5H), 1,32 (д, 6H), 1,10 (с, 1H), 1,07-0,95 (м, 3H), 0,72 (д, 2H), 0,42-0,34 (м, 2H).
 149	¹ H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 5,34 (д, 1H), 4,59-4,47 (м, 1H), 4,42 (д, 1H), 4,30-4,18 (м, 1H), 4,16-4,05 (м, 1H), 3,68 (ддд, 1H), 3,42 (дт, 1H), 3,37 (дд, 1H), 3,14-2,96 (м, 4H), 2,91-2,80 (м, 2H), 2,72-2,63 (м, 2H), 2,62 (с, 6H), 2,51 (с, 2H), 2,47-2,38 (м, 3H), 2,25 (с, 1H), 1,96-1,90 (м, 1H), 1,82 (с, 1H), 1,60 (к, 2H), 1,52 (с, 3H), 1,42 (с, 1H), 1,39 (с, 3H), 1,35 (д, 2H), 1,29 (д, 3H), 1,12-0,99 (м, 2H), 0,94 (т, 3H).
 150	¹ H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 5,40 (д, 1H), 4,51 (с, 1H), 4,45 (д, 1H), 4,25 (с, 1H), 4,15-4,06 (м, 1H), 3,71 (д, 1H), 3,47-3,39 (м, 2H), 3,29-3,25 (м, 1H), 3,05 (с, 3H), 2,98-2,91 (м, 3H), 2,85 (с, 4H), 2,74 (с, 6H), 2,63-2,53 (м, 4H), 2,53-2,46 (м, 2H), 2,23 (с, 1H), 2,03-1,97 (м, 1H), 1,84-1,73 (м, 1H), 1,70-1,59 (м, 1H), 1,52 (с, 3H), 1,48 (д, 1H), 1,40 (с, 6H), 1,36 (д, 3H), 1,32 (д, 3H), 1,08-1,02 (м, 3H), 1,01-0,97 (м, 1H), 0,63 (к, 2H), 0,25 (д, 2H).

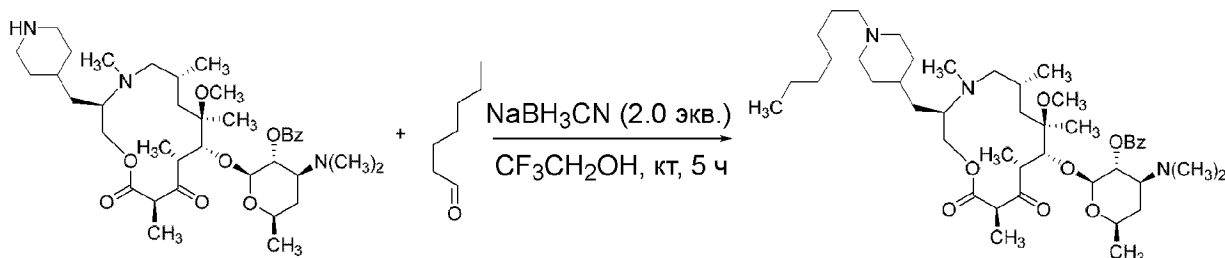
 191	¹ H ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 7,19 (дд, 2H), 7,18-7,11 (м, 2H), 5,45 (д, 1H), 5,22-5,03 (м, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,45-4,37 (м, 1H), 4,22 (д, 1H), 4,04 (дд, 1H), 3,73 (ддд, 1H), 3,45 (дд, 2H), 3,38 (ддд, 2H), 3,21 (д, 1H), 3,18 (д, 1H), 3,05 (с, 3H), 3,00 (дд, 3H), 2,90-2,83 (м, 2H), 2,80 (с, 1H), 2,56 (к, 2H), 2,49 (к, 2H), 2,25-2,17 (м, 1H), 2,03 (ддд, 1H), 1,81-1,74 (м, 1H), 1,68-1,58 (м, 1H), 1,56-1,47 (м, 1H), 1,50 (с, 3H), 1,40 (с, 6H), 1,36 (д, 3H), 1,33 (д, 3H), 1,22 (т, 2H), 1,09-1,04 (м, 2H).
 192	¹ H ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 7,38-7,32 (м, 3H), 7,32-7,27 (м, 1H), 5,40 (д, 1H), 5,18-5,06 (м, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,44-4,35 (м, 1H), 4,21 (д, 1H), 4,01 (дд, 1H), 3,76-3,70 (м, 1H), 3,68 (с, 2H), 3,45 (дд, 2H), 3,37 (ддд, 2H), 3,18-3,09 (м, 1H), 3,04 (с, 3H), 2,79 (с, 6H), 2,71-2,56 (м, 4H), 2,49 (т, 2H), 2,42 (дт, 2H), 2,25-2,15 (м, 1H), 2,02 (ддд, 1H), 1,83-1,73 (м, 1H), 1,66-1,57 (м, 1H), 1,56-1,47 (м, 1H), 1,50 (с, 3H), 1,39 (с, 5H), 1,36 (д, 3H), 1,32 (д, 3H), 1,20 (т, 2H), 1,05 (д, 2H).

[00559] Синтетический путь, подробно описанный на Схеме 7, модифицировали для достижения синтезов аналогов, имеющих альтернативные группы у C2 макролидного кольца. Следующий путь на Схеме 8 является иллюстративным.

Схема 8.

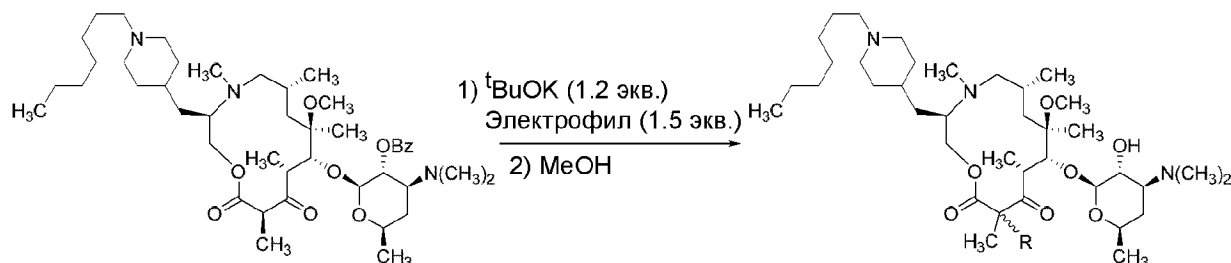


[00560] ТФУ (0,96 мл, 12,56 ммоль, 30,0 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(((3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-3-(бензоилокси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-4,6,8,10,12-пентаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-3-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (0,33 г, 0,44 ммоль, 1,0 экв.) в 7 мл ДХМ при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до полного снятия защиты. Через 1 час ЖХ-МС показала полное превращение. Десять мл ДХМ и 10 мл насыщ. водн. NaHCO_3 добавляли к реакционной смеси и энергичное перемешивание продолжали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Органические слои собирали, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением макролида без защитной группы, который использовали в таком виде на следующей стадии.



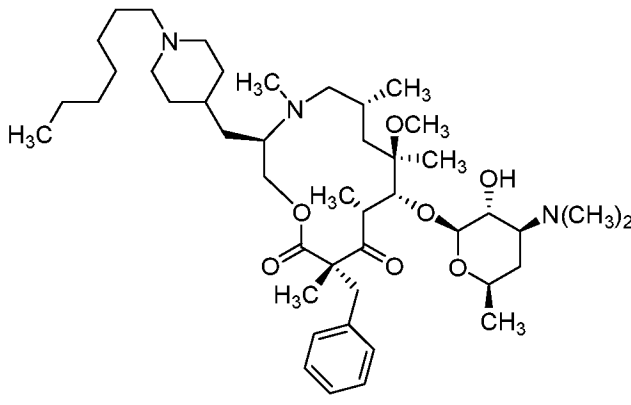
[00561] Гептаналь (0,12 мл, 0,84 ммоль, 2,0 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору (2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-2-(((3R,6R,8R,9R,10R)-8-метокси-4,6,8,10,12-пентаметил-11,13-диоксо-3-(пиперидин-4-илметил)-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоата (0,29 г, 0,42 ммоль, 1,0 экв.) и цианоборогидрида натрия (53 мг, 0,84 ммоль, 2,0 экв.) в трифторэтанол (7 мл), и реакционную смесь продолжали перемешивать до полного израсходования исходного материала. Через 2 часа реакции ЖХ-МС показала полное превращение исходного материала в желаемый продукт. ДХМ и воду добавляли к реакционной смеси, и водную фазу экстрагировали ДХМ (3×5 мл). Органические слои собирали, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением желаемого продукта, который очищали колоночной хроматографией (ДХМ/MeOH+1% NEt_3 от 100:0 до 70:30). (2S,3R,4S,6R)-4-

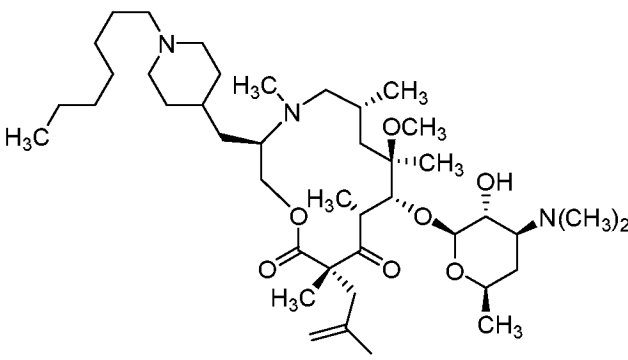
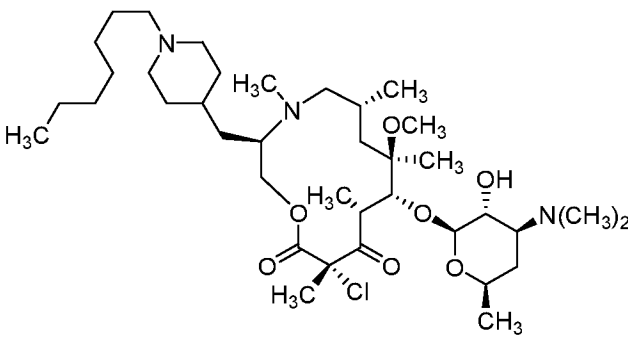
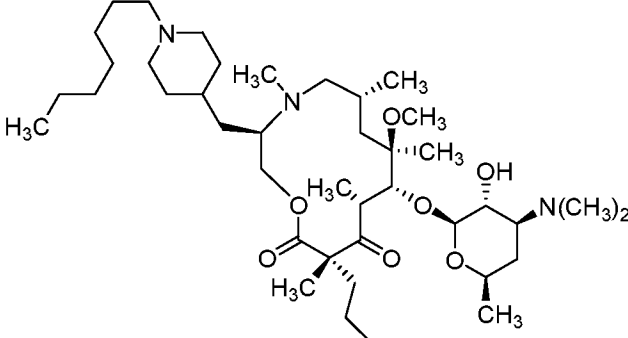
(Диметиламино)-2-(((3R,6R,8R,9R,10R,12R)-3-((1-гептилпиперидин-4-ил)метил)-8-метокси-4,6,8,10,12-пентаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоат получали в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (0,2 г, выход 61%).



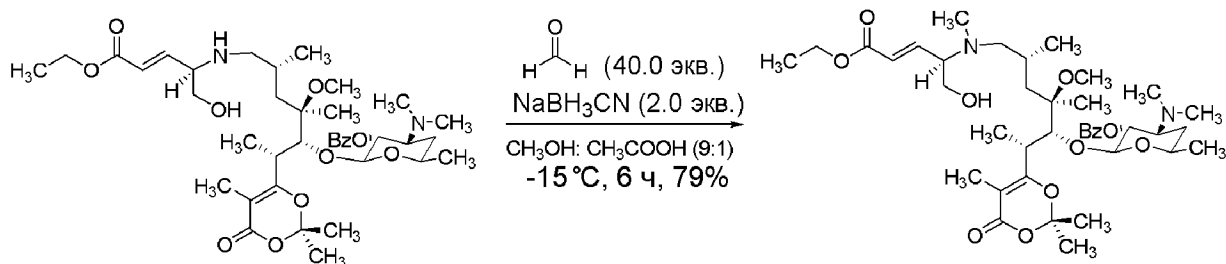
[00562] К перемешиваемому раствору макролид в ТГФ (0,1 моль) при -42°C (баня ацетонитрил/сухой лед) в атмосфере аргона добавляли молярный раствор $t\text{BuOK}$ (1,2 экв.), и реакционной смеси давали перемешиваться в течение 10 минут при этой температуре. Затем по каплям добавляли электрофил (1,5 эквивалента) при -42°C и баню ацетонитрил/сухой лед заменяли ледяной баней. Реакционную смесь выдерживали при перемешивании при 0°C до полного превращения (обычно от 2 до 3 часов реакции). Полунасыщенный раствор NH_4Cl и ДХМ затем добавляли в реакционную среду и органическую фазу трижды экстрагировали ДХМ. Органические слои собирали, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением макролидов с дизамещением в положении С-2 в виде смеси двух диастереомеров. После метанолиза бензоильной группы синтез макролидов завершился.

[00563] Следующие ниже соединения получали с использованием подходящих электрофилов и синтетических процедур, аналогичных описанным выше на Схеме 8.

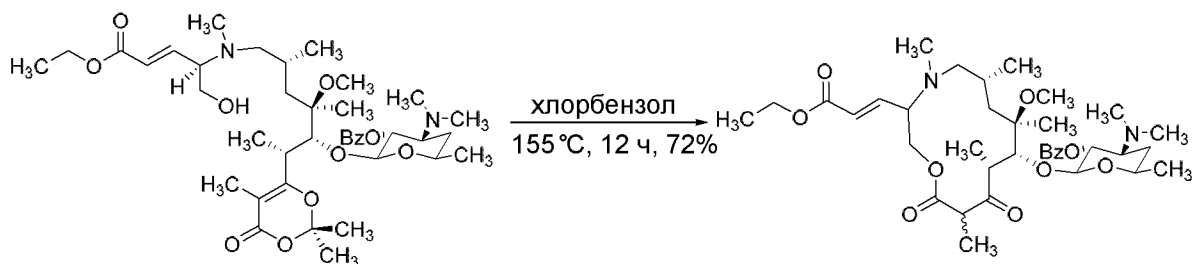
Соединение	Характеристика
 171	^1H ЯМР (600 МГц, метанол- d_4) δ 7,29-7,21 (м, 3H), 7,15 (дд, 2H), 4,45 (д, 1H), 4,46-4,35 (м, 1H), 4,22 (д, 1H), 4,02 (дд, 1H), 3,77-3,63 (м, 2H), 3,45-3,36 (м, 2H), 3,03 (с, 3H), 2,93-2,84 (м, 1H), 2,71 (с, 6H), 2,03 (д, 1H), 1,98 (д, 1H), 1,88-1,81 (м, 1H), 1,69 (с, 2H), 1,59 (с, 1H), 1,48 (с, 3H), 1,44-1,40 (м, 2H), 1,39-1,34 (м, 5H), 1,34-1,31 (м, 8H), 1,30-1,27 (м, 3H), 1,22 (с, 2H), 0,93-0,88 (м, 4H).

 172	¹ H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 4,89-4,87 (м, 2H), 4,75-4,73 (м, 1H), 4,69-4,67 (м, 1H), 4,43 (д, 1H), 4,12- 4,04 (м, 1H), 3,74-3,71 (м, 1H), 3,70- 3,63 (м, 2H), 3,41-3,33 (м, 3H), 3,14- 3,06 (м, 1H), 3,04 (с, 3H), 2,63 (с, 6H), 2,23 (д, 1H), 1,99 (д, 2H), 1,92 (д, 2H), 1,89-1,83 (м, 3H), 1,68-1,66 (м, 1H), 1,65 (с, 3H), 1,59-1,53 (м, 1H), 1,46- 1,37 (м, 2H), 1,38-1,26 (м, 12H), 0,93- 0,86 (м, 4H).
 173	¹ H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 4,50 (д, 1H), 4,27-4,16 (м, 1H), 3,92-3,81 (м, 1H), 3,77-3,68 (м, 1H), 3,54-3,49 (м, 2H), 3,48-3,42 (м, 2H), 3,39-3,34 (м, 1H), 3,03-2,92 (м, 4H), 2,89-2,88 (м, 1H), 2,79 (с, 6H), 2,06 (д, 1H), 2,02 (д, 1H), 1,95 (д, 1H), 1,87 (с, 3H), 1,72 (с, 2H), 1,69-1,65 (м, 1H), 1,55-1,50 (м, 2H), 1,48 (с, 3H), 1,41-1,35 (м, 6H), 1,32 (д, 8H), 1,29 (с, 3H), 1,04-0,93 (м, 1H), 0,91 (т, 3H).
 174	¹ H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 4,42 (д, 1H), 4,28-4,16 (м, 1H), 3,91-3,82 (м, 1H), 3,67 (дд, 1H), 3,36 (т, 1H), 3,03 (с, 4H), 2,92-2,81 (м, 1H), 2,62 (с, 6H), 2,11-2,03 (м, 1H), 2,00 (д, 1H), 1,96-1,90 (м, 1H), 1,87 (д, 1H), 1,72- 1,61 (м, 4H), 1,62-1,54 (м, 1H), 1,45- 1,38 (м, 3H), 1,38-1,34 (м, 4H), 1,33 (с, 3H), 1,34-1,30 (м, 3H), 1,30-1,28 (м, 3H), 1,11-0,98 (м, 2H), 0,91 (кд, 3H).

слои промывали солевым раствором, и органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали под вакуумом и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением (2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((R, E)-5-этокси-1-гидрокси-5-оксопент-3-ен-2-ил)амино)-4-метокси-4,6-диметил-2-(2,2,5-триметил-4-оксо-4H-1,3-диоксин-6-ил)гептан-3-ил)окси)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоата (1,572 г, 81%) в виде пенистого белого твердого вещества.

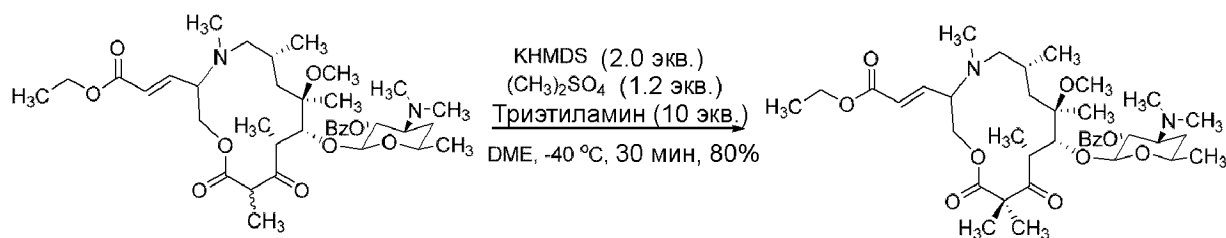


[00565] К перемешиваемому раствору (2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((R, E)-5-этокси-1-гидрокси-5-оксопент-3-ен-2-ил)амино)-4-метокси-4,6-диметил-2-(2,2,5-триметил-4-оксо-4H-1,3-диоксин-6-ил)гептан-3-ил)окси)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоата (700 г, 1,917 ммоль) и цианоборогидрида натрия (0,240 г, 3,82 ммоль) в трифторэтаноле (20 мл) при 0 °C медленно добавляли формальдегид (4,3 мл 30% раствор в MeOH, 28,17 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Растворитель концентрировали под вакуумом и реакцию разбавляли CH_2Cl_2 (50 мл) и нейтрализовали холодной водой (20 мл) при той же температуре. Органический слой отделяли, и водный слой промывали CH_2Cl_2 (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, и органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали под вакуумом и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением (2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((R, E)-5-этокси-1-гидрокси-5-оксопент-3-ен-2-ил)(метил)амино)-4-метокси-4,6-диметил-2-(2,2,5-триметил-4-оксо-4H-1,3-диоксин-6-ил)гептан-3-ил)окси)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоата (1,13 г, 79%) в виде пенистого белого твердого вещества.

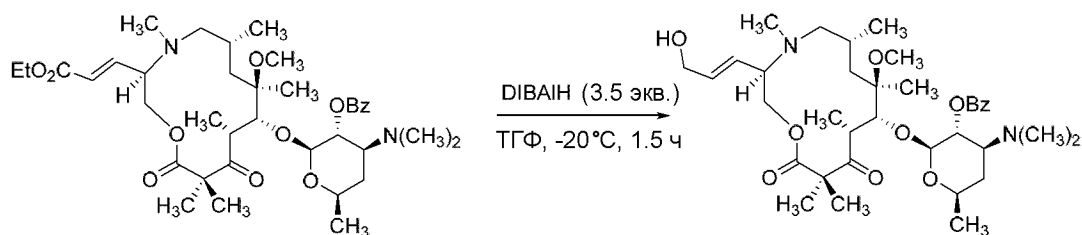


[00566] (2S,3R,4S,6R)-4-(Диметиламино)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((R, E)-5-этокси-1-гидрокси-5-оксопент-3-ен-2-ил)(метил)амино)-4-метокси-4,6-диметил-2-(2,2,5-триметил-4-оксо-4H-1,3-диоксин-6-ил)гептан-3-ил)окси)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоат

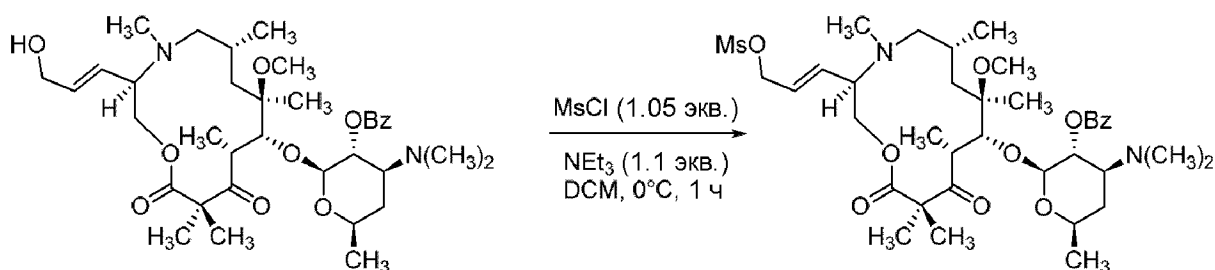
подвергли азеотропной сушке с толуолом четыре раза в атмосфере аргона и в высоком вакууме в течение ночи. Круглодонную колбу емкостью 3000 мл сушили пламенем и охлаждали до 23°C и в колбу переносили (2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((R, E)-5-этокси-1-гидрокси-5-оксопент-3-ен-2-ил)(метил)амино)-4-метокси-4,6-диметил-2-(2,2,5-триметил-4-оксо-4H-1,3-диоксин-6-ил)гептан-3-ил)окси)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоат (810 мг, 1,074 ммоль) с хлорбензолом (2100 мл) при комн. темп. Реакционный раствор дегазировали аргоном в течение 30 мин и оснастили обратным холодильником. Вакуумировали на 30 секунд и продували аргоном (повторили 3 раза). Реакционную смесь нагревали до 150°C на масляной бане 12 ч. За ходом реакции следили с помощью ЖХ-МС, которая показывала полное превращение в продукт. Хлорбензол отгоняли, и неочищенный материал очищали колоночной флэш-хроматографией с получением (2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-2-(((6R,8R,9R,10R)-3-((E)-3-этокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-8-метокси-4,6,8,10,12-пентаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоата (717 мг, 81%).



[00567] К перемешиваемому раствору (2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-2-(((6R,8R,9R,10R)-3-((E)-3-этокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-8-метокси-4,6,8,10,12-пентаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоата (715 мг, 1,379 ммоль) (7 мл) при -40°C медленно добавляли KHMDS (1,27 мл, 1,246 ммоль) и перемешивали в течение 15 мин. Добавляли диметилсульфат (0,197 мл, 2,076 ммоль) и перемешивали в течение еще 15 мин. За ходом реакции следили с помощью ЖХ-МС, которая показывала полное превращение. Реакционную смесь нейтрализовали триэтиламином (0,396 мл, 2,89 ммоль). Добавляли воду и этилацетат (15 мл). Органический слой отделяли, и водный слой промывали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали под вакуумом и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением (2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-2-(((6R,8R,9R,10R)-3-((E)-3-этокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-ил бензоата (501 мг, 81%) в виде пенистого белого твердого вещества.

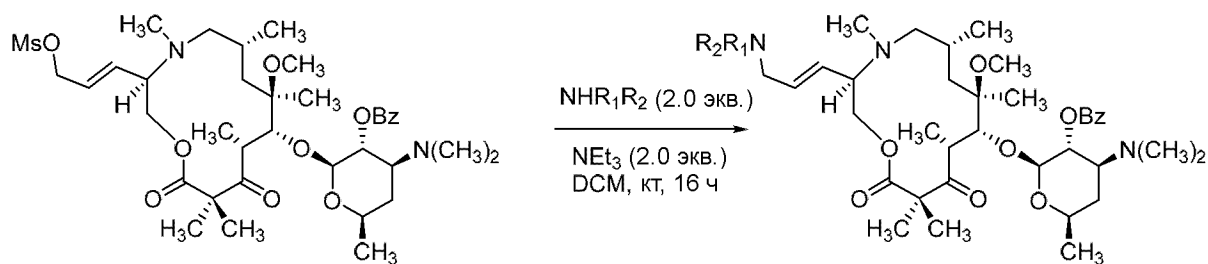


[00568] К раствору (2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-2-(((3R,6R,8R,9R,10R)-3-((E)-3-этоксипроп-1-ен-1-ил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоата (100 мг, 0,14 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (1,5 мл) при -20 °С в атмосфере аргона по каплям добавляли диизобутилалюминийгидрид в ТГФ (0,28 мл, 0,28 ммоль, 2,0 экв.), и поддерживали перемешивание реакционной среды в течение 40 минут. В это время дополнительные 1,5 эквивалента диизобутилалюминийгидрида добавляли по каплям в реакционную среду в течение 15-минутного периода, чтобы избежать сопряженного восстановления алкенового фрагмента. После 30 минут перемешивания анализ ЖХ-МС показал полное восстановление сложноэфирной части. Реакционную среду разбавляли ДХМ и гасили раствором насыщ. водн. NaHCO_3 . После 20 минут перемешивания для разделения двух слоев органическую фазу экстрагировали ДХМ (3×5 мл). Органические слои собирали, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. (2S,3R,4S,6R)-4-(Диметиламино)-2-(((3R,6R,8R,9R,10R)-3-((E)-3-гидроксипроп-1-ен-1-ил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоат получали в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (69 мг, 74%) после очистки на колоночной хроматографии (Элюент ДХМ/MeOH: от 100:0 до 90:10).



[00569] Метансульфонилхлорид (1,8 мкл, 0,024 ммоль, 1,05 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору (2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-2-(((3R,6R,8R,9R,10R)-3-((E)-3-гидроксипроп-1-ен-1-ил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоата (15 мг, 0,023 ммоль, 1,0 экв.) и триэтиламина (3,5 мкл, 0,025 ммоль, 1,1 экв.) в ДХМ (2 мл) при 0 °С в атмосфере аргона. Реакционную смесь продолжали перемешивать до полного превращения исходного материала (1 ч). Реакционную среду гасили насыщ. водн. NaHCO_3 (2 мл), и

органический слой экстрагировали ДХМ (3×4 мл). Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного желаемого продукта, который использовали в таком виде на следующей стадии.



[00570] Амин (2,0 экв.) и триэтиламин (2,0 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору (2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-2-(((3R,6R,8R,9R,10R)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-3-((E)-3-((метилсульфонил)окси)проп-1-ен-1-ил)-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоата (1,0 экв.) в ДХМ (0,1 М), и поддерживали перемешивание реакционной смеси при комнатной температуре в течение ночи. Анализ ЖХ-МС показал полное преобразование исходного материала. Добавляли насыщ. водн. NaHCO_3 (2 мл) в реакционную среду, и органическую фазу экстрагировали ДХМ (3×3 мл). Органические слои собирали, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением желаемого продукта. После метанолиза бензоильной группы синтез макролидов завершился.

[00571] Следующие ниже соединения получали с использованием синтетических процедур, аналогичных описанным выше на Схеме 9.

Соединение	Характеристика
152	^1H ЯМР (600 МГц, метанол- d_4) δ 8,39-8,33 (м, 1H), 7,72 (ддд, 1H), 7,28 (ддд, 1H), 6,36-6,22 (м, 1H), 5,88 (д, 1H), 5,05-4,93 (м, 1H), 4,61 (с, 1H), 4,44 (д, 1H), 4,31-4,21 (м, 1H), 4,07-4,04 (м, 2H), 4,00-3,97 (м, 2H), 3,74-3,67 (м, 2H), 3,58-3,50 (м, 2H), 3,41 (дд, 2H), 3,27-3,16 (м, 1H), 3,07 (с, 3H), 2,94-2,84 (м, 2H), 2,71 (с, 6H), 1,97 (д, 1H), 1,88-1,84 (м, 1H), 1,52 (с, 3H), 1,50-1,43 (м, 2H), 1,40 (с, 6H), 1,38-1,33 (м, 4H), 1,32 (д, 2H), 1,30 (д, 2H), 1,30-1,26 (м, 1H), 1,12-1,00 (м, 2H), 0,89 (тд, 1H).

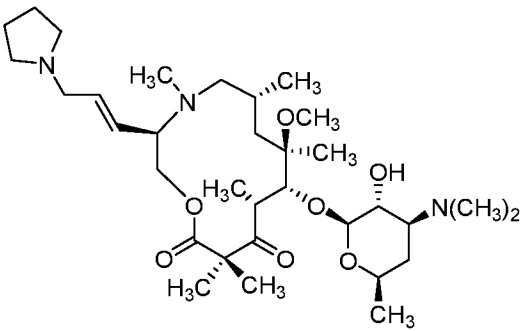
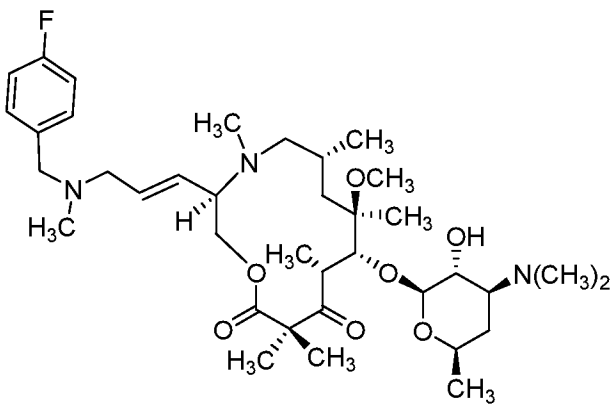
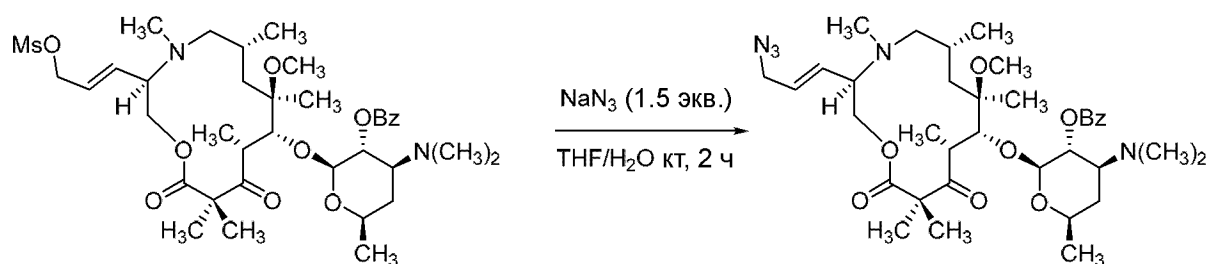
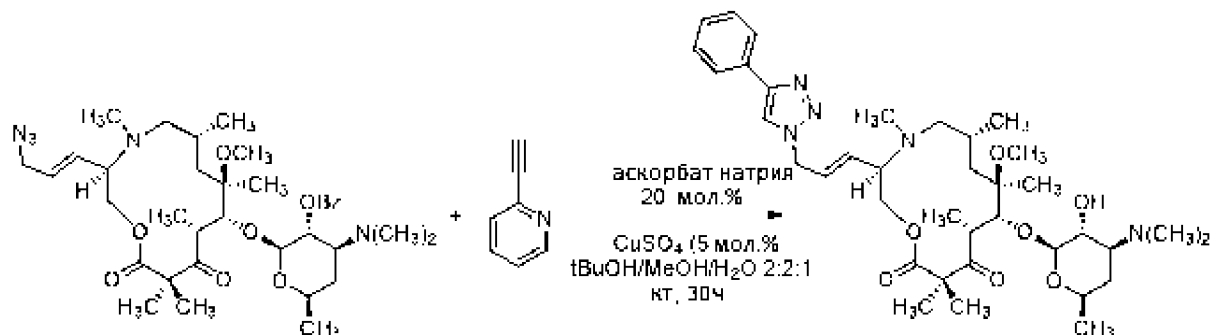
Соединение	Характеристика
 153	¹ H ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 5,89-5,78 (м, 1H), 4,57 (д, 1H), 4,46-4,38 (м, 1H), 3,72 (дддд, 1H), 3,66 (ддд, 1H), 3,38-3,32 (м, 1H), 2,95-2,84 (м, 1H), 2,57 (с, 6H), 2,40-2,24 (м, 1H), 1,96-1,89 (м, 2H), 1,88-1,83 (м, 2H), 1,50 (с, 3H), 1,41-1,35 (м, 2H), 1,35-1,30 (м, 4H), 1,29 (с, 3H), 1,28 (с, 3H), 0,92-0,83 (м, 4H).
 195	¹ H ЯМР (600 МГц, <i>cd</i> ₃ OD) δ 8,38 (с, 3H), 7,48-7,29 (м, 5H), 6,26 (с, 1H), 5,89 (дд, 1H), 4,93 (д, 2H), 4,46 (д, 4H), 4,36-4,16 (м, 3H), 3,83-3,69 (м, 5H), 3,43 (ддд, 4H), 3,32 (дд, 4H), 3,06 (с, 3H), 2,96 (д, 2H), 2,89-2,76 (с, 6H), 2,38 (с, 4H), 2,25 (с, 2H), 2,02 (т, 2H), 1,82 (д, 3H), 1,61 (д, 3H), 1,58-1,46 (м, 6H), 1,39 (д, 6H), 1,36 (д, 3H), 1,34 (д, 3H), 1,05 (д, 3H).

Схема 10.



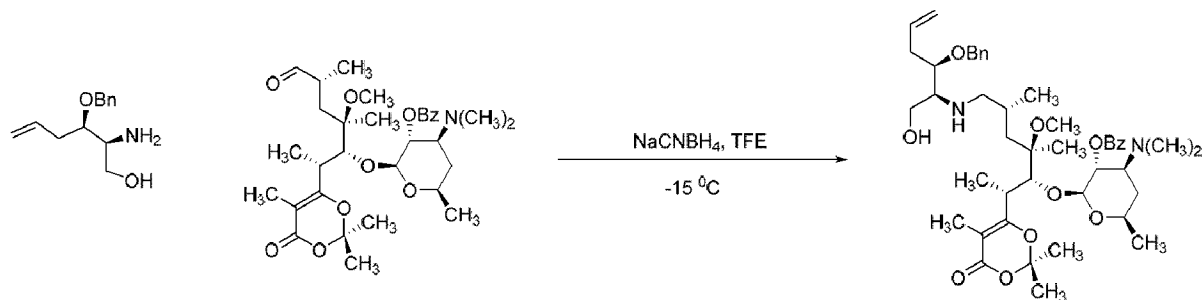
[00572] Азид натрия (1,9 мг, 30,0 мкмоль, 1,5 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору (2S,3R,4S,6R)-2-(((3R,6R,8R,9R,10R)-3-((E)-3-бромпроп-1-ен-1-ил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоата (18 мг, 25,0 мкмоль, 1,0 экв.) в смеси 5:1 ТГФ/Н₂О (0,05 М) при комнатной температуре. Реакционную среду перемешивали в течение 2 часов. На этом этапе анализ ЖХ-МС показала полное превращение исходного материала в желаемый продукт. Растворитель удаляли, и неочищенную смесь очищали ВЭЖХ с получением (2S,3R,4S,6R)-2-(((3R,6R,8R,9R,10R)-3-

((E)-3-азидопрор-1-ен-1-ил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-аза-циклотридекан-9-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоата.

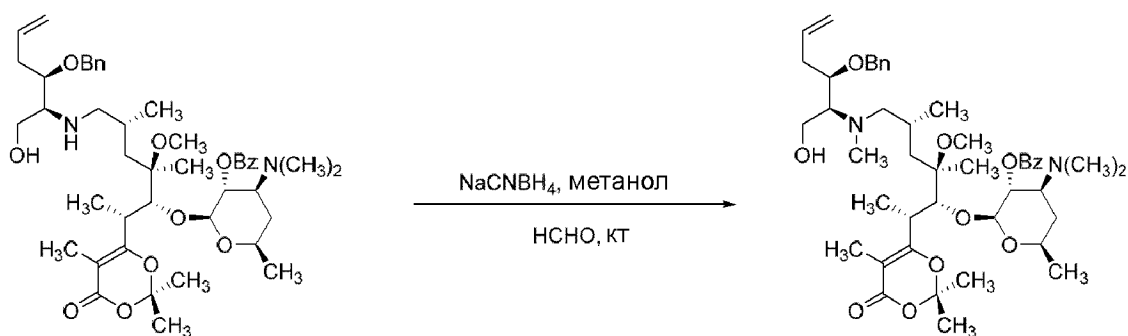


[00573] (2S,3R,4S,6R)-2-(((3R,6R,8R,9R,10R)-3-((E)-3-азидопрор-1-ен-1-ил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-аза-циклотридекан-9-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоат (6 мг, 8,75 мкмоль, 1,0 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору 2-этинилпиридина (2,7 мкмоль, 26 мкмоль, 3,0 экв.), 0,1 молярный раствор сульфата меди в воде (4,4 мкл, 0,44 мкмоль, 5% моль) и 0,1 М раствор 2-(1,2-дигидрооксиэтил)-4-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидрофуран-3-олата натрия в воде (17,5 мкл, 1,75 мкмоль, 20% моль) в смеси tBuOH/MeOH/вода 2:2:1, и реакционную смесь перемешивали в течение 30 ч. В этот момент анализ ЖХ-МС показала полное превращение исходного материала. Насыщ. водн. NaHCO₃ (2 мл) добавляли в реакционную среду, и органическую фазу экстрагировали ДХМ (3×3 мл). Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом с получением (3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-3-((E)-3-(4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)проп-1-ен-1-ил)-1-окса-4-аза-циклотридекан-11,13-диона (Соединение **151**), который очищали на ВЭЖХ. ¹H ЯМР (600 МГц, метанол-d₄) δ 8,58 (дт, 1H), 8,09 (дт, 1H), 7,94 (тд, 2H), 7,39 (ддд, 1H), 6,52-6,44 (м, 1H), 5,69-5,60 (м, 2H), 5,30-5,21 (м, 3H), 5,10-5,00 (м, 2H), 4,65-4,57 (м, 1H), 4,44 (д, 2H), 4,37-4,26 (м, 2H), 4,25-4,13 (м, 2H), 3,75-3,69 (м, 4H), 3,42 (дд, 2H), 3,36-3,32 (м, 2H), 3,23-3,14 (м, 2H), 2,98 (с, 4H), 2,91-2,81 (м, 3H), 2,77 (с, 7H), 2,30-2,23 (м, 1H), 2,03-1,99 (м, 1H), 1,89-1,85 (м, 3H), 1,59-1,55 (м, 1H), 1,53-1,48 (м, 2H), 1,47 (с, 3H), 1,41-1,36 (м, 3H), 1,32 (с, 3H), 1,31 (с, 3H), 1,30-1,28 (м, 2H), 1,27-1,24 (м, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,90 (т, 2H).

Схема 11.

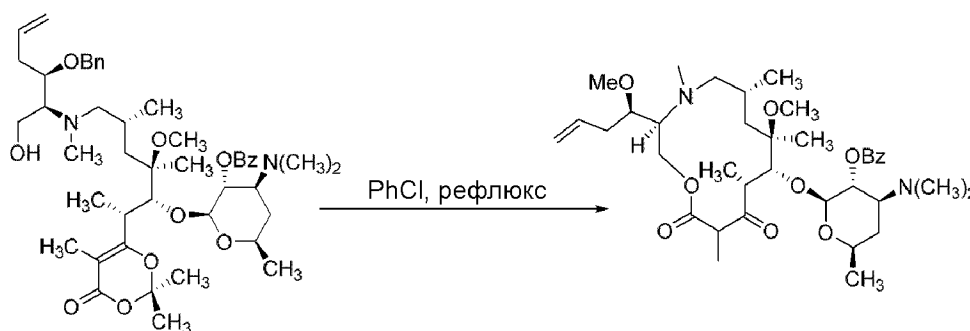


[00574] Цианоборгидрид натрия (0,583 г, 9,28 ммоль, 2,00 экв.) добавляли одной порцией в раствор **I20** (0,939 г, 4,64 ммоль, 1 экв.) в трифторэтаноле (10 мл) при -15 °С (баня лед-соль). Раствор альдегида (1,85 г, 4,64 ммоль, 1 экв.) в трифторэтаноле (3,0 мл) по каплям добавляли через шприц. Перенос определяли количественно с тем же растворителем (2×1,5 мл). Через 2 ч анализ ТСХ показал, что произошло полное израсходование альдегида. Реакционной смеси давали нагреваться 23 °С, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между дихлорметаном (20 мл) и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (15 мл). Водный слой отделяли и дополнительно экстрагировали дихлорметаном (2 × 10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, и высушенный раствор концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (30% ацетона-смеси гексанов+0,3% триэтиламина) с получением (2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-гидроксигекс-5-ен-2-ил)амино)-4-метокси-4,6-диметил-2-(2,2,5-триметил-4-оксо-4Н-1,3-диоксин-6-ил)гептан-3-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2Н-пиран-3-илбензоата (1,93 г, 71%) в виде белой пены.

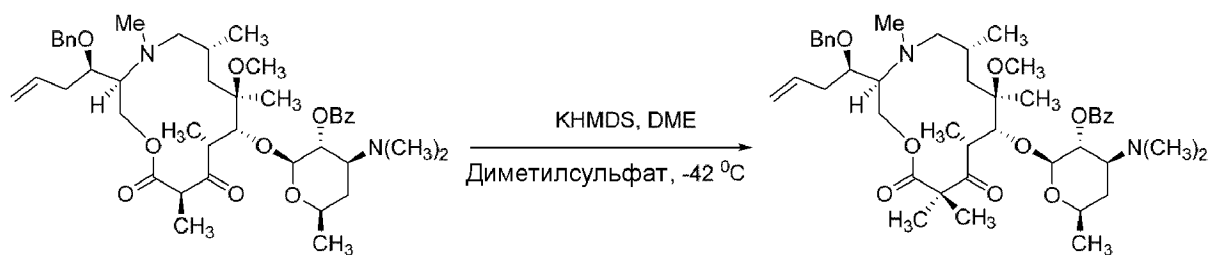


[00575] Одной порцией добавляли цианоборогидрид натрия (0,583 г, 9,28 ммоль, 2,00 экв.) в раствор (2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-гидроксигекс-5-ен-2-ил)амино)-4-метокси-4,6-диметил-2-(2,2,5-триметил-4-оксо-4Н-1,3-диоксин-6-ил)гептан-3-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2Н-пиран-3-илбензоата (1 экв.) в метаноле (10 мл) при комнатной температуре. Формальдегид (10 экв.) по каплям добавляли через шприц. Через 1 ч анализ ТСХ показал, что произошло полное

израсходование амина. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между дихлорметаном (20 мл) и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (15 мл). Водный слой отделяли и дополнительно экстрагировали дихлорметаном (2 × 10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, и высушенный раствор концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (30% ацетона-смеси гексанов+0,3% триэтиламина) с получением (2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-гидроксигекс-5-ен-2-ил)(метил)амино)-4-метокси-4,6-диметил-2-(2,2,5-триметил-4-оксо-4Н-1,3-диоксин-6-ил)гептан-3-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2Н-пиран-3-илбензоата (71%) в виде белой пены.



[00576] В высушенную в печи колбу объемом 5 л загружали (2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((2S,3R)-3-(бензилокси)-1-гидроксигекс-5-ен-2-ил)(метил)амино)-4-метокси-4,6-диметил-2-(2,2,5-триметил-4-оксо-4Н-1,3-диоксин-6-ил)гептан-3-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2Н-пиран-3-илбензоат (1,56 г, 2,28 ммоль) и хлорбензол (3 л, 1 ММ). Колбу снабжали высушенным в печи обратным холодильником. Через иглу 22-го размера через раствор барботировали сухой аргон в течение 15 мин. Затем колбу погружали в масляную баню, предварительно нагретую до 150 °С, чтобы обеспечить легкое кипение реакционного раствора с обратным холодильником. Через 16 ч нагревательную баню убрали и раствору давали остыть до 23 °С. Охлажденный раствор концентрировали при пониженном давлении (роторное испарение, ~10 Торр, 40°С водяная баня), и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением (2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-8-метокси-3-((R)-1-метоксибут-3-ен-1-ил)-4,6,8,10,12-пентаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-6-метилтетрагидро-2Н-пиран-3-илбензоата в виде белой пены.

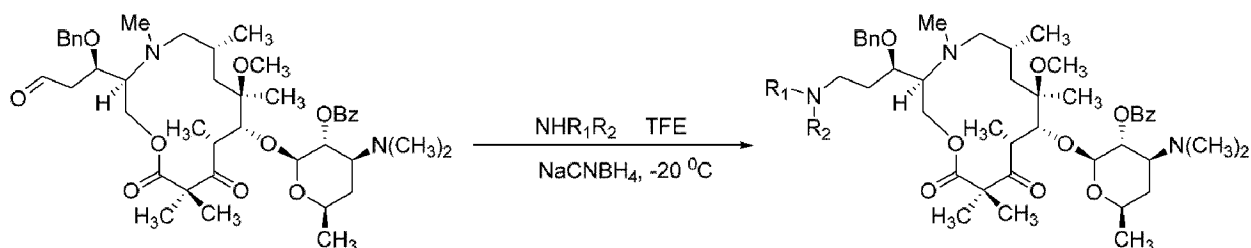


[00577] KNHDS (1,1 мл, 1,105 ммоль, 1,3 экв.) по каплям добавляли к перемешиваемому раствору (2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-8-метокси-3-((R)-1-метоксибут-3-ен-1-ил)-4,6,8,10,12-пентаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоата (0,650 мг, 0,850 ммоль, 1,0 экв.) в DME (10 мл) при -42 °C (баня сухой лед/ацетонитрил) в атмосфере аргона. Перемешивание продолжали 15 мин при -42 °C и добавляли диметилсульфат (0,161 мл, 1,699 ммоль, 2,0 экв.). Реакционной смеси давали возможность достичь 0 °C. После 20 минут перемешивания HRMS показала полное метилирование. Десять экв. NEt_3 добавляли к реакционной смеси, и реакционной смеси давали достичь комн. темп. Добавляли AcOEt (10 мл) и воду (10 мл), и водную фазу экстрагировали AcOEt (2×5 мл). Органические слои собирали, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением (2S,3R,4S,6R)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-3-((R)-1-(бензилокси)бут-3-ен-1-ил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоата в виде коричневой пены. Неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией (Элюент ДХМ/MeOH от 100:0 до 90:10).

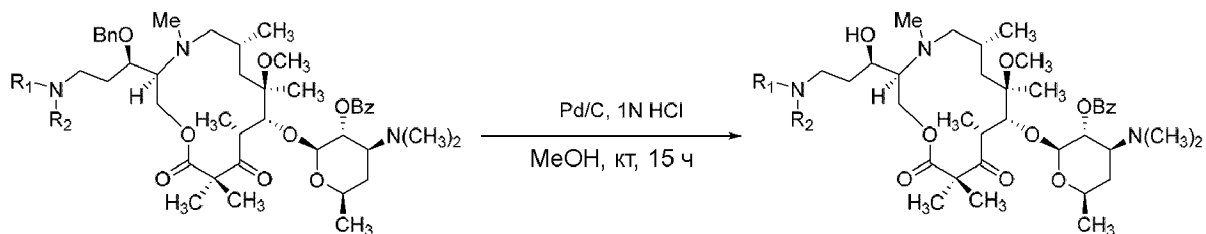


[00578] ТФУ (327 мкл, 4,44 ммоль, 20,0 экв.) добавляли в раствор (2S,3R,4S,6R)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-3-((R)-1-(бензилокси)бут-3-ен-1-ил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоата в ДХМ при -78 °C, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 мин при этой температуре. Затем через реакционную среду барботировали озон при -78 °C до сохранения синего цвета (5-6 минут). В этот момент реакционную смесь продували N_2 , а затем добавляли диметилсульфид (18 мкл, 0,24 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную среду перемешивали в течение 5 минут при -78 °C, а затем давали

нагреться до комнатной температуры и перемешивание продолжали еще 5 минут. ЖХ-МС показала полное превращение исходного материала в желаемый альдегид. Добавляли ДХМ (3 мл) и насыщ. водн. раствор Na_2CO_3 (3 мл) к реакционной смеси, и органическую фазу экстрагировали ДХМ (3×5 мл). Органические слои собирали, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением (2S,3R,4S,6R)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-3-((R)-1-(бензилокси)-3-оксопропил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоата, который использовали в таком виде на следующей стадии.

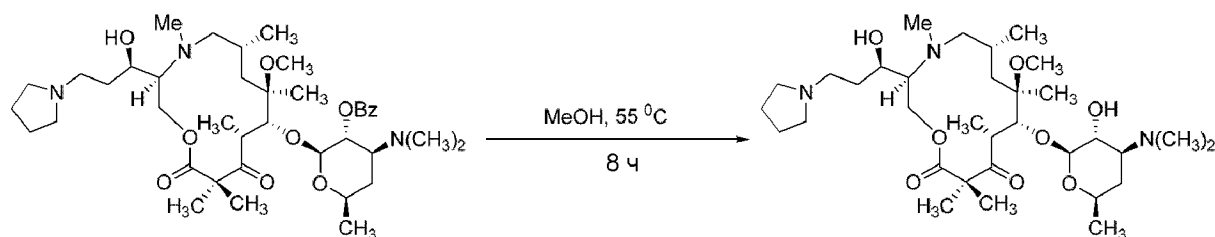


[00579] Раствор (2S,3R,4S,6R)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-3-((R)-1-(бензилокси)-3-оксопропил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоата (170 мг, 0,22 ммоль, 1,0 экв.) в трифторэтаноле (0,5 мл) по каплям добавляли к перемешиваемому раствору вторичного амина (0,44 ммоль, 2,0 экв.) и цианоборогидрида натрия (28 мг, 0,44 ммоль, 2,0 экв.) в трифторэтаноле (1,5 мл; суммарно: 0,1 молярный раствор) при -15°C . Реакционной среде давали перемешиваться в течение 2 часов при этой температуре. Добавляли ДХМ (5 мл) и насыщ. водн. Na_2CO_3 (3 мл) к реакционной смеси, и органическую фазу экстрагировали ДХМ (3×5 мл). Органические слои собирали, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент ДХМ/MeOH: от 100:0 до 90:10) с получением желаемого продукта в виде белой пены.



[00580] H_2 вводили (H_2 барботирование в раствор в течение 15 мин) к перемешиваемой смеси макролида (1,0 экв.), HCl (3,0 экв.) и Pd/C 10% масс. (50% моль) в MeOH (5 мл). 4,0 дополнительных эквивалента HCl (1N) добавляли к реакционной среде, которую поддерживали в атмосфере H_2 (1 атм.) в течение ночи. После перемешивания в

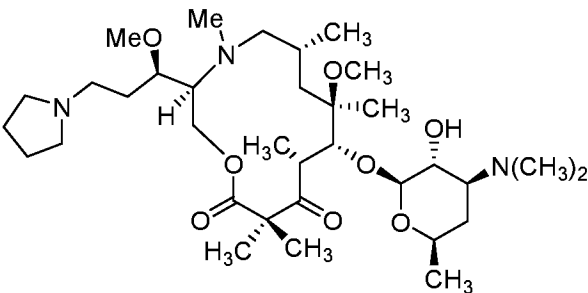
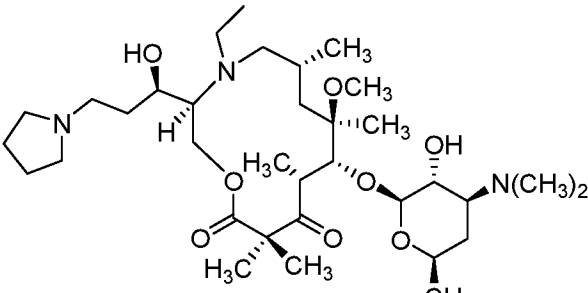
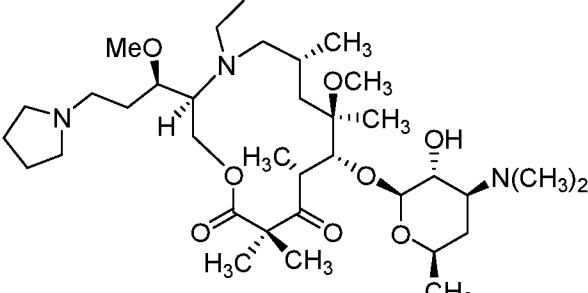
течение ночи ЖХ-МС показала полное превращение в желаемый продукт. Реакционную среду фильтровали и несколько раз промывали метанолом (4 x 3 мл). ДХМ (10 мл) добавляли к реакционной смеси, и реакционную среду подщелачивали насыщ. водн. NaHCO_3 (15 мл) до pH~11. Водную фазу экстрагировали ДХМ (4×10 мл). Органические слои собирали, сушили над безводным MgSO_4 и окончательно концентрировали под вакуумом с получением неочищенного желаемого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии.



[00581] Раствор (2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-3-((R)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоата в метаноле перемешивали при 50-55°C до полного снятия защитной бензоильной группы (8 ч). Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и растворитель удаляли при пониженном давлении. (3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(Диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-((R)-1-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)пропил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (Соединение **78**) получали очисткой с помощью колоночной хроматографии (элюент: ДХМ/MeOH: от 90:10 до 80:20+1% NEt_3). ^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 8,53 (с, 3H), 4,61 (с, 1H), 4,45 (д, 2H), 4,37 (с, 1H), 4,19 (с, 1H), 3,70 (дт, 3H), 3,51 (с, 1H), 3,44-3,33 (м, 6H), 3,20 (с, 2H), 3,09 (с, 2H), 2,99 (с, 3H), 2,69 (с, 7H), 2,00 (с, 4H), 1,91 (с, 2H), 1,53 (с, 4H), 1,45 (д, 3H), 1,38 (с, 5H), 1,34-1,27 (м, 11H), 0,99 (с, 3H).

[00582] Следующие ниже соединения получали с использованием синтетических процедур, аналогичных описанным выше на Схеме 11.

Соединение	Характеристика
3	^1H ЯМР (600 МГц, метанол- d_4) δ 8,49 (с, 3H), 4,46 (д, 3H), 4,24 (с, 1H), 3,77-3,69 (м, 3H), 3,45 (дд, 4H), 3,37 (ддд, 3H), 3,19-3,16 (м, 2H), 3,08 (с, 3H), 3,03 (с, 5H), 2,79 (с, 10H), 2,73 (с, 4H), 2,24 (с, 1H), 2,02 (ддд, 3H), 1,97 (с, 2H), 1,66 (с,

Соединение	Характеристика
 77	^1H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ 1Н), 1,53 (с, 6Н), 1,49 (д, 2Н), 1,39 (д, 9Н), 1,32 (тт, 18Н), 1,04 (с, 3Н). ^1H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ 8,54 (с, 3Н), 4,40 (д, 1Н), 4,31 (д, 1Н), 4,23 (т, 1Н), 4,02 (д, 1Н), 3,64 (т, 1Н), 3,57 (ддт, 1Н), 3,43-3,38 (м, 1Н), 3,33 (с, 3Н), 3,28 (дд, 4Н), 2,99 (д, 1Н), 2,88 (с, 2Н), 2,66 (тд, 6Н), 2,56 (д, 1Н), 2,37 (с, 3Н), 2,35 (с, 4Н), 2,12 (т, 1Н), 1,94 (д, 1Н), 1,85 (г, 4Н), 1,82-1,80 (м, 1Н), 1,76 (ддд, 2Н), 1,51 (с, 2Н), 1,34 (с, 2Н), 1,31-1,21 (м, 8Н).
 146	^1H ЯМР (600 МГц, метанол-d_4) δ 8,53 (с, 2Н), 4,60 (с, 3Н), 4,44 (д, 2Н), 4,17 (с, 1Н), 4,04 (с, 1Н), 3,71-3,62 (м, 4Н), 3,42-3,37 (м, 2Н), 2,83 (с, 2Н), 2,68 (с, 6Н), 2,02 (с, 4Н), 1,95 (ддд, 3Н), 1,84 (с, 1Н), 1,55 (с, 3Н), 1,45 (к, 3Н), 1,35 (с, 4Н), 1,29 (д, 11Н), 0,90-0,88 (м, 2Н).
 147	^1H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ 8,44 (с, 3Н), 4,48 (д, 2Н), 3,47 (дд, 3Н), 3,41 (дд, 2Н), 3,25 (с, 1Н), 3,11 (с, 5Н), 2,90 (с, 2Н), 2,82 (с, 11Н), 2,27 (с, 6Н), 2,13 (с, 1Н), 2,09 (с, 1Н), 2,07-2,01 (м, 3Н), 1,57 (с, 5Н), 1,53 (д, 2Н), 1,40-1,32 (м, 20Н), 1,31 (д, 6Н), 1,20 (с, 3Н).

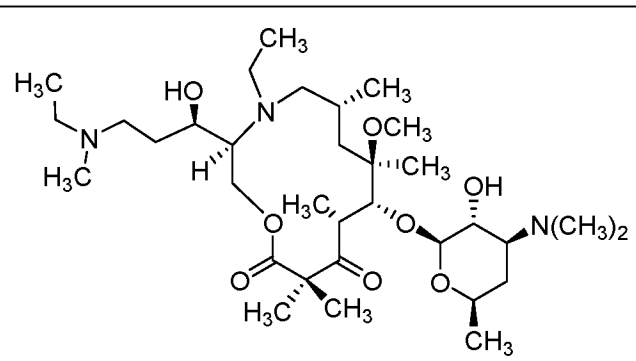
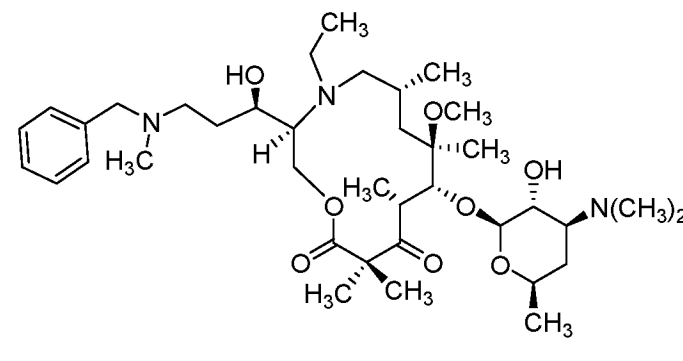
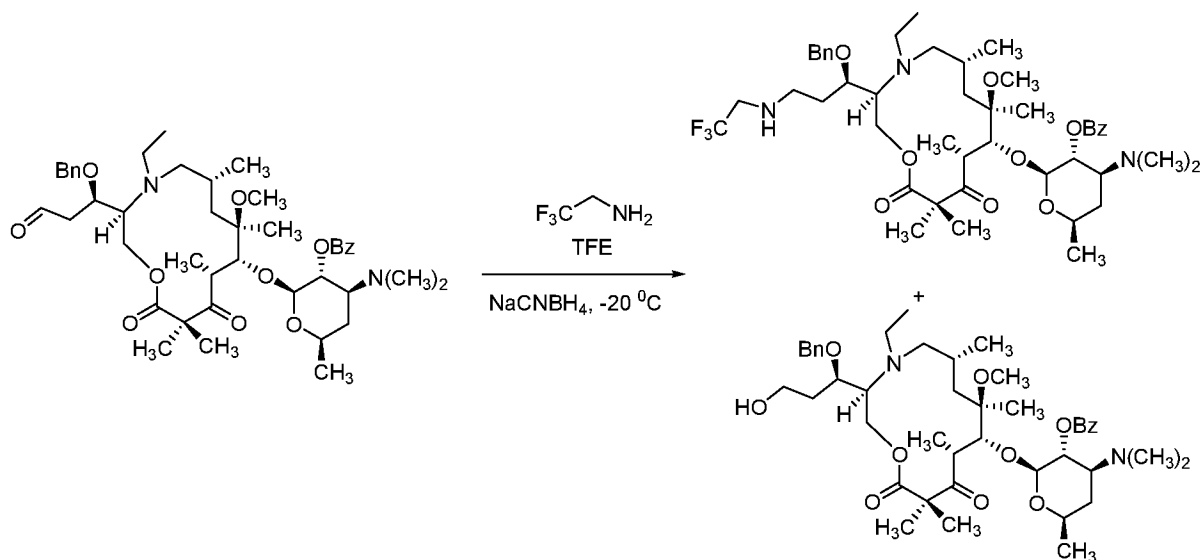
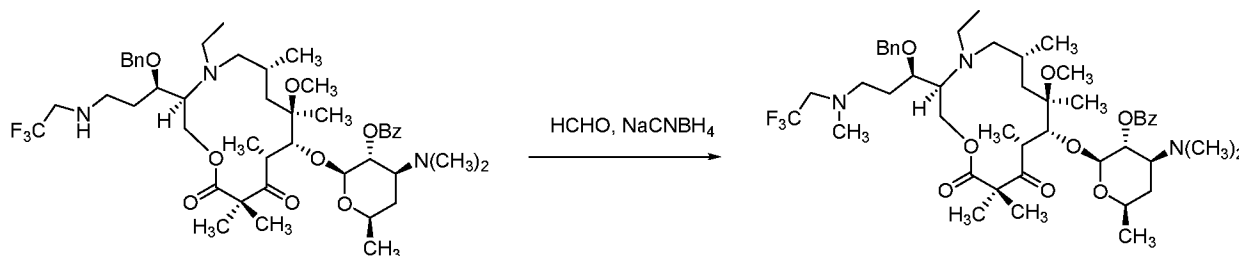
Соединение	Характеристика
 168	¹ H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,49 (с, 4H), 4,46 (д, 2H), 4,12 (с, 1H), 3,72 (тд, 3H), 3,60 (с, 1H), 3,45 (дд, 3H), 3,42-3,33 (м, 4H), 3,14 (с, 2H), 2,91 (с, 2H), 2,80 (с, 10H), 2,77 (с, 4H), 2,05-1,99 (м, 4H), 1,95 (с, 1H), 1,54-1,47 (м, 6H), 1,36 (с, 5H), 1,32 (к, 20H), 1,17 (с, 3H).
 194	¹ H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,44 (д, 6H), 7,40-7,35 (м, 8H), 4,46 (д, 3H), 4,35 (с, 1H), 4,17 (с, 2H), 3,90 (с, 1H), 3,78 (с, 1H), 3,76-3,69 (м, 4H), 3,56 (с, 2H), 3,44 (ддд, 4H), 3,38 (ддд, 5H), 2,98 (с, 3H), 2,80 (д, 13H), 2,42 (с, 2H), 2,02 (ддт, 4H), 1,97 (с, 1H), 1,82 (с, 1H), 1,52 (с, 7H), 1,49 (дд, 2H), 1,38-1,30 (м, 26H), 1,01 (с, 3H).

Схема 12.

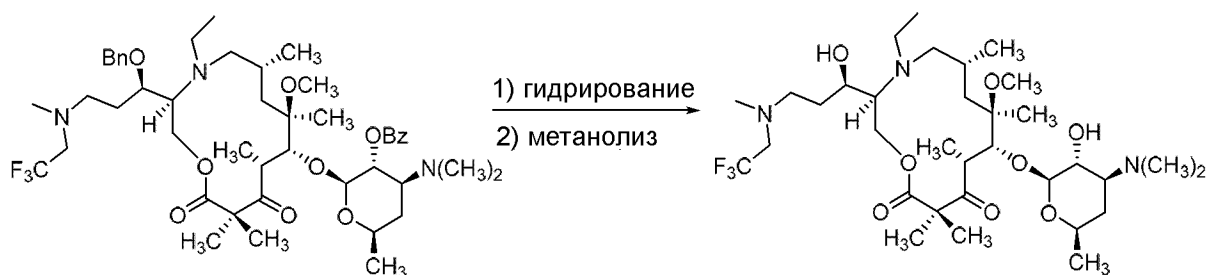


[00583] Раствор (2S,3R,4S,6R)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-3-((R)-1-(бензилокси)-3-оксопропил)-4-этил-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоата (170 мг, 0,22 ммоль, 1,0 экв.) в трифторэтаноле (0,5 мл) по каплям добавляли к

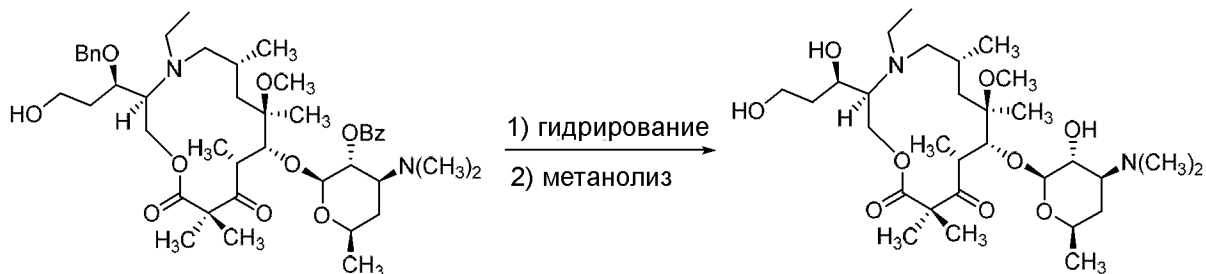
перемешиваемому раствору трифторэтиламина (38 мкл, 0,44 ммоль, 2,0 экв.) и цианоборогидрида натрия (28 мг, 0,44 ммоль, 2,0 экв.) в трифторэтаноле (1,5 мл; суммарно: 0,1 молярный раствор) при -15 °С. Реакционной среде давали перемешиваться в течение 2 часов при этой температуре. Добавляли ДХМ (5 мл) и насыщ. водн. Na_2CO_3 (3 мл) к реакционной смеси, и органическую фазу экстрагировали ДХМ (3×5 мл). Органические слои собирали, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. (2S,3R,4S,6R)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-3-((R)-1-(бензилокси)-3-((2,2,2-трифторэтил)амино)пропил)-4-этил-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2Н-пиран-3-илбензоат (выход 40%) и (2S,3R,4S,6R)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-3-((R)-1-(бензилокси)-3-гидроксипропил)-4-этил-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2Н-пиран-3-илбензоат (45%) выделяли после очистки на силикагеле.



[00584] Одной порцией добавляли цианоборогидрид натрия (7,27 мг, 0,116 ммоль, 2,00 экв.) в раствор (2S,3R,4S,6R)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-3-((R)-1-(бензилокси)-3-((2,2,2-трифторэтил)амино)пропил)-4-этил-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2Н-пиран-3-илбензоата колоночной хроматографией (50 мг, 0,058 ммоль, 1 экв.) в метаноле (3 мл) при комнатной температуре. Формальдегид (34,8 мг, 1,157 ммоль, 20 экв.) по каплям добавляли через шприц. Через 1 ч анализ ТСХ показал, что произошло полное израсходование амина. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между дихлорметаном (20 мл) и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (15 мл). Водный слой отделяли и дополнительно экстрагировали дихлорметаном (2 × 10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, и высушенный раствор концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (30% ацетона-смеси гексанов+0,3% триэтиламин) с получением (2S,3R,4S,6R)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-3-((R)-1-(бензилокси)-3-(метил(2,2,2-трифторэтил)амино)пропил)-4-этил-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2Н-пиран-3-илбензоата (71%) в виде белой пены.

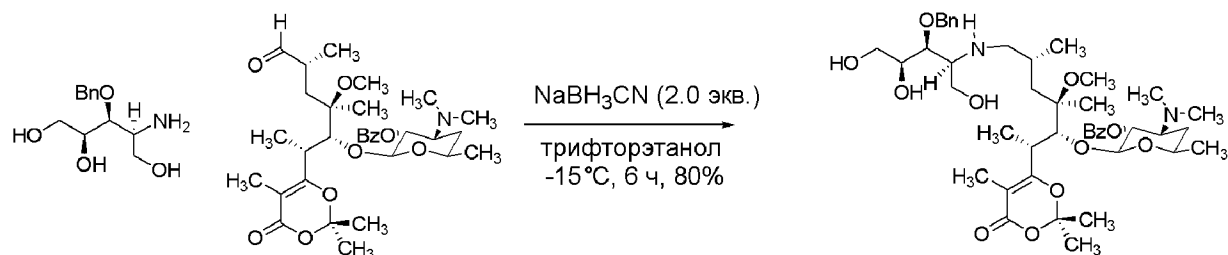


[00585] (2S,3R,4S,6R)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-3-((R)-1-(Бензилокси)-3-(метил(2,2,2-трифторэтил)амино)пропил)-4-этил-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоат подвергали гидрированию для удаления бензильной защитной группы с последующим метанолизом бензоильной группы, как описано в процедурах выше, с получением (3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-4-этил-3-((R)-1-гидрокси-3-(метил(2,2,2-трифторэтил)амино)пропил)-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-диона (Соединение **193**). ^1H ЯМР (600 МГц, метанол- d_4) δ 8,55 (с, 1H), 4,61 (с, 1H), 4,44 (д, 2H), 3,71-3,60 (м, 4H), 3,12 (с, 2H), 3,03 (с, 1H), 2,79 (с, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,64 (с, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,27 (с, 1H), 1,95 (с, 1H), 1,79-1,74 (м, 2H), 1,53 (с, 2H), 1,36 (с, 4H), 1,29 (т, 7H), 1,07 (с, 3H).

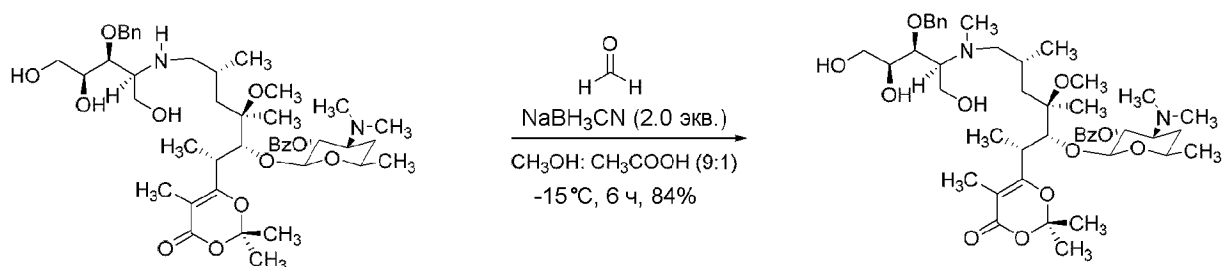


[00586] Аналогичным образом ((2S,3R,4S,6R)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-3-((R)-1-(бензилокси)-3-гидроксипропил)-4-этил-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоат подвергали гидрированию для удаления бензильной защитной группы с последующим метанолизом бензоильной группы, как описано в процедурах выше, с получением (3S,6R,8R,9R,10R)-3-((R)-1,3-дигидроксипропил)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-4-этил-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-диона (Соединение **200**). ^1H ЯМР (600 МГц, метанол- d_4) δ 8,49 (с, 4H), 5,12 (с, 1H), 4,46 (д, 3H), 4,42 (с, 1H), 4,34 (с, 1H), 4,21 (с, 1H), 3,78-3,69 (м, 8H), 3,60 (с, 1H), 3,52 (с, 2H), 3,45 (дд, 3H), 3,41-3,33 (м, 4H), 3,24 (с, 1H), 3,00 (с, 4H), 2,80 (с, 13H), 2,22 (с, 1H), 2,02 (ддд, 3H), 1,85 (к, 5H), 1,66 (с, 1H), 1,55-1,47 (м, 10H), 1,37 (д, 12H), 1,36 (с, 3H), 1,33 (дд, 17H), 1,05 (с, 3H).

Схема 13.

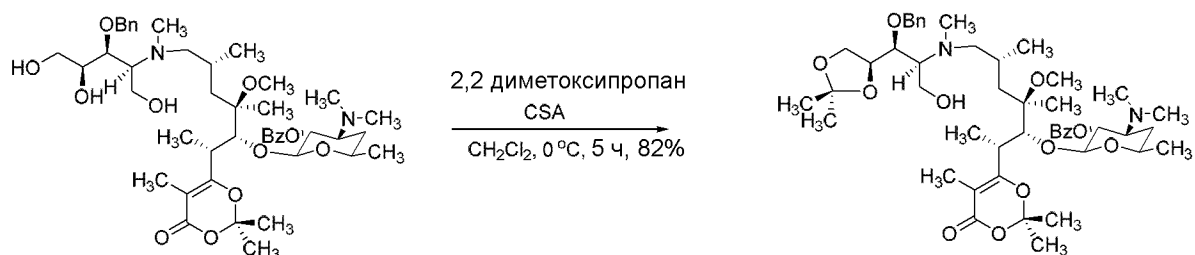


[00587] К перемешиваемому раствору (2S,3S,4S)-4-амино-3-(бензилокси)пентан-1,2,5-триола (**123**) (0,519 г, 2,152 ммоль) и цианоборогидрида натрия (0,180 г, 2,87 ммоль) в трифторэтанол (20 мл) при -15°C . (2S,3R,4S,6R)-4-(Диметиламино)-2-(((2R,3R,4R,6R)-4-метокси-4,6-диметил-7-оксо-2-(2,2,5-триметил-4-оксо-4Н-1,3-диоксин-6-ил)гептан-3-ил)окси)-6-метилтетрагидро-2Н-пиран-3-илбензоат (0,846 г, 1,435 ммоль) медленно добавляли к реакционной смеси и перемешивали в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (30 мл), нейтрализовали холодной водой (20 мл) при той же температуре. Органический слой отделяли, и водный слой промывали CH_2Cl_2 (20 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, и органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали под вакуумом и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением (2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((2S,3S,4S)-3-(бензилокси)-1,4,5-тригидроксипентан-2-ил)амино)-4-метокси-4,6-диметил-2-(2,2,5-триметил-4-оксо-4Н-1,3-диоксин-6-ил)гептан-3-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2Н-пиран-3-илбензоата (0,931 г, 80%) в виде пенистого белого твердого вещества.

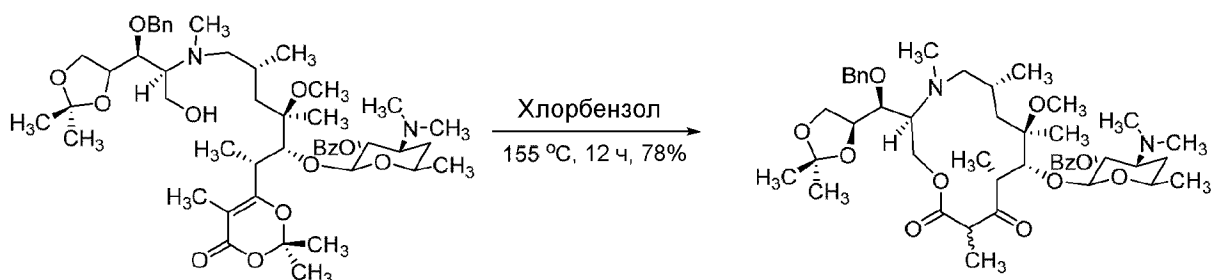


[00588] К перемешиваемому раствору (2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((2S,3S,4S)-3-(бензилокси)-1,4,5-тригидроксипентан-2-ил)амино)-4-метокси-4,6-диметил-2-(2,2,5-триметил-4-оксо-4Н-1,3-диоксин-6-ил)гептан-3-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2Н-пиран-3-илбензоата (0,931 г, 1,142 ммоль) и цианоборогидрида натрия (0,179 г, 2,86 ммоль) в $\text{MeOH}:\text{CH}_3\text{COOH}$ (9:1) (20 мл) при 0°C . Формальдегид (4,3 мл 30% раствор в MeOH , 40,0 ммоль) медленно добавляли к реакционной смеси и перемешивали в течение 2 ч. Растворитель концентрировали под вакуумом, и реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (50 мл), нейтрализовали холодной водой (20 мл) при той же температуре.

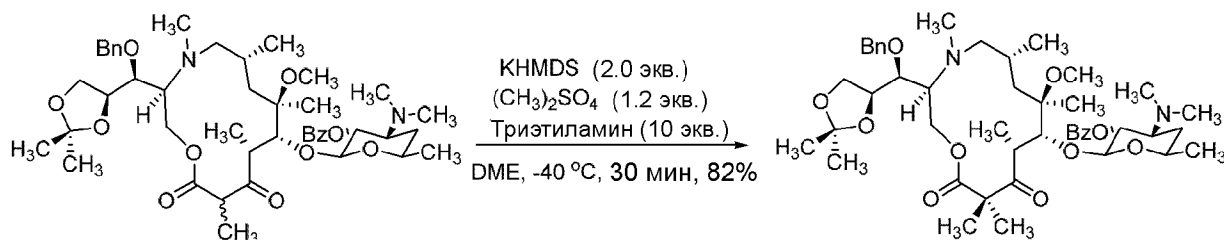
Органический слой отделяли, а водный слой промывали CH_2Cl_2 (20 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, и органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали под вакуумом и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением (2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((2S,3S,4S)-3-(бензилокси)-1,4,5-тригидроксипентан-2-ил)(метил)амино)-4-метокси-4,6-диметил-2-(2,2,5-триметил-4-оксо-4Н-1,3-диоксин-6-ил)гептан-3-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2Н-пиран-3-илбензоата (0,794 г, 84%) в виде пенистого белого твердого вещества.



[00589] К перемешиваемому раствору (2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((2S,3S,4S)-3-(бензилокси)-1,4,5-тригидроксипентан-2-ил)(метил)амино)-4-метокси-4,6-диметил-2-(2,2,5-триметил-4-оксо-4Н-1,3-диоксин-6-ил)гептан-3-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2Н-пиран-3-илбензоата (0,794 г, 0,958 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли 2,2-диметоксипропан (0,199 г, 1,915 ммоль) и каталитическое количество CSA (56 мг, 0,239 ммоль), и реакционной смеси давали перемешиваться в течение 5 ч. После завершения реакции ее гасили водой и разбавляли CH_2Cl_2 (5 мл). Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 . После концентрирования остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя этилацетат/гексан в качестве элюента, с получением смеси обоих изомеров в виде бесцветного масла. Продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением (2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((1S,2S)-1-(бензилокси)-1-((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)(метил)амино)-4-метокси-4,6-диметил-2-(2,2,5-триметил-4-оксо-4Н-1,3-диоксин-6-ил)гептан-3-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2Н-пиран-3-илбензоата (0,681 г, 82%).

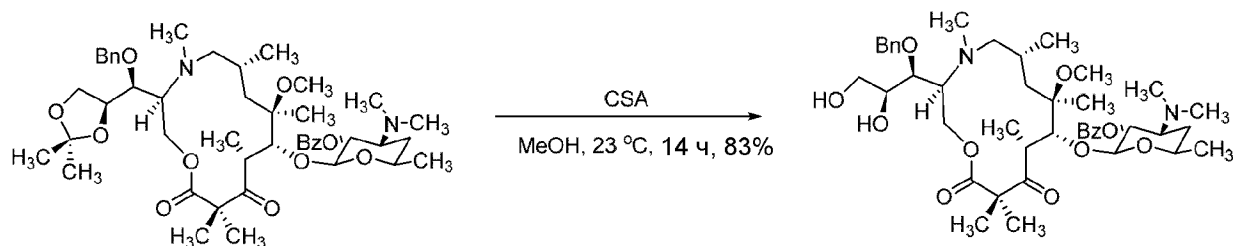


[00590] (2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((1S,2S)-1-(Бензилокси)-1-((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)(метил)амино)-4-метокси-4,6-диметил-2-(2,2,5-триметил-4-оксо-4Н-1,3-диоксин-6-ил)гептан-3-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2Н-пиран-3-илбензоат подвергали азеотропной сушке с толуолом четыре раза в атмосфере аргона и подвергали действию высокого вакуума в течение ночи. Его переносили хлорбензолом (1576 мл) в высушенную пламенем круглодонную колбу на 3000 мл при комнатной температуре. Реакционный раствор дегазировали аргоном в течение 30 мин и оснастили обратным холодильником. Вакуумировали на 30 секунд и продували аргоном (повторили 3 раза). Реакционную смесь нагревали до 150°C на масляной бане 12 ч. Хлорбензол отгоняли. Неочищенный материал очищали колоночной флэш-хроматографией с получением (2S,3R,4S,6R)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-3-((S)-(бензилокси))((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-8-метокси-4,6,8,10,12-пентаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2Н-пиран-3-илбензоата (0,494 г, 78%) в виде белого твердого вещества.

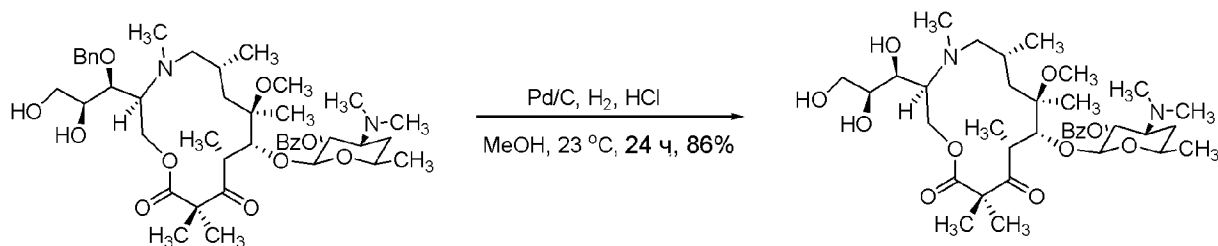


[00591] К перемешиваемому раствору (2S,3R,4S,6R)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-3-((S)-(бензилокси))((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-8-метокси-4,6,8,10,12-пентаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2Н-пиран-3-илбензоата (0,494 г, 0,840 ммоль) в DME (7 мл) при -40 °C, KHMDS (0,734 мл, 0,731 ммоль) медленно добавляли к реакционной смеси и перемешивали в течение 15 мин. Добавляли диметилсульфат (0,116 мл, 1,218 ммоль), и реакционную смесь перемешивали еще 15 мин. За ходом реакции следили с помощью ЖХ-МС, которая показывала полное превращение. Реакционную смесь нейтрализовали триэтиламином (0,896 мл, 6,089 ммоль). В реакционную смесь добавляли воду и разбавляли этилацетатом (15 мл). Органический слой отделяли, и водный слой промывали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, и органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением (2S,3R,4S,6R)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-3-((S)-(бензилокси))((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-

метилтетрагидро-2Н-пиран-3-илбензоата (410, 82%) в виде пенистого белого твердого вещества.

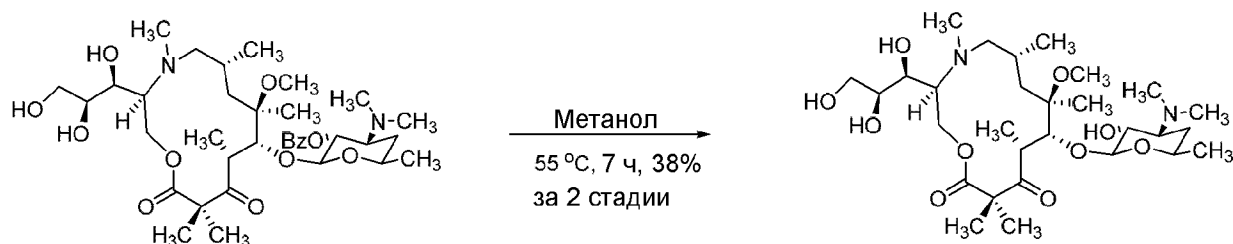


[00592] К перемешиваемому раствору (2S,3R,4S,6R)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-3-((S)-(бензилокси))((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2Н-пиран-3-илбензоата (410 мг, 0,497 ммоль) в сухом MeOH (10 мл), добавляли CSA (50 мг). Реакционной смеси давали перемешиваться в течение 14 ч. После завершения реакции металл удаляли, а неочищенный материал разбавляли CH₂Cl₂ (10 мл) и погасили водой (5 мл). Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄. После концентрирования остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя этилацетат/гексан в качестве элюента, с получением смеси обоих изомеров в виде бесцветного масла. Дальнейшая очистка флэш-хроматографией на силикагеле дала (2S,3R,4S,6R)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-3-((1S,2S)-1-(бензилокси)-2,3-дигидроксипропил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2Н-пиран-3-илбензоат (325 мг, 83%) в виде пенистого белого твердого вещества.



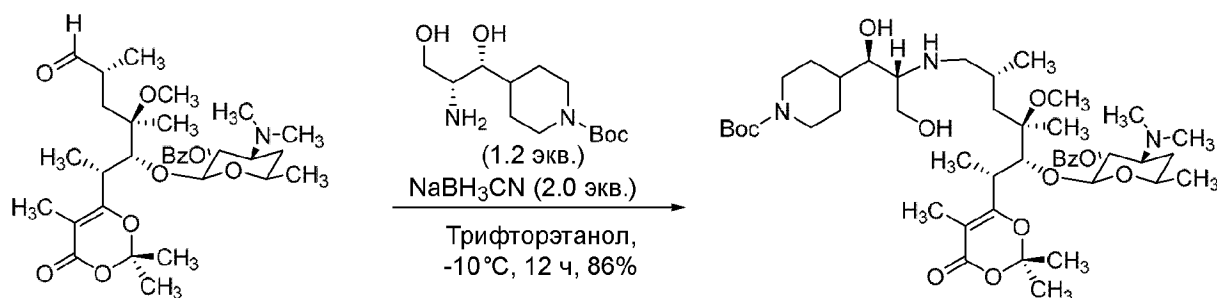
[00593] К перемешиваемому раствору (2S,3R,4S,6R)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-3-((1S,2S)-1-(бензилокси)-2,3-дигидроксипропил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2Н-пиран-3-илбензоата (50 мг, 0,064 ммоль) в MeOH (3 мл) при 23 °C, Pd/C (16,33 мг, 0,025 ммоль) добавляли к реакционной смеси и HCl (0,1 мл, 0,763 ммоль) добавляли к данной реакционной смеси. Реакционную смесь продували водородом в течение 10 минут, затем реакционной смеси давали перемешиваться в атмосфере водорода при 1 атмосфере в течение 24 часов. Смесь фильтровали через небольшой слой целита и

многократно промывали лепешку MeOH, чтобы гарантировать полное извлечение продукта. После концентрирования неочищенный материал разбавляли CH₂Cl₂, а затем гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (5 мл). Органический слой отделяли, а водный слой промывали CH₂Cl₂ (2×10 мл). Органический слой концентрировали с получением (2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-11,13-диоксо-3-((1S,2S)-1,2,3-тригидроксипропил)-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоата (50 мг, неочищенный продукт) в виде пенистого белого твердого вещества.



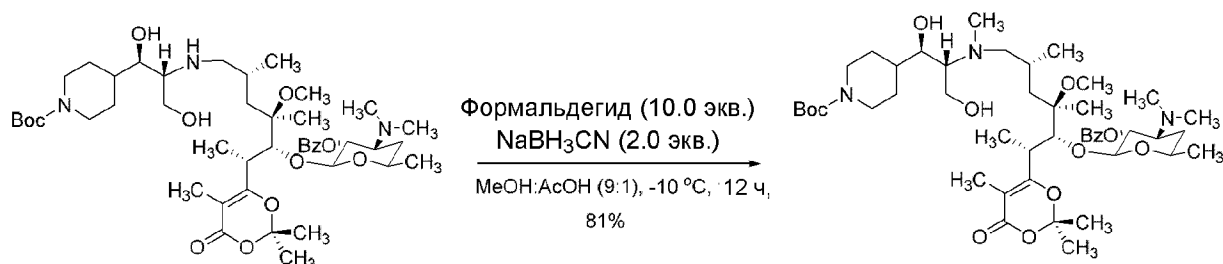
[00594] Перемешиваемый раствор (2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-2-(((3S,6R,8R,9R,10R)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-11,13-диоксо-3-((1S,2S)-1,2,3-тригидроксипропил)-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоата (50 мг, 0,072 ммоль) в MeOH (2 мл) нагревали при 55 °C в течение 7 ч. Смесь концентрировали и очищали с помощью ВЭЖХ с получением ((3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-3-((1S,2S)-1,2,3-тригидроксипропил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-диона (Соединение **201**) (14 мг, 38%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (600 МГц, cd₃od) δ 8,47 (с, 3H), 5,06-4,94 (м, 1H), 4,56 (ддд, 1H), 4,44 (т, 1H), 4,33-4,27 (м, 2H), 4,27-4,20 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,79-3,71 (м, 2H), 3,69 (дд, 2H), 3,66-3,61 (м, 1H), 3,45 (дт, 2H), 3,43-3,35 (м, 2H), 3,35-3,26 (м, 3H), 3,25-3,14 (м, 1H), 3,07 (т, 3H), 2,81 (с, 6H), 2,26 (с, 2H), 2,08-1,99 (м, 2H), 1,81 (дд, 2H), 1,65-1,58 (м, 5H), 1,58-1,48 (м, 6H), 1,42 (дд, 6H), 1,38-1,29 (м, 6H), 1,14-0,94 (м, 3H).

Схема 14.

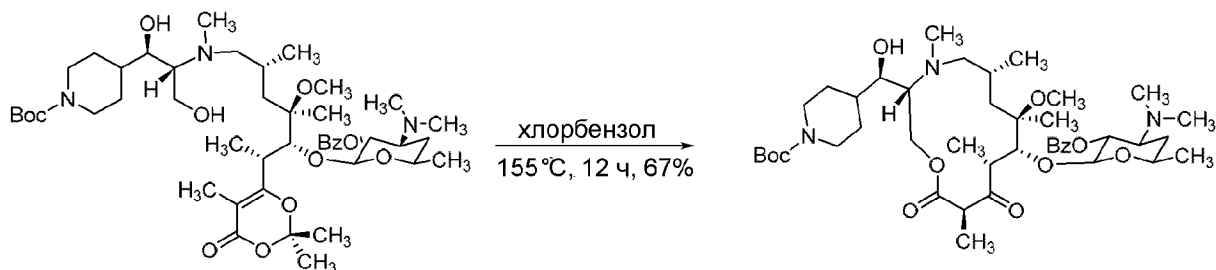


[00595] К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-((1R,2R)-2-амино-1,3-дигидроксипропил)пиперидин-1-карбоксилата (**117**) (0,230 г, 0,838 ммоль) и

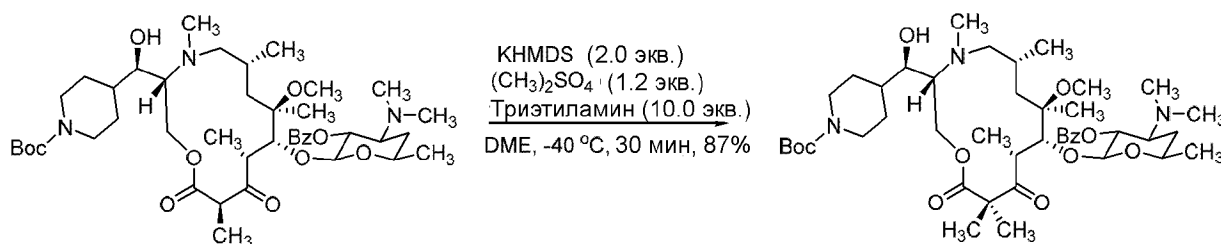
цианоборогидрида натрия (0,079 г, 1,257 ммоль) в трифторэтаноле (5 мл) при -15°C медленно добавляли (2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-2-(((2R,3R,4R,6R)-4-метокси-4,6-диметил-7-оксо-2-(2,2,5-триметил-4-оксо-4Н-1,3-диоксин-6-ил)гептан-3-ил)окси)-6-метилтетрагидро-2Н-пиран-3-илбензоат (0,495 г, 0,838 ммоль) в растворе трифторэтанола (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (10 мл) и нейтрализовали холодной водой (10 мл) при той же температуре. Органический слой отделяли, и водный слой промывали CH_2Cl_2 (15 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, и органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали под вакуумом и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением *трет*-бутил-4-((1R,2R)-2-(((2R,4R,5R,6R)-5-(((2S,3R,4S,6R)-3-(бензоилокси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-4-метокси-2,4-диметил-6-(2,2,5-триметил-4-оксо-4Н-1,3-диоксин-6-ил)гептил)амино)-1,3-дигидроксипропил)пиперидин-1-карбоксилата (0,612 г, 86%) в виде пенистого белого твердого вещества.



[00596] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-4-((1R,2R)-2-(((2R,4R,5R,6R)-5-(((2S,3R,4S,6R)-3-(бензоилокси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-4-метокси-2,4-диметил-6-(2,2,5-триметил-4-оксо-4Н-1,3-диоксин-6-ил)гептил)амино)-1,3-дигидроксипропил)пиперидин-1-карбоксилата 0,300 г, 0,354 ммоль) и цианоборогидрида натрия (44,5 мг, 0,707 ммоль) в трифторэтаноле (10 мл) при 0°C медленно добавляли формальдегид (1,6 мл 30% раствор в MeOH , 3,54 ммоль). Растворитель концентрировали под вакуумом и реакцию разбавляли CH_2Cl_2 (10 мл) и нейтрализовали холодной водой (10 мл) при той же температуре. Органический слой отделяли, и водный слой промывали CH_2Cl_2 (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали под вакуумом и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением *трет*-бутил-4-((1R,2R)-2-(((2R,4R,5R,6R)-5-(((2S,3R,4S,6R)-3-(бензоилокси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-4-метокси-2,4-диметил-6-(2,2,5-триметил-4-оксо-4Н-1,3-диоксин-6-ил)гептил)(метил)амино)-1,3-дигидроксипропил)пиперидин-1-карбоксилата (248 мг, 81%) в виде пенистого белого твердого вещества.

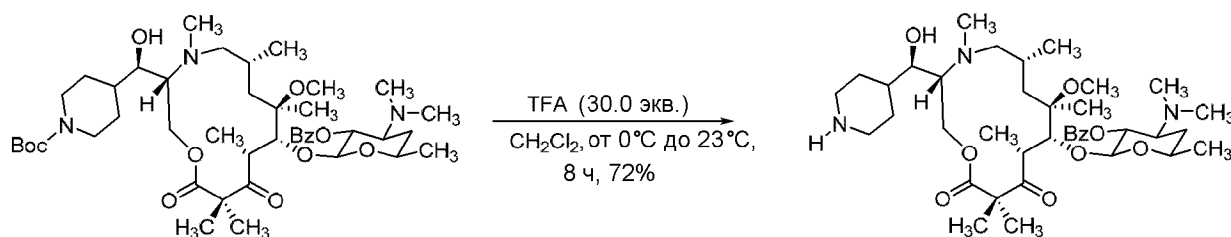


[00597] трет-Бутил 4-((1R,2R)-2-(((2R,4R,5R,6R)-5-(((2S,3R,4S,6R)-3-(бензоилокси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-4-метокси-2,4-диметил-6-(2,2,5-триметил-4-оксо-4H-1,3-диоксин-6-ил)гептил) (метил)амино)-1,3-дигидроксипропил)пиперидин-1-карбоксилат (0,248 г, 0,288 ммоль) подвергали азеотропной сушке с толуолом четыре раза в атмосфере аргона и в высоком вакууме в течение ночи, а затем переносили в хлорбензол (525 мл) в сухой круглодонной колбе на 1000 мл при комн. темп. (высушенной пламенем перед добавлением). Реакционный раствор дегазировали аргоном в течение 30 мин и оснастили обратным холодильником. Вакуумировали на 30 секунд и продували аргоном (повторили 3 раза). Реакционную смесь нагревали до 150 °C на масляной бане 12 ч. За ходом реакции следили с помощью ЖХ-МС, которая показывала 100% превращение в продукт. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, и хлорбензол отгоняли в высоком вакууме. Неочищенный материал очищали колоночной флэш-хроматографией с получением трет-бутил-4-((R)-((3R,6R,8R,9R,10R,12R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-3-(бензоилокси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-4,6,8,10,12-пентаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-3-ил)(гидрокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (0,144 г, 62%) в виде пенистого белого твердого вещества.

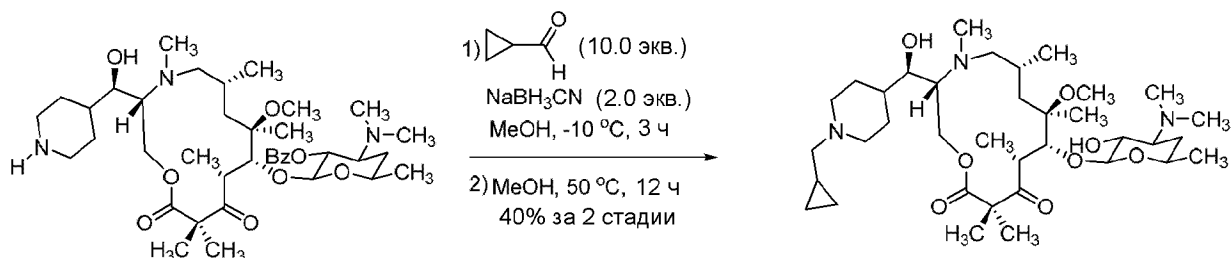


[00598] К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-((R)-((3R,6R,8R,9R,10R,12R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-4,6,8,10,12-пентаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-3-ил)(гидрокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (0,180 г, 0,224 ммоль) в диметоксизтане (7 мл) при -40 °C медленно добавляли KHMDS (269 мкл, 0,269 ммоль) и перемешивали в течение 15 мин. Добавляли диметилсульфат (42,5 мкл, 0,448 ммоль) и перемешивали в течение еще 15 мин. За ходом реакции следили с помощью ЖХ-МС, которая показывает полное превращение. Реакцию нейтрализовали триэтиламином (306 мкл, 2,89 ммоль),

добавляли воду в реакционную смесь и разбавляли этилацетатом (15 мл). Органический слой отделяли, и водный слой промывали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, и органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали под вакуумом и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением трет-бутил-4-((R)-((3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-3-ил)(гидрокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (165 мг, 87%) в виде пенистого белого твердого вещества.



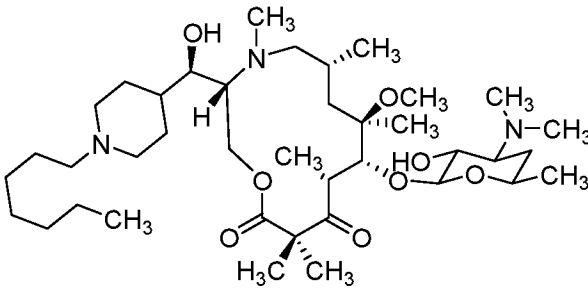
[00599] К раствору трет-бутил-4-((R)-((3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-3-ил)(гидрокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (165 мг, 0,202 ммоль) в CH_2Cl_2 при 0°C добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (463 мкл, 6,05 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. После завершения реакции добавляли 10 мл CH_2Cl_2 и 10 мл насыщ. водн. NaHCO_3 к реакционной смеси, и интенсивное перемешивание продолжали 5 мин. Органический слой отделяли, и водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 (3×10 мл). Органические слои собирали, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением (2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-2-(((3R,6R,8R,9R,10R)-3-((R)-гидрокси(пиперидин-4-ил)метил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоата (114,8 мг, 79%) в виде пенистого белого твердого вещества.

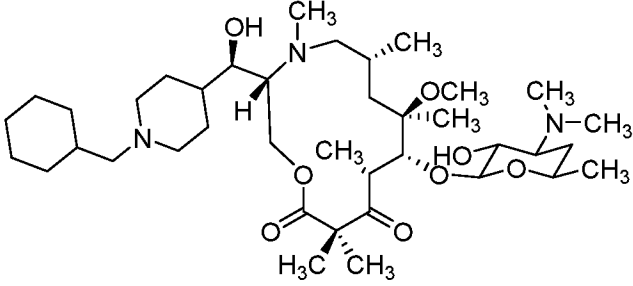
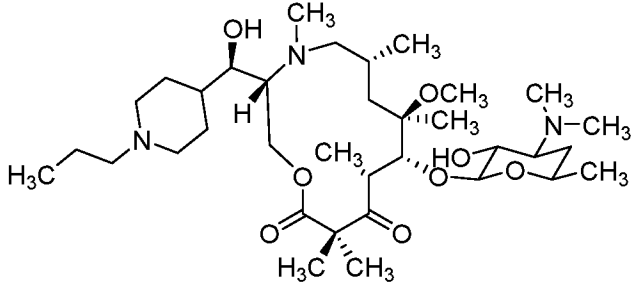
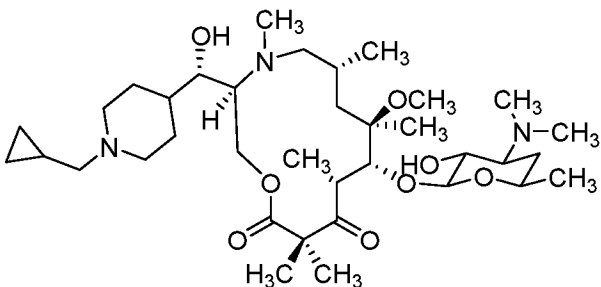


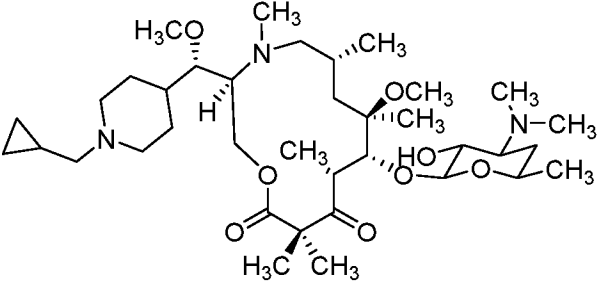
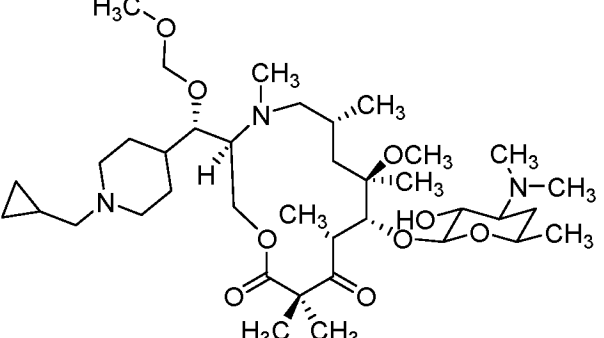
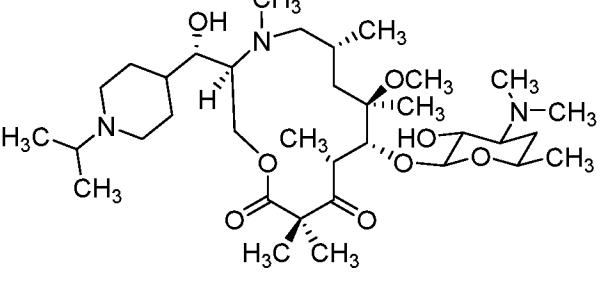
[00600] К перемешиваемому раствору (2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-2-(((3R,6R,8R,9R,10R)-3-((R)-гидрокси(пиперидин-4-ил)метил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-6-метилтетрагидро-2H-

пиран-3-илбензоата (0,300 г, 0,354 ммоль) и цианоборогидрида натрия (25 мг, 0,707 ммоль) в метаноле (2 мл) при 0°C медленно добавляли циклопропанкарбальдегид (4,5 мл, 3,54 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, затем концентрировали, и реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (5 мл) и нейтрализовали холодной водой (5 мл) при той же температуре. Органический слой отделяли, и водный слой промывали CH_2Cl_2 (5 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, и органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением трет-бутил-4-((1R,2R)-2-(((2R,4R,5R,6R)-5-(((2S,3R,4S,6R)-3-(бензоилокси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-4-метокси-2,4-диметил-6-(2,2,5-триметил-4-оксо-4H-1,3-диоксин-6-ил)гептил) (метил)амино)-1,3-дигидроксипропил)пиперидин-1-карбоксилата (17 мг) в виде пенистого белого твердого вещества. Бензоильную группу удаляли метанолизом в условиях нагревания при 55°C в CH_3OH в течение 7 ч. За ходом реакции следили с помощью ЖХ-МС, которая показывала полное превращение в продукт. Метанол концентрировали под вакуумом, и соединение очищали с помощью ВЭЖХ с получением (3R,6R,8R,9R,10R)-3-((R)-(1-(циклопропилметил)пиперидин-4-ил)(гидрокси)метил)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-диона (Соединение **23**) (9,2 мг, 40% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества его формиатной соли. ^1H ЯМР (600 МГц, метанол- d_4) δ 8,45 (с, 3H), 4,71 (с, 1H), 4,46 (дд, 1H), 4,33-4,17 (м, 1H), 4,08-3,84 (м, 3H), 3,79-3,61 (м, 4H), 3,46 (дд, 2H), 3,44-3,39 (м, 2H), 3,23 (т, 2H), 3,06 (дд, 3H), 3,02-2,90 (м, 6H), 2,83 (д, 6H), 2,60-2,51 (м, 2H), 2,23 (с, 1H), 2,08-1,92 (м, 2H), 1,86 (дд, 2H), 1,80 (д, 2H), 1,71 (д, 1H), 1,57-1,45 (м, 3H), 1,45-1,36 (м, 9H), 1,33 (т, 3H), 1,11 (ддд, 3H), 0,75 (д, 2H), 0,40 (д, 2H).

[00601] Следующие соединения получали с использованием синтетических методик, аналогичных описанным выше на Схеме 14, с использованием промежуточного соединения **II7** или **II8**.

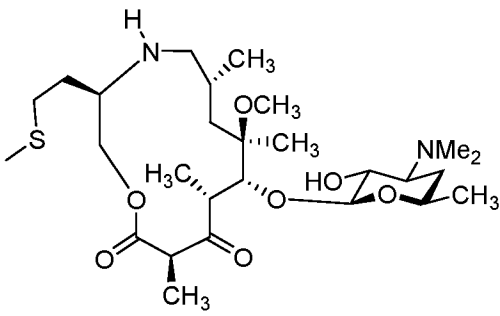
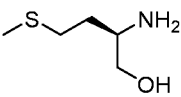
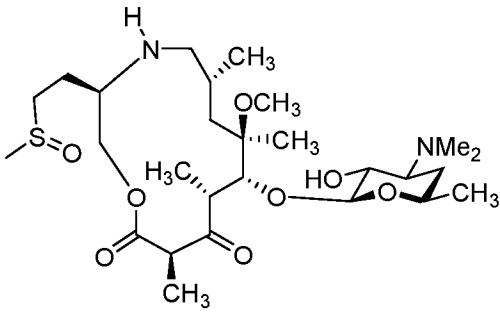
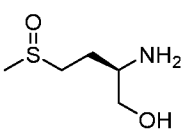
Соединение	Характеристика
 22	^1H ЯМР (600 МГц, метанол- d_4) δ 8,52 (с, 3H), 4,43 (с, 1H), 4,26 (с, 1H), 4,13-3,87 (м, 2H), 3,67 (д, 2H), 3,52 (с, 3H), 3,46-3,36 (м, 1H), 3,21 (с, 3H), 3,10 (д, 1H), 3,02-2,80 (м, 2H), 2,73 (с, 6H), 2,53 (с, 2H), 2,03-1,94 (м, 6H), 1,94-1,77 (м, 2H), 1,70 (с, 3H), 1,51-1,40 (м, 10H), 1,37 (с, 6H), 1,31 (д, 6H), 1,09 (с, 6H),

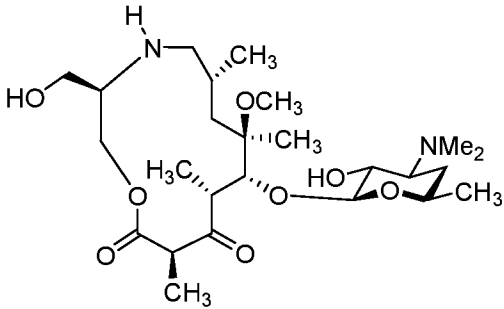
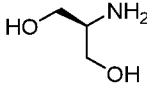
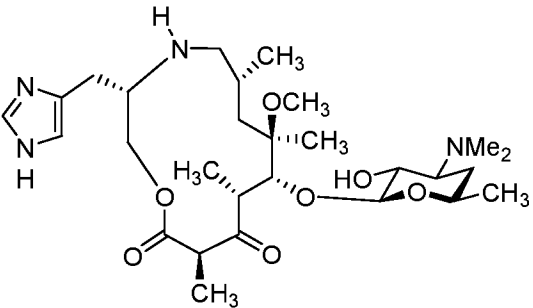
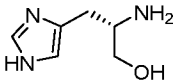
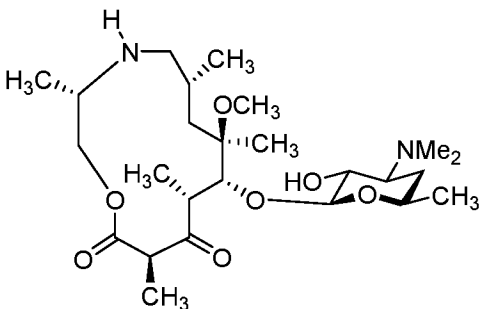
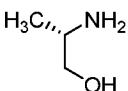
 25	0,91 (т, 3H). ¹H ЯМР (600 МГц, метанол-<i>d</i>₄) δ 8,39 (с, 3H), 4,71 (д, 1H), 4,53-4,36 (м, 1H), 4,26 (с, 1H), 3,99 (дд, 2H), 3,78-3,67 (м, 1H), 3,61 (т, 2H), 3,46 (дт, 2H), 3,43-3,35 (м, 3H), 3,28-3,21 (м, 1H), 3,20-3,12 (м, 1H), 3,06 (с, 3H), 3,01-2,87 (м, 3H), 2,83 (с, 6H), 3,01 (с, 1H), 2,08-1,93 (м, 4H), 1,90-1,65 (м, 10H), 1,51 (дт, 3H), 1,41 (с, 3H), 1,33 (д, 9H), 1,22 (дд, 3H), 1,04 (дд, 6H).
 24	¹H ЯМР (500 МГц, метанол-<i>d</i>₄) δ 8,49 (с, 3H), 4,59 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,28 (с, 2H), 4,14 (с, 3H), 3,96 (с, 4H), 3,73 (с, 2H), 3,56 (с, 3H), 3,46 (дд, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,22-3,14 (м, 2H), 3,21-3,15 (м, 2H), 3,09 (с, 3H), 2,97 (с, 2H), 2,88 (с, 6), 2,80 (с, 2H), 2,02 (д, 2H), 1,91 (т, 3H), 1,81-1,64 (м, 6H), 1,52 (д, 3H), 1,43 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,34 (д, 3H).
 26	¹H ЯМР (600 МГц, метанол-<i>d</i>₄) δ 8,44 (с, 3H), 4,47 (д, 1H), 4,33 (с, 1H), 4,25 (т, 1H), 3,91 (с, 1H), 3,79-3,61 (м, 2H), 3,56-3,44 (м, 2H), 3,40 (т, 3H), 3,21-3,17 (м, 1H), 3,13-2,87 (м, 6H), 2,84 (с, 6H), 2,22 (с, 1H), 2,09-2,00 (м, 2H), 1,97 (д, 3H), 1,81 (д, 3H), 1,70-1,59 (м, 5H), 1,58-1,47 (м, 2H), 1,39 (м, 6H), 1,32 (т, 3H), 1,12 (с, 3H), 1,05 (д, 3H), 0,75 (д, 2H), 0,42 (д, 2H).

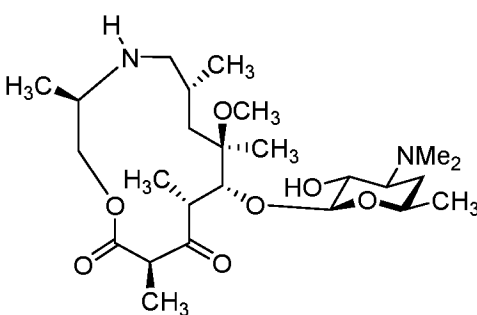
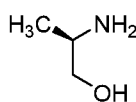
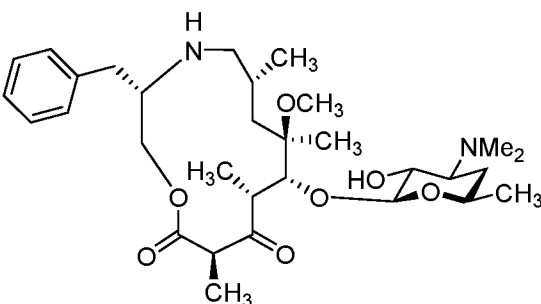
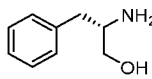
 28	¹ H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,44 (с, 3H), 4,47 (т, 1H), 4,28 (д, 1H), 4,23 (с, 1H), 3,89 (с, 1H), 3,73 (дт, 2H), 3,62 (т, 2H), 3,53 (с, 1H), 3,46 (дд, 2H), 3,44-3,34 (м, 3H), 3,28 (д, 3H), 3,23 (с, 3H), 3,18 (с, 3H), 3,13 (д, 3H), 2,99 (с, 3H), 2,80 (с, 6H), 2,11 (дд, 2H), 2,03 (д, 2H), 1,90 (д, 2H), 1,86-1,74 (м, 2H), 1,70 (с, 3H), 1,61 (с, 3H), 1,52 (дд, 2H), 1,39 (с, 6H), 1,33 (д, 3H), 1,22 (д, 3H), 1,02 (с, 3H), 0,85 (д, 2H), 0,53-0,44 (м, 2H).
 29	¹ H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,45 (с, 3H), 4,80 (с, 2H), 4,72 (с, 1H), 4,48 (д, 1H), 4,36-4,29 (м, 1H), 4,25 (д, 1H), 3,92 (с, 1H), 3,81-3,69 (м, 2H), 3,66 (д, 2H), 3,64 (с, 3H), 3,52 (с, 1H), 3,45 (дд, 2H), 3,43-3,33 (м, 3H), 3,25 (д, 1H), 3,00 (с, 3H), 2,92 (д, 2H), 2,81 (с, 6H), 2,19 (с, 1H), 2,03 (д, 3H), 1,90 (д, 2H), 1,78 (д, 2H), 1,69 (с, 1H), 1,62 (с, 3H), 1,52 (дд, 2H), 1,39 (с, 6H), 1,33 (д, 3H), 1,16 (с, 2H), 1,04 (д, 3H), 0,82 (д, 2H), 0,47 (дд, 2H).
 27	¹ H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,44 (с, 3H), 4,46 (дд, 1H), 4,33 (д, 1H), 4,26 (д, 1H), 3,92 (с, 1H), 3,74 (дд, 1H), 3,57-3,44 (м, 4H), 3,44-3,36 (м, 2H), 3,05 (т, 2H), 2,99 (д, 3H), 2,94 (д, 2H), 2,82 (с, 6H), 2,22 (с, 1H), 2,07-2,01 (м, 3H), 1,96 (д, 2H), 1,90-1,74 (м, 2H), 1,68 (д, 2H), 1,63 (с, 3H), 1,53 (дд, 3H), 1,40 (с, 3H), 1,39 (с, 6H), 1,35 (д, 6H), 1,33 (д, 6H), 1,05 (д, 3H).

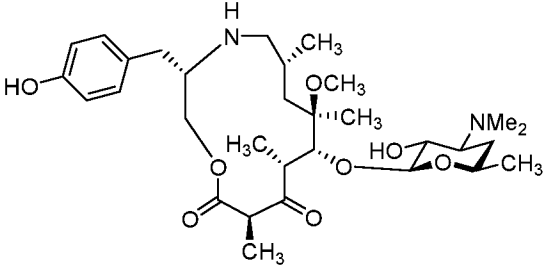
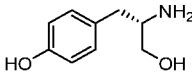
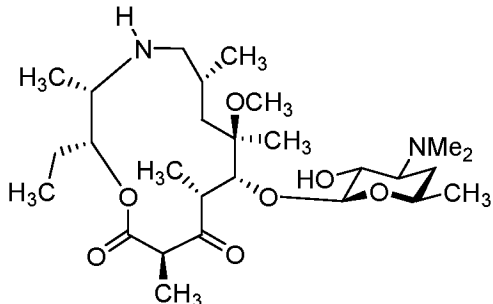
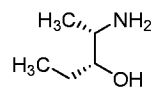
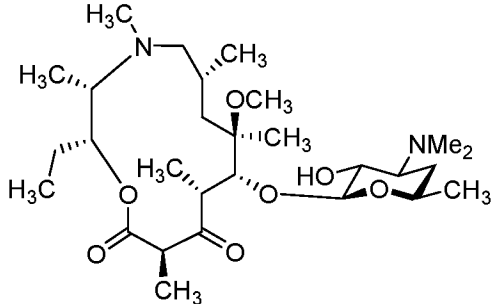
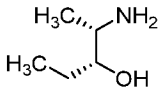
[00602] Следующие соединения получали с использованием синтетических методик, аналогичных описанным выше для получения **S1-5-II-1** на Схеме 1 с

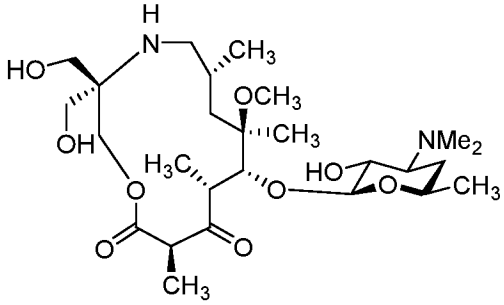
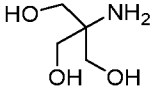
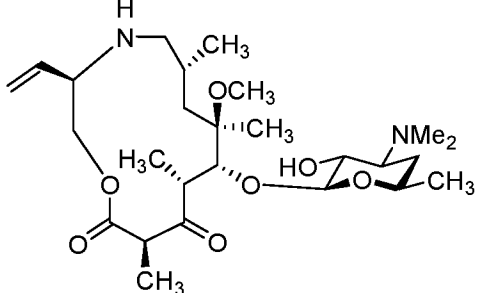
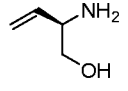
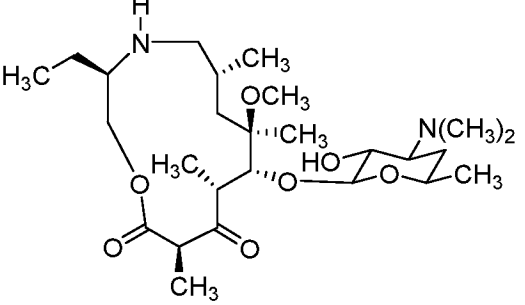
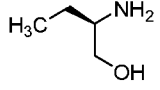
использованием указанного аминспирта. Синтезы завершали снятием защиты бензоильной группы, как описано выше.

Соединение	Аминспирт	Характеристика
 202		¹ H ЯМР (600 МГц, метанол-d ₄) δ 8,43 (с, 2H), 4,62 (тд, 1H), 4,44 (дд, 1H), 4,29-4,20 (м, 2H), 3,72 (дкд, 1H), 3,57 (дтт, 1H), 3,54-3,40 (м, 3H), 3,40-3,32 (м, 1H), 3,27-3,19 (м, 1H), 3,00 (с, 1H), 2,91 (д, 2H), 2,81 (с, 5H), 2,75-2,65 (м, 2H), 2,61 (дт, 1H), 2,12 (д, J=1,3 Гц, 2H), 2,10-1,98 (м, 3H), 1,96-1,87 (м, 1H), 1,80-1,70 (м, 2H), 1,56-1,46 (м, 2H), 1,36 (д, 3H), 1,34-1,27 (м, 8H), 1,06 (д, 3H).
 203		¹ H ЯМР (600 МГц, метанол-d ₄) δ 8,45 (с, 4H), 4,58 (с, 1H), 4,42 (дд, 2H), 4,39-4,29 (м, 3H), 4,21 (дд, 2H), 3,87 (с, 1H), 3,74-3,69 (м, 2H), 3,47-3,42 (м, 2H), 3,35 (с, 1H), 3,04-2,96 (м, 3H), 2,88 (д, 3H), 2,79 (с, 5H), 2,69 (д, 1H), 2,67 (д, 3H), 2,35 (д, 1H), 2,15 (с, 1H), 2,12 (д, 1H), 2,09 (с, 1H), 2,01 (д, 3H), 1,93 (с, 1H), 1,82 (с, 1H), 1,71-1,57 (м, 4H), 1,56-1,44 (м, 4H), 1,38 (д, 2H), 1,35 (с, 1H), 1,34-1,25 (м, 14H), 1,10 (т, 2H), 1,01 (д, 3H).

 204		¹ H ЯМР (600 МГц, метанол-d ₄) δ 8,49 (с, 1H), 4,53 (дд, 1H), 4,43 (дд, 1H), 4,40-4,31 (м, 1H), 4,24 (д, 1H), 3,86-3,78 (м, 1H), 3,78-3,68 (м, 2H), 3,52-3,45 (м, 2H), 3,44 (д, 1H), 3,36 (ддд, 1H), 3,18 (дд, 1H), 2,91 (с, 2H), 2,83 (д, 1H), 2,79 (с, 5H), 2,68 (т, 1H), 2,02 (ддд, 2H), 1,79-1,67 (м, 2H), 1,56-1,45 (м, 2H), 1,38-1,24 (м, 13H), 1,09-1,03 (м, 3H).
 205		¹ H ЯМР (600 МГц, метанол-d ₄) δ 8,34 (с, 1H), 7,73 (д, 1H), 7,06 (с, 1H), 4,47-4,37 (м, 2H), 4,32 (ддд, 1H), 4,13 (д, 1H), 3,94 (к, 1H), 3,73 (ддд, 2H), 3,57 (дк, 1H), 3,45 (дд, 1H), 3,42-3,36 (м, 1H), 3,22-3,17 (м, 1H), 3,06-2,88 (м, 4H), 2,82 (д, 7H), 2,13 (с, 1H), 2,06-2,00 (м, 1H), 1,73 (дд, 1H), 1,65 (дд, 1H), 1,56-1,45 (м, 2H), 1,36-1,29 (м, 5H), 1,29-1,23 (м, 5H), 1,09 (д, 3H).
 206		¹ H ЯМР (600 МГц, метанол-d ₄) δ 8,45 (с, 2H), 5,48 (с, 1H), 4,47-4,36 (м, 2H), 4,30 (ддд, 1H), 4,14 (д, 1H), 3,75-3,68 (м, 1H), 3,61-3,53 (м, 2H), 3,43 (дд, 1H), 3,37-3,32 (м, 1H), 3,06-2,99 (м, 1H), 2,94-2,84 (м, 3H), 2,78 (с,

		5H), 2,11-2,05 (м, 1H), 2,01 (ддд, 1H), 1,72-1,62 (м, 2H), 1,49 (тд, 2H), 1,37-1,23 (м, 14H), 1,14-1,05 (м, 3H).
 207		¹ H ЯМР (600 МГц, метанол-d ₄) δ 8,43 (с, 2H), 4,49-4,38 (м, 2H), 4,24-4,16 (м, 2H), 3,70 (дкд, 1H), 3,55 (тт, 1H), 3,48-3,40 (м, 2H), 3,40-3,33 (м, 1H), 3,21 (дт, 1H), 2,89 (д, 2H), 2,78 (с, 5H), 2,65 (дд, 1H), 2,00 (ддд, 2H), 1,72-1,68 (м, 1H), 1,54-1,50 (м, 1H), 1,50-1,44 (м, 1H), 1,41 (д, 1H), 1,36-1,24 (м, 12H), 1,04 (д, 3H).
 208		¹ H ЯМР (600 МГц, метанол-d ₄) δ 8,49 (с, 3H), 7,35 (т, 2H), 7,32-7,25 (м, 3H), 4,42 (д, 1H), 4,30-4,22 (м, 2H), 4,11 (д, 1H), 3,91 (к, 1H), 3,74-3,68 (м, 1H), 3,64 (с, 1H), 3,58-3,50 (м, 1H), 3,43 (дд, 1H), 3,24-3,18 (м, 1H), 3,07 (дд, 1H), 2,99 (д, 1H), 2,81 (д, 3H), 2,76 (с, 5H), 2,02-1,99 (м, 1H), 1,73 (дд, 1H), 1,58-1,51 (м, 1H), 1,51-1,42 (м, 2H), 1,34-1,27 (м, 7H), 1,26 (д, 2H), 1,22 (д, 2H), 1,07-1,00 (м, 3H).

 209		¹ H ЯМР (600 МГц, метанол-d ₄) δ 8,42 (с, 2H), 7,15-7,07 (м, 2H), 6,81-6,74 (м, 2H), 4,44 (д, 1H), 4,42-4,34 (м, 1H), 4,25 (ддд, 1H), 4,12 (д, 1H), 3,76-3,68 (м, 2H), 3,54 (ддд, 1H), 3,48-3,32 (м, 3H), 3,08 (дт, 1H), 3,04-2,97 (м, 1H), 2,88 (дд, 1H), 2,85-2,79 (м, 7H), 2,76 (дд, 1H), 2,02 (к, 2H), 1,72 (дд, 1H), 1,62 (дт, 1H), 1,56-1,44 (м, 2H), 1,36-1,24 (м, 9H), 1,23 (с, 2H), 1,13-1,03 (м, 3H).
 210		¹ H ЯМР (600 МГц, метанол-d ₄) δ 8,49 (с, 2H), 5,49 (с, 1H), 4,99 (дт, 1H), 4,41 (д, 1H), 4,12 (д, 1H), 4,00 (к, 1H), 3,75-3,67 (м, 2H), 3,67-3,63 (м, 1H), 3,47-3,30 (м, 10H), 3,08 (дд, 1H), 2,83 (дд, 1H), 2,78 (д, 7H), 2,04-1,98 (м, 2H), 1,75 (ддт, 2H), 1,66 (ддт, 1H), 1,50 (тд, 1H), 1,42 (дд, 1H), 1,35-1,24 (м, 13H), 1,05 (д, 3H), 0,97 (т, 3H).
 211		¹ H ЯМР (600 МГц, метанол-d ₄) δ 8,50 (с, 2H), 5,49 (с, 2H), 4,40 (д, 1H), 3,71 (ддт, 2H), 3,43 (дд, 1H), 3,33 (д, 11H), 2,88 (с, 2H), 2,76 (с, 6H), 2,00 (ддд, 1H), 1,81 (с, 1H), 1,74 (с, 1H), 1,49 (тд, 3H), 1,39 (с, 2H), 1,33-1,25 (м, 9H), 1,05 (с, 2H), 0,96 (т,

		3H).
 212		¹ H ЯМР (600 МГц, метанол-d ₄) δ 8,49 (с, 2H), 5,13 (д, 1H), 4,48-4,41 (м, 2H), 4,07 (д, 1H), 3,83 (дд, 2H), 3,77-3,57 (м, 7H), 3,48-3,40 (м, 2H), 3,37-3,32 (м, 2H), 3,09-3,02 (м, 2H), 2,96 (д, 4H), 2,90 (д, 1H), 2,77 (с, 6H), 2,03-1,97 (м, 2H), 1,79-1,65 (м, 3H), 1,48 (т, 4H), 1,37-1,26 (м, 12H), 1,07 (д, 3H).
 213		¹ H ЯМР (600 МГц, метанол-d ₄) δ 8,35 (с, 2H), 5,78 (дт, 1H), 5,62-5,55 (м, 2H), 4,46-4,39 (м, 2H), 4,39-4,32 (м, 1H), 4,15 (д, 1H), 3,97 (п, 1H), 3,72 (д, 1H), 3,60-3,52 (м, 1H), 3,45 (дд, 1H), 3,39 (дд, 1H), 3,36-3,31 (м, 1H), 2,95-2,90 (м, 1H), 2,87 (д, 2H), 2,81 (с, 4H), 2,78 (д, 1H), 1,70 (дд, 1H), 1,59 (д, 1H), 1,52 (к, 1H), 1,37-1,30 (м, 5H), 1,30-1,25 (м, 5H), 1,04 (д, 3H).
 215		МС (ИЭР-ИАД, <i>m/z</i>): [M+2H] ²⁺ = 251,3

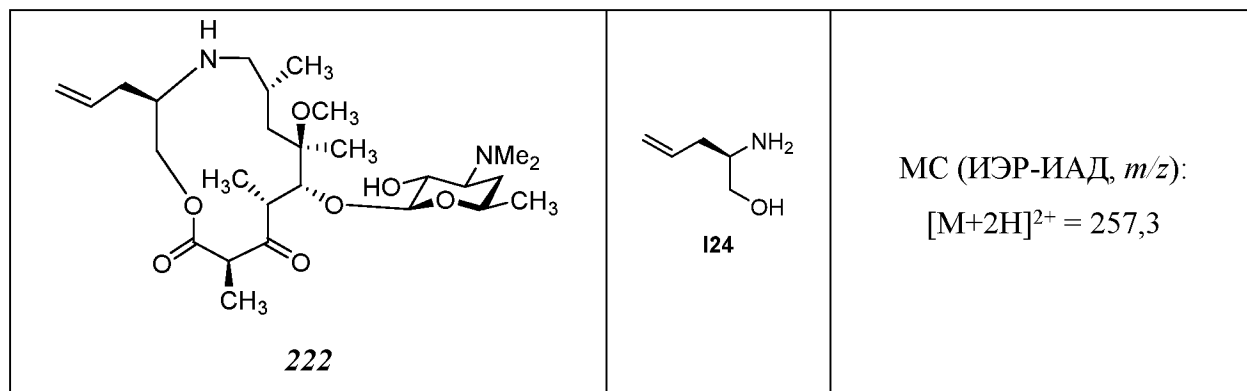
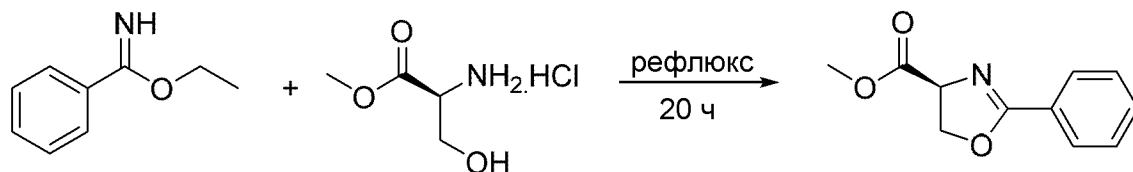
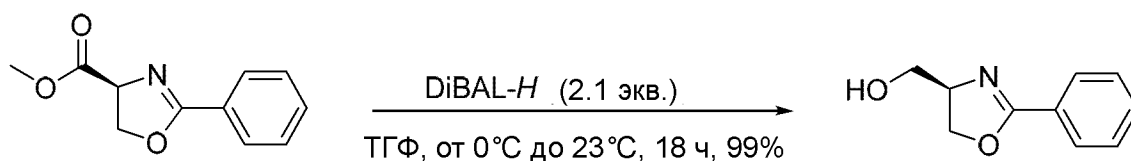


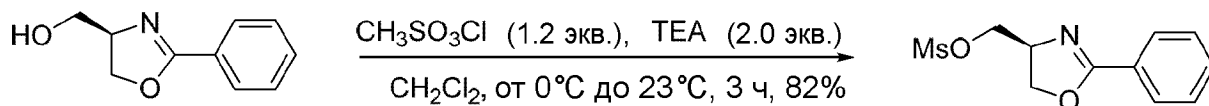
Схема 15.



[00603] К раствору гидрохлорида метилового эфира L-серина (10 г, 52,6 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (100 мл) добавляли этилбензимидаат (8,5 г, 62,2 ммоль). Смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 20 часов, охлаждали, фильтровали через диатомовую землю и концентрировали досуха с получением метил-(S)-2-фенил-4,5-дигидрооксазол-4-карбоксилата (10,5 г, 82%) в виде полутвердого вещества.

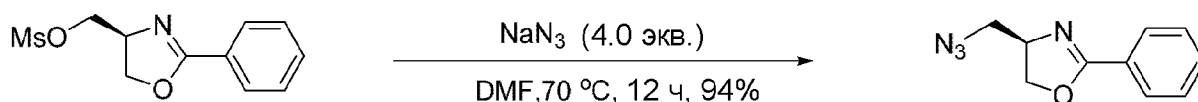


[00604] К перемешиваемому раствору метил-(S)-2-фенил-4,5-дигидрооксазол-4-карбоксилата (10,5 г, 51,2 ммоль) в ТГФ (150 мл) при -78 °С, медленно добавляли DIBAL-*H* (14,55 мл, 102 ммоль), а затем перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. За ходом реакции следили с помощью ТСХ, которая показывает полное восстановление сложного эфира до альдегида. Реакцию нейтрализовали насыщенным раствором тартрата натрия-калия (50 мл) при той же температуре, добавили CH_2Cl_2 (100 мл) и давали перемешиваться реакции до разделения слоев при 23 °С. Органический слой отделяли, и водный слой промывали CH_2Cl_2 (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением (R)-(2-фенил-4,5-дигидрооксазол-4-ил)метанола (9 г, 95%) в виде бесцветного масла.

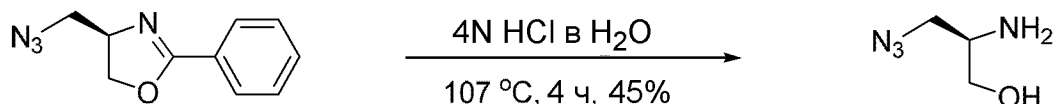


[00605] К перемешиваемому раствору (R)-(2-фенил-4,5-дигидрооксазол-4-

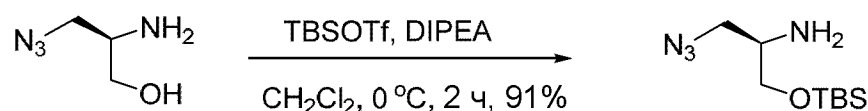
ил)метанола (4 г, 22,57 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) в 250 мл круглодонной колбе при 23°C медленно добавляли триэтиламин (4,57 г, 45,1 ммоль) и метансульфонилхлорид (3,10 г, 27,1 ммоль), а затем перемешивали в течение 3 ч. Реакцию нейтрализовали холодной водой (50 мл) при той же температуре и добавляли CH_2Cl_2 (50 мл). Органический слой отделяли, и водный слой промывали CH_2Cl_2 (50 мл x 3). Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением (S)-(2-фенил-4,5-дигидрооксазол-4-ил)метилметансульфоната (4,75 г, 82%) в виде бесцветного масла.



[00606] К перемешиваемому раствору (S)-(2-фенил-4,5-дигидрооксазол-4-ил)метил метансульфоната (4,8 г, 18,88 ммоль) в ДМФА (60 мл), добавляли азид натрия (4,89 г, 75 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к реакционной смеси добавляли холодную воду (20 мл) и EtOAc (200 мл). Органический слой отделяли, и экстрагировали водный слой EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали и очищали флэш-хроматографией на колонке с получением (R)-4-(азидометил)-2-фенил-4,5-дигидрооксазола (3,7 г, 94%) в виде бесцветного масла.

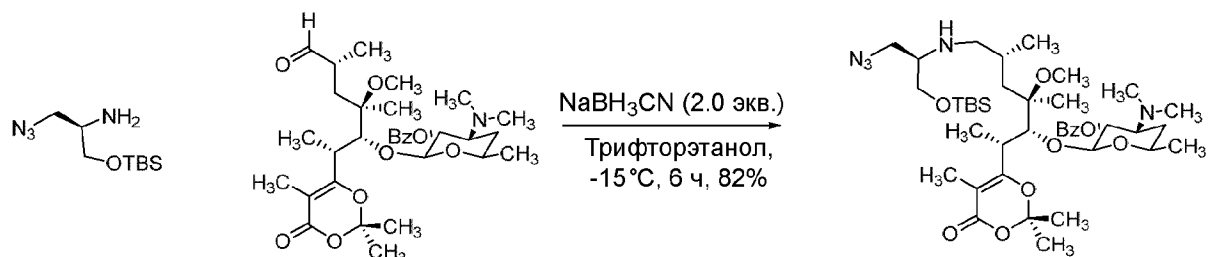


[00607] (R)-4-(азидометил)-2-фенил-4,5-дигидрооксазол (3,8 г, 18,79 ммоль) в 4 N HCl раствор перемешивали при нагревании при 107 °C в течение 3 ч. Реакционную смесь затем разбавляли MeOH и концентрировали. Остаток растворяли в MeOH и фильтровали через амберлистовую смолу -(OH). Смолу тщательно промывали MeOH, растворитель концентрировали, очищали колоночной флэш-хроматографией с получением (R)-2-амино-3-азидопропан-1-ола (1 г, 45%) в виде бесцветного масла.

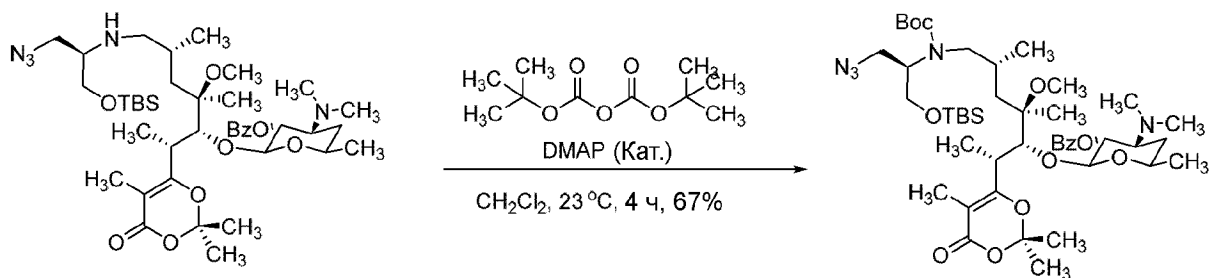


[00608] К перемешиваемому раствору (R)-2-амино-3-азидопропан-1-ола (1 г, 12,32 ммоль) в CH_2Cl_2 (15 мл) при 23°C медленно добавляли DIPEA (2,3 г, 25,12 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,72 г, 12,41 ммоль), реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Затем реакционную смесь нейтрализовали холодной водой (50 мл) и добавляли CH_2Cl_2

(20 мл). Органический слой отделяли, и водный слой промывали CH_2Cl_2 (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением (R)-1-азидо-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-амина (1,47 г, 91%) в виде бесцветного масла.



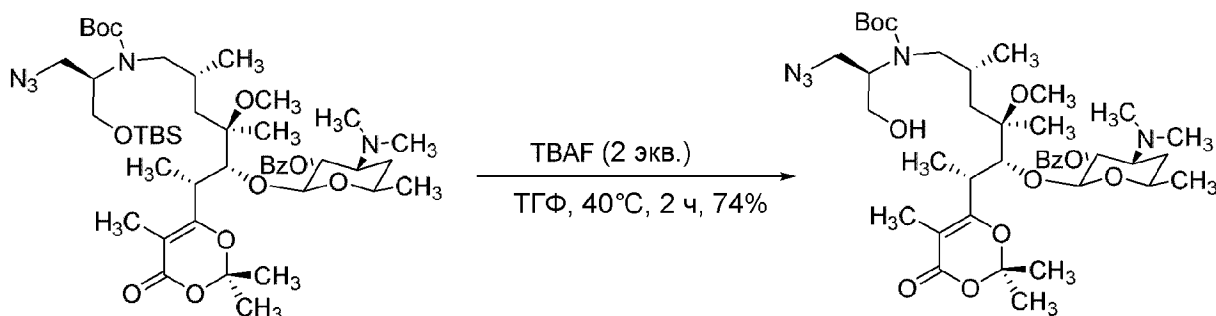
[00609] К перемешиваемому раствору (R)-1-азидо-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-амина (0,315 г, 1,605 ммоль) и цианоборогидрида натрия (0,202 г, 3,21 ммоль) в трифторэтанол (20 мл) при -15°C медленно добавляли (2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-2-(((2R,3R,4R,6R)-4-метокси-4,6-диметил-7-оксо-2-(2,2,5-триметил-4-оксо-4Н-1,3-диоксин-6-ил)гептан-3-ил)окси)-6-метилтетрагидро-2Н-пиран-3-илбензоат (0,946 г, 1,605 ммоль), и реакцию перемешивали в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (30 мл) и нейтрализовали холодной водой (20 мл) при той же температуре. Органический слой отделяли, и водный слой промывали CH_2Cl_2 (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением (2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((R)-1-азидо-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-метокси-4,6-диметил-2-(2,2,5-триметил-4-оксо-4Н-1,3-диоксин-6-ил)гептан-3-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2Н-пиран-3-илбензоата (558 г, 82%) в виде пенистого белого твердого вещества.



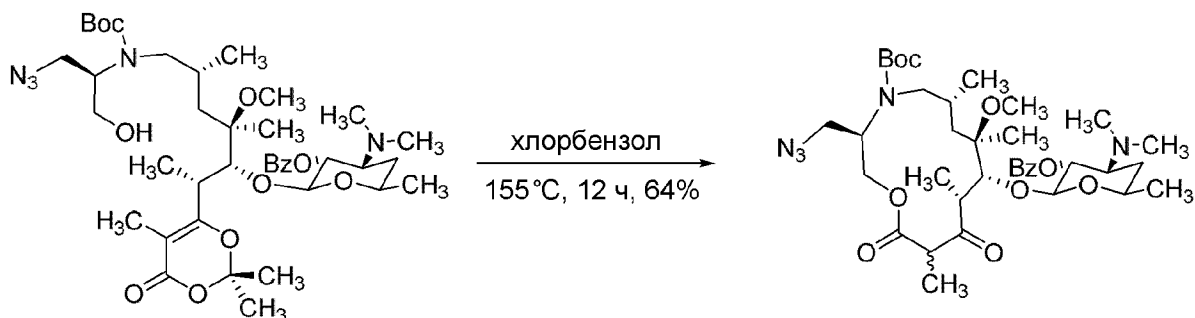
[00610] К перемешиваемому раствору (2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((R)-1-азидо-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)амино)-4-метокси-4,6-диметил-2-(2,2,5-триметил-4-оксо-4Н-1,3-диоксин-6-ил)гептан-3-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2Н-пиран-3-илбензоата (558 г, 1,47 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) при 23°C медленно добавляли ди-трет-бутидикарбонат (22,91 г, 105 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 мин. Затем реакцию нейтрализовали холодной водой (50 мл),

промывали CH_2Cl_2 (50 мл). Органический слой отделяли, и водный слой промывали CH_2Cl_2 (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением

(2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((R)-1-азидо-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)(трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метокси-4,6-диметил-2-(2,2,5-триметил-4-оксо-4Н-1,3-диоксин-6-ил)гептан-3-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2Н-пиран-3-илбензоата (354 г, 67%) в виде бесцветного масла.

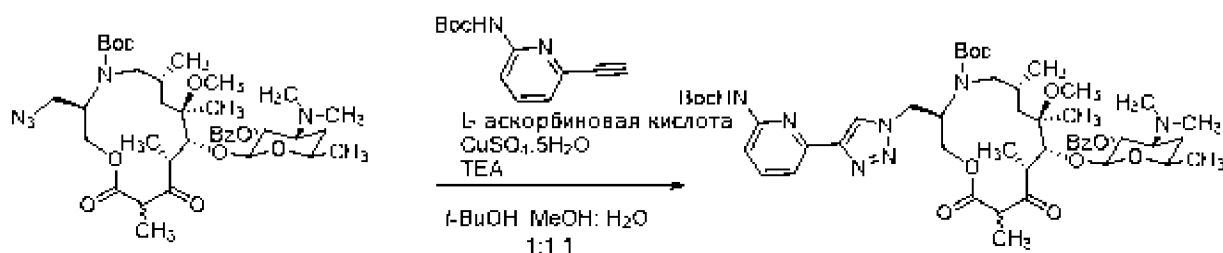


[00611] К перемешиваемому раствору метил-(2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((R)-1-азидо-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)(трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метокси-4,6-диметил-2-(2,2,5-триметил-4-оксо-4Н-1,3-диоксин-6-ил)гептан-3-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2Н-пиран-3-илбензоата (354 мг, 1,14 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 23°C медленно добавляли ТБАФ (1,4 мл, 2,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 мин. Затем реакцию нейтрализовали холодной водой (50 мл), добавляли EtOAc (50 мл). Органический слой отделяли, и водный слой промывали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением (2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((R)-1-азидо-3-гидроксипропан-2-ил)(трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метокси-4,6-диметил-2-(2,2,5-триметил-4-оксо-4Н-1,3-диоксин-6-ил)гептан-3-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2Н-пиран-3-илбензоата (234 мг, 74%) в виде бесцветного масла.

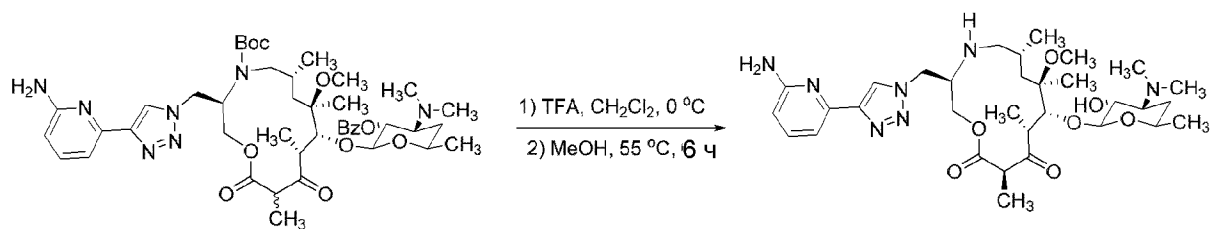


[00612] (2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((R)-1-Азидо-3-гидроксипропан-2-

ил)(трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метокси-4,6-диметил-2-(2,2,5-триметил-4-оксо-4Н-1,3-диоксин-6-ил)гептан-3-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2Н-пиран-3-илбензоат (120 мг, 0,204 ммоль) подвергали азеотропной сушке с толуолом четыре раза в атмосфере аргона и в высоком вакууме. Круглодонную колбу объемом 2 л сушили пламенем и охлаждали до 23 °С. Соединение переносили хлорбензолом (893 мл) в колбу при комн. темп. Реакционный раствор дегазировали аргоном в течение 30 мин и оснастили обратным холодильником. Вакуумировали на 30 секунд и обратно заполняли аргоном (повторили 3 раза). Реакционную смесь нагревали до 150°С на масляной бане 12 ч. Реакционной смеси давали перемешиваться при температуре, затем хлорбензол отгоняли в высоком вакууме. Неочищенный материал очищали колоночной флэш-хроматографией с получением трет-бутил-(3R,6R,8R,9R,10R)-3-(азидометил)-9-(((2S,3R,4S,6R)-3-(бензоилокси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-6,8,10,12-тетраметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-4-карбоксилата (110 мг, 64%).



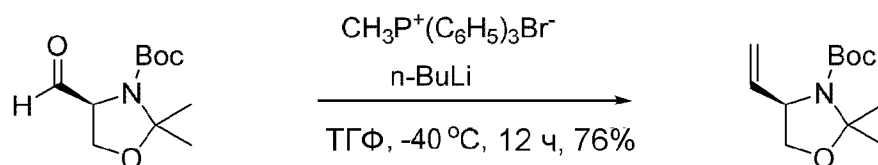
[00613] К перемешиваемому раствору трет-бутил-(3R,6R,8R,9R,10R)-3-(азидометил)-9-(((2S,3R,4S,6R)-3-(бензоилокси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-6,8,10,12-тетраметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-4-карбоксилата (100 мг, 0,0743 ммоль), трет-бутил(6-этинилпиридин-2-ил)карбамата (30 мг, 0,0743 ммоль) и L-аскорбиновой кислоты (110 мг, 0,0793 ммоль) в т-бутаноле:MeOH: H₂O (1:1:1) (10 мл) при 23°С добавляли CuSO₄·5H₂O (0,02 мл, 1,03 ммоль) и TEA (30 мг, 0,0743 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч, затем нейтрализовали холодной водой (50 мл). Добавляли CH₂Cl₂ (50 мл). Органический слой отделяли, и водный слой промывали CH₂Cl₂ (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением трет-бутил-(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-3-(бензоилокси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-3-((4-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-8-метокси-6,8,10,12-тетраметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-4-карбоксилата (87 мг, в виде неочищенной жидкости) в виде бесцветного масла.



[00614] К перемешиваемому раствору трет-бутил-(3R,6R,8R,9R,10R)-3-((4-(6-аминопиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-9-(((2S,3R,4S,6R)-3-(бензоилокси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-6,8,10,12-тетраметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-4-карбоксилата (87 мг, 0,053 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) при 0°C добавляли ТФУ (0,34 мл, 0,648 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при 23°C . Реакционную смесь затем разбавляли CH_2Cl_2 (5 мл) и нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO_3 . Органический слой отделяли, и водный слой промывали CH_2Cl_2 (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением (2S,3R,4S,6R)-2-(((3R,6R,8R,9R,10R)-3-((4-(6-аминопиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-8-метокси-6,8,10,12-тетраметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоата (38 мг неочищенный).

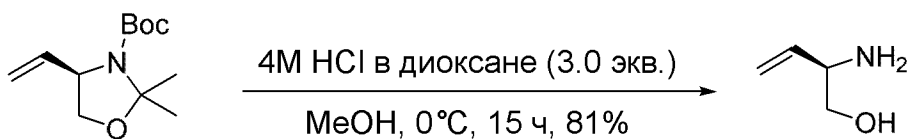
[00615] Перемешиваемый раствор (2S,3R,4S,6R)-2-(((3R,6R,8R,9R,10R)-3-((4-(6-аминопиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-8-метокси-6,8,10,12-тетраметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоата (38 мг, 0,0173 ммоль) в MeOH (1 мл) нагревали при 55°C в течение 7 ч. Реакционную смесь концентрировали, и продукт очищали с помощью ВЭЖХ с получением (3R,6R,8R,9R,10R)-3-((4-(6-аминопиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-6,8,10,12-тетраметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-диона (Соединение **219**) (9 мг, 40% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (600 МГц, метанол- d_4) δ 7,53 (т, 2H), 7,25 (д, 2H), 6,54 (д, 2H), 4,87 (д, 3H), 4,56 (дд, 1H), 4,43 (дд, 1H), 4,27 (дд, 1H), 4,20 (т, 1H), 3,87 (к, 1H), 3,72 (т, 1H), 3,48-3,42 (м, 2H), 3,36-3,30 (м, 25H), 2,85 (с, 1H), 2,82 (с, 2H), 2,21-2,12 (м, 1H), 2,03-1,92 (м, 1H), 1,58-1,49 (м, 2H), 1,34-1,21 (м, 9H), 0,95 (т, 3H).

Схема 16.

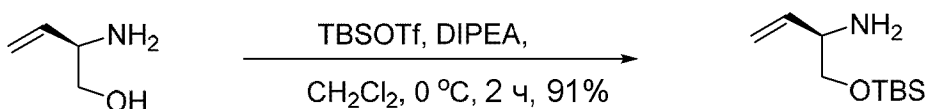


[00616] К перемешиваемому раствору $\text{CH}_3\text{P}^+(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{Br}^-$ (4,2 г, 19,2 ммоль) в ТГФ при

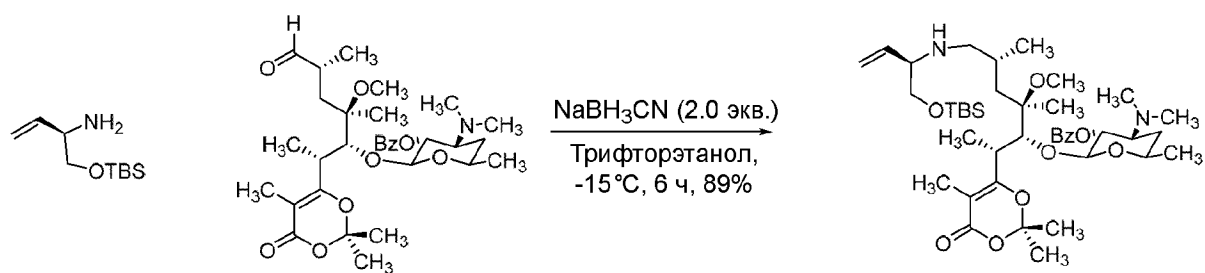
-40°C добавляли *n*-бутиллитий (8,9 мл, 4М. 19,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, и цвет реакции изменился на оранжево-красный. Через 30 мин к реакционной смеси по каплям добавляли альдегид Гарнера (1,7 г, 9,1 ммоль), разбавляя ТГФ и перемешивали в течение 12 ч. Добавляли воду, и реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл). Органический слой отделяли, и водный слой промывали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением трет-бутил-(*R*)-2,2-диметил-4-винилоксазолидин-3-карбоксилата (1,52 г, 87%) в виде густой жидкости.



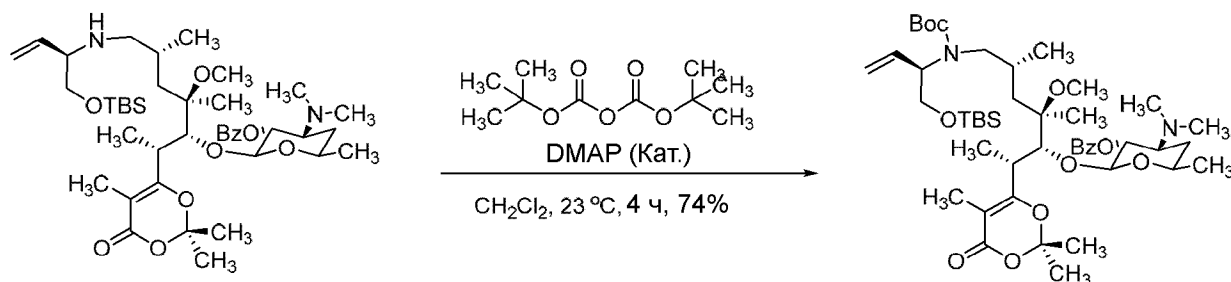
[00617] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(*R*)-2,2-диметил-4-винилоксазолидин-3-карбоксилата (1,52 г, 8,12 ммоль) в метаноле при 0 °С, добавляли HCl в диоксане (4 мл. 4М. 36,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при 23 °С. Метанол удаляли в вакууме, и реакционную смесь разбавляли CH₂Cl₂ (15 мл) и нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO₃. Органический слой отделяли, и водный слой промывали CH₂Cl₂ (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением (*R*)-2-аминобут-3-ен-1-ола (890 мг, 81%) в виде густой жидкости.



[00618] К перемешиваемому раствору (*R*)-2-аминобут-3-ен-1-ола (890 мг, 3,45 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) при 0°C добавляли DIPEA (1,5 мл, 6,48 ммоль) и *трет*-бутилдиметилсилилтрифторметансульфонат (0,458 мл, 3,87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при 23 °С. Через 6 ч реакционную смесь разбавляли CH₂Cl₂ (5 мл) и нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO₃. Органический слой отделяли, и водный слой промывали CH₂Cl₂ (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением (*R*)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бут-3-ен-2-амин (1,32 г, 91%) в виде бесцветной жидкости.

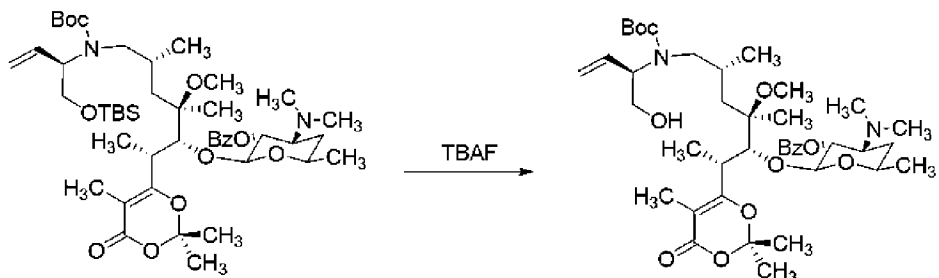


[00619] К перемешиваемому раствору (R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бут-3-ен-2-амина (0,315 г, 2,605 ммоль) и цианоборогидрида натрия (0,202 г, 5,32 ммоль) в трифторэтаноле (20 мл) при -15°C медленно добавляли (2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-2-(((2R,3R,4R,6R)-4-метокси-4,6-диметил-7-оксо-2-(2,2,5-триметил-4-оксо-4Н-1,3-диоксин-6-ил)гептан-3-ил)окси)-6-метилтетрагидро-2Н-пиран-3-илбензоат (0,946 г, 2,605 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч. Реакционную смесь затем разбавляли CH_2Cl_2 (30 мл) и нейтрализовали холодной водой (20 мл) при той же температуре. Органический слой отделяли, и водный слой промывали CH_2Cl_2 (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением (2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бут-3-ен-2-ил)амино)-4-метокси-4,6-диметил-2-(2,2,5-триметил-4-оксо-4Н-1,3-диоксин-6-ил)гептан-3-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2Н-пиран-3-илбензоата (1,168 г, 82%) в виде пенистого белого твердого вещества.

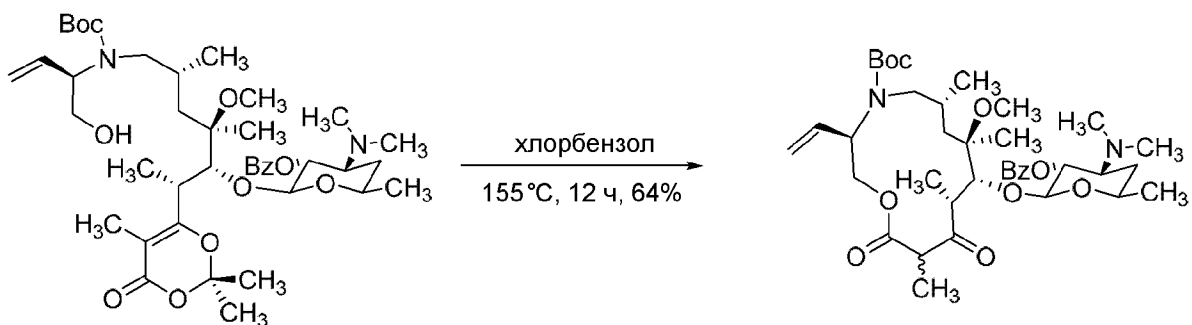


[00620] К перемешиваемому раствору (2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бут-3-ен-2-ил)амино)-4-метокси-4,6-диметил-2-(2,2,5-триметил-4-оксо-4Н-1,3-диоксин-6-ил)гептан-3-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2Н-пиран-3-илбензоата (1,065 г, 3,21 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) при 23°C добавляли ди-трет-бутидикарбонат (1,131 г, 5,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 мин. Реакцию нейтрализовали холодной водой (50 мл) при той же температуре с последующим добавлением CH_2Cl_2 (50 мл). Органический слой отделяли, и водный слой промывали CH_2Cl_2 (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением (2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-((трет-

бутоксикарбонил)((R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бут-3-ен-2-ил)амино)-4-метокси-4,6-диметил-2-(2,2,5-триметил-4-оксо-4Н-1,3-диоксин-6-ил)гептан-3-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2Н-пиран-3-илбензоата (0,743 г, 74%) в виде пенистого твердого вещества.

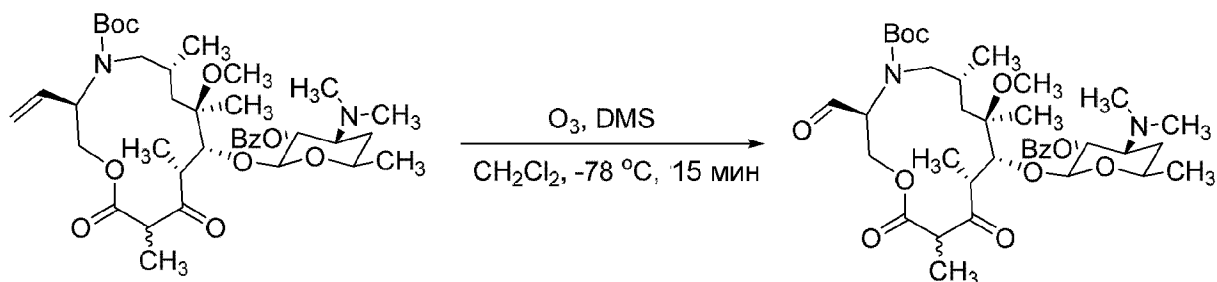


[00621] К перемешиваемому раствору (2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-((трет-бутоксикарбонил)((R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бут-3-ен-2-ил)амино)-4-метокси-4,6-диметил-2-(2,2,5-триметил-4-оксо-4Н-1,3-диоксин-6-ил)гептан-3-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2Н-пиран-3-илбензоата (0,743 г, 1,13 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 23 °С, медленно добавляли ТВАФ (2,2 мл, 2,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 мин, затем реакционную смесь нагревали в течение 2 ч при 40 °С. Затем реакционную смесь нейтрализовали холодной водой (50 мл) с последующим добавлением EtOAc (50 мл). Органический слой отделяли, и водный слой промывали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением (2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-((трет-бутоксикарбонил)((R)-1-гидроксипут-3-ен-2-ил)амино)-4-метокси-4,6-диметил-2-(2,2,5-триметил-4-оксо-4Н-1,3-диоксин-6-ил)гептан-3-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2Н-пиран-3-илбензоата (0,584 г, 84%) в виде бесцветного масла.

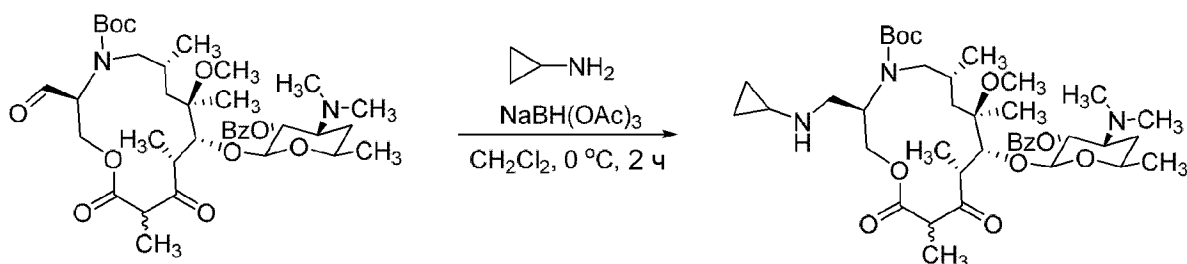


[00622] (2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-((трет-бутоксикарбонил)((R)-1-гидроксипут-3-ен-2-ил)амино)-4-метокси-4,6-диметил-2-(2,2,5-триметил-4-оксо-4Н-1,3-диоксин-6-ил)гептан-3-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2Н-пиран-3-илбензоат (0,543 мг, 0,804 ммоль) подвергли азеотропной сушке с толуолом четыре раза в атмосфере аргона и в высоком вакууме. Круглодонную колбу объемом 2 л сушили

пламенем и охлаждали до 23 °С. Соединение переносили хлорбензолом (993 мл) в колбу при комнатной температуре. Реакционный раствор дегазировали аргоном в течение 30 мин и оснастили обратным холодильником. Вакуумировали на 30 секунд и обратно заполняли аргоном (повторили 3 раза). Реакционную смесь нагревали до 150°С на масляной бане 12 ч. Реакционной смеси давали перемешиваться при температуре, затем хлорбензол отгоняли в высоком вакууме. Неочищенный материал очищали колоночной флэш-хроматографией с получением трет-бутил-(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-3-(бензоилокси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-6,8,10,12-тетраметил-11,13-диоксо-3-винил-1-окса-4-азациклотридекан-4-карбоксилата (314 мг, 64%).

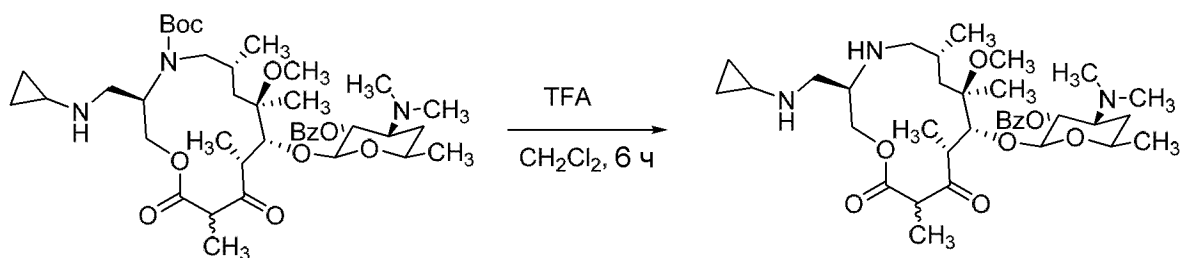


[00623] К перемешиваемому раствору трет-бутил-(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-3-(бензоилокси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-6,8,10,12-тетраметил-11,13-диоксо-3-винил-1-окса-4-азациклотридекан-4-карбоксилата (60 мг, 0,078 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) при 0°С добавляли ТФУ (0,48 мл, 0,781 ммоль). Озон пропускали через реакцию смесь в течение 10 минут. Затем через реакцию смесь барботировали азот, и к реакционной смеси добавляли диметилсульфид. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (5 мл) и нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO_3 . Органический слой отделяли, и водный слой промывали CH_2Cl_2 (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением трет-бутил-(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-3-(бензоилокси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-формил-8-метокси-6,8,10,12-тетраметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-4-карбоксилата (67 мг неочищенного материала) в виде пенистого твердого вещества.

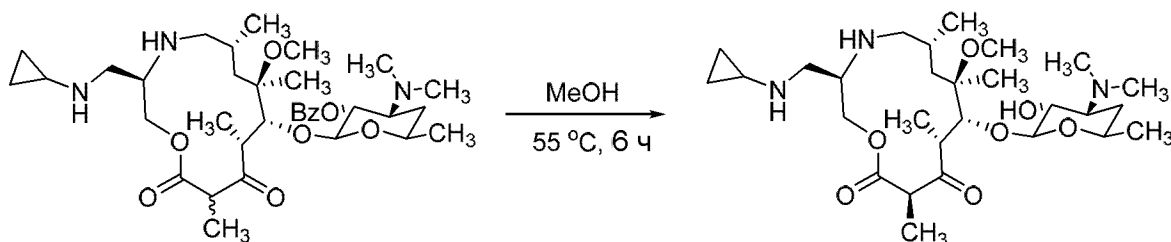


[00624] К перемешиваемому раствору циклопропанамина (9 мг, 0,071 ммоль) и

триацетоксиборогидрида натрия (40 мг, 0,142 ммоль) в трифторэтаноле (2 мл) при -15°C медленно добавляли трет-бутил-(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-3-(бензоилокси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-формил-8-метокси-6,8,10,12-тетраметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-4-карбоксилат (67 мг, 0,071 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (3 мл) и нейтрализовали холодной водой (5 мл) при той же температуре. Органический слой отделяли, и водный слой промывали CH_2Cl_2 (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали под вакуумом и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением трет-бутил-(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-3-(бензоилокси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-((циклопропиламино)метил)-8-метокси-6,8,10,12-тетраметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-4-карбоксилата (53 мг неочищенного материала) в виде пенистого белого твердого вещества.

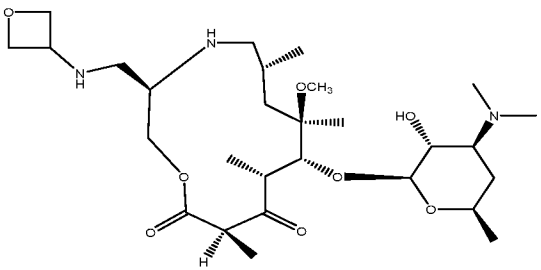
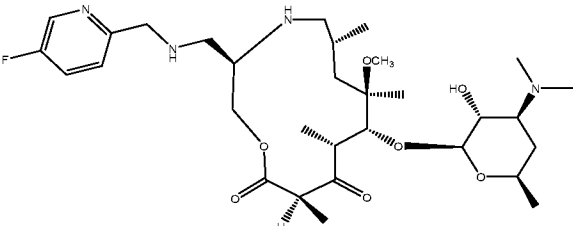


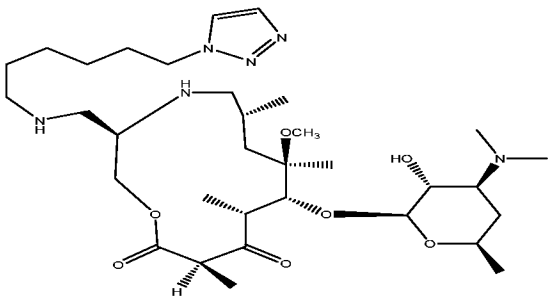
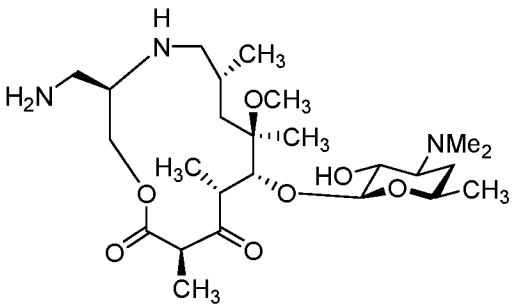
[00625] К перемешиваемому раствору трет-бутил-(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-3-(бензоилокси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-6,8,10,12-тетраметил-11,13-диоксо-3-винил-1-окса-4-азациклотридекан-4-карбоксилата (60 мг, 0,078 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) при 0°C добавляли ТФУ (0,48 мл, 0,781 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при 23°C . Реакционную смесь затем разбавляли CH_2Cl_2 (5 мл) и нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO_3 . Органический слой отделяли, и водный слой промывали CH_2Cl_2 (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением (2S,3R,4S,6R)-2-(((3R,6R,8R,9R,10R)-3-((циклопропиламино)метил)-8-метокси-6,8,10,12-тетраметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоата (67 мг неочищенный).



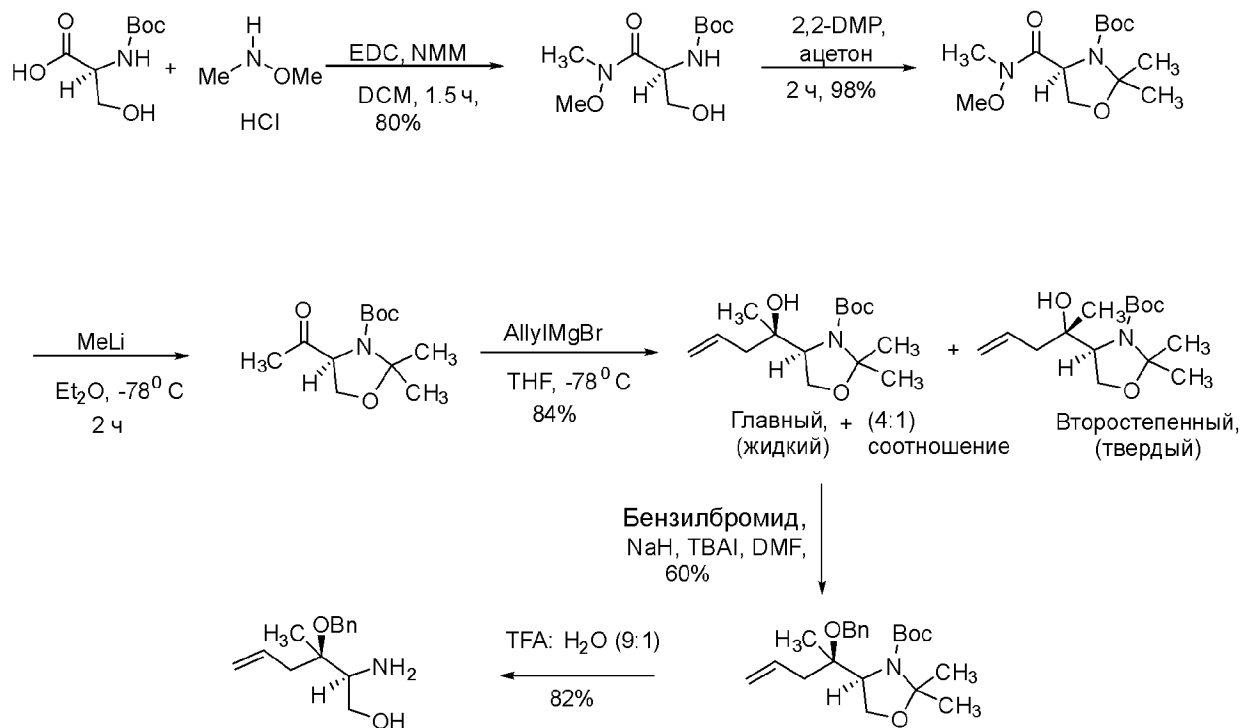
[00626] Перемешиваемый раствор ((2S,3R,4S,6R)-2-(((3R,6R,8R,9R,10R)-3-((циклопропиламино)метил)-8-метокси-6,8,10,12-тетраметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоата (40 мг, 0,0173 ммоль) в MeOH (1 мл) нагревали при 55 °С в течение 7 ч. Реакционную смесь концентрировали, и неочищенный продукт очищали ВЭЖХ с получением (3R,6R,8R,9R,10R)-3-((циклопропиламино)метил)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-6,8,10-триметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-диона (Соединение **218**) (10 мг, 23% за 3 стадии) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (600 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,53 (с, 1H), 5,34 (т, 1H), 4,51 (т, 1H), 4,41 (дд, 1H), 4,28-4,18 (м, 2H), 3,93-3,84 (м, 1H), 3,69 (дд, 1H), 3,45 (кд, 1H), 3,41-3,36 (м, 1H), 2,94 (с, 1H), 2,93-2,79 (м, 4H), 2,73 (с, 1H), 2,69 (с, 3H), 2,24-2,16 (м, 1H), 2,03 (д, 1H), 1,95 (д, 1H), 1,72-1,63 (м, 1H), 1,60 (д, 1H), 1,50-1,41 (м, 2H), 1,35-1,20 (м, 13H), 1,07-0,96 (м, 3H).

[00627] Следующие соединения получали с использованием синтетических методик, аналогичных описанном выше для получения соединения **218** на Схеме 16 с использованием указанного амина.

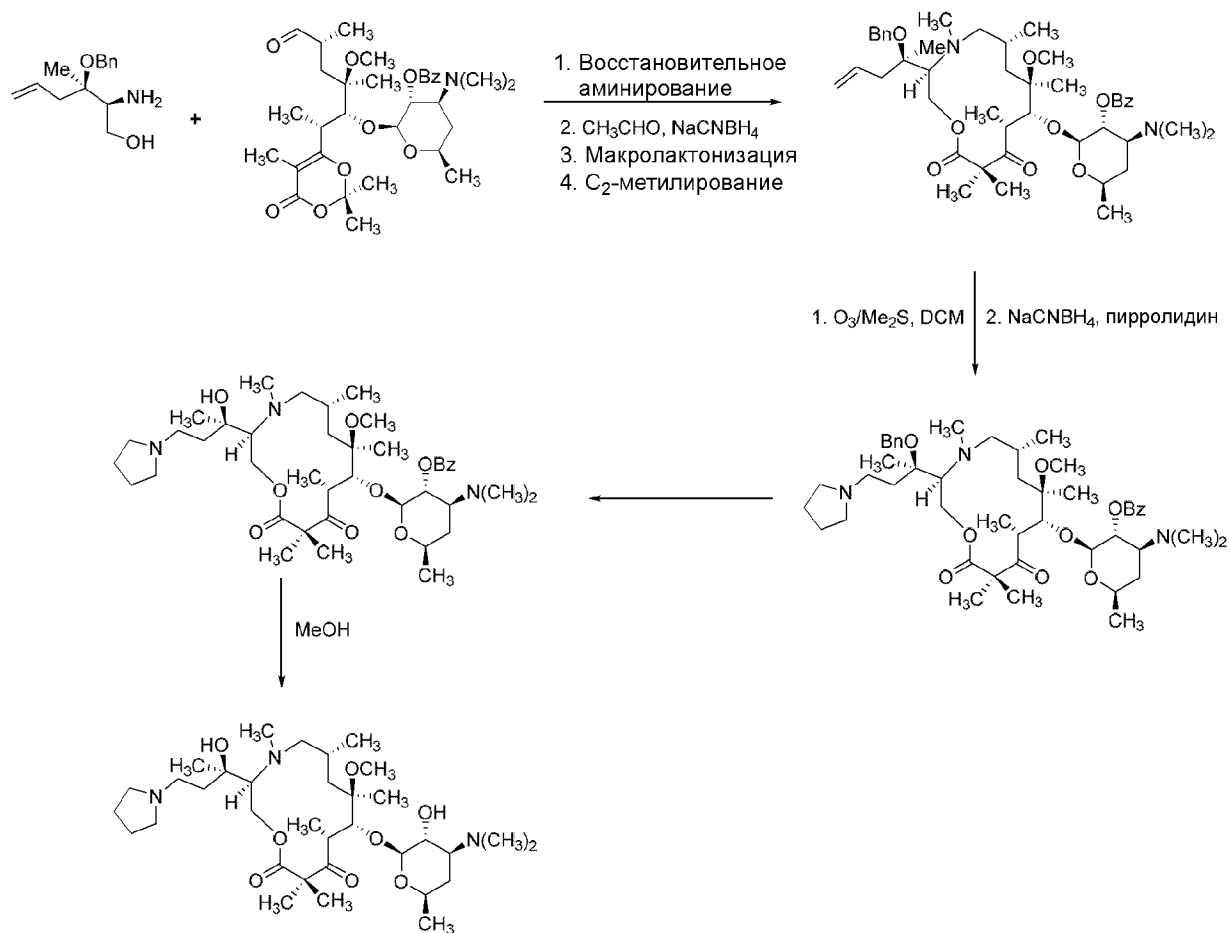
Соединение	Амин	Характеристика
 216		¹ H ЯМР (600 МГц, Ацетонитрил- <i>d</i> ₃) δ 8,27 (с, 1H), 4,70 (т, 2H), 4,48-4,41 (м, 1H), 4,41-4,36 (м, 1H), 4,36-4,28 (м, 2H), 4,17 (д, 1H), 3,96-3,83 (м, 3H), 3,66-3,51 (м, 3H), 3,44-3,35 (м, 2H), 3,33-3,24 (м, 2H), 3,13-3,08 (м, 1H), 2,88 (с, 2H), 2,78 (т, 1H), 2,54 (с, 1H), 2,48 (т, 6H), 1,70-1,61 (м, 2H), 1,35-1,20 (м, 16H), 1,02 (дд, 3H).
 217		¹ H ЯМР (600 МГц, Ацетонитрил- <i>d</i> ₃) δ 8,43 (дд, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,54 (тд, 2H), 7,44-7,39 (м, 2H), 4,47-4,41 (м, 2H), 4,37 (дт, 2H), 4,29 (дд, 2H), 4,16 (д, 2H), 4,00-3,88 (м, 4H), 3,88-3,82 (м, 2H), 3,63-3,60 (м,

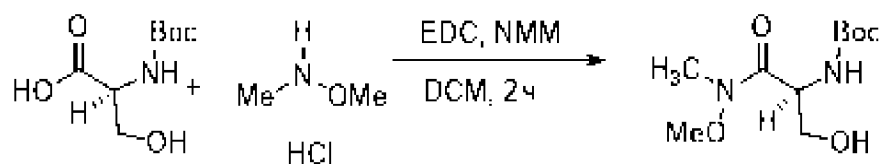
Соединение	Амин	Характеристика
		1H), 3,45-3,32 (м, 3H), 3,27-3,24 (м, 2H), 2,89 (с, 3H), 2,85 (с, 4H), 2,46 (дд, 9H), 1,63 (с, 2H), 1,44 (д, 1H), 1,33 (д, 4H), 1,30 (с, 2H), 1,28 (д, 5H), 1,27-1,20 (м, 8H), 1,03 (т, 3H).
 220		1H ЯМР (600 МГц, метанол-d4) δ 8,43 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 5,34 (т, 1H), 4,56 (д, 1H), 4,43 (т, 1H), 4,17 (д, 1H), 4,11-4,02 (м, 3H), 3,72 (д, 1H), 3,70 (с, 1H), 3,53 (т, 1H), 3,49-3,41 (м, 2H), 3,34 (с, 1H), 3,04 (д, 2H), 2,95-2,86 (м, 4H), 2,86 (с, 2H), 2,79 (с, 5H), 2,76 (с, 1H), 2,25 (д, 1H), 2,24-2,16 (м, 2H), 2,01 (д, 2H), 1,82 (п, 3H), 1,65 (д, 2H), 1,59 (д, 2H), 1,52 (т, 3H), 1,44 (д, 1H), 1,40 (с, 2H), 1,34-1,27 (м, 15H), 1,26 (с, 3H), 1,00-0,94 (м, 3H).
 221	NH₃	1H ЯМР (600 МГц, метанол-d4) δ 4,44 (дд, 1H), 4,11 (дд, 1H), 3,81 (дд, 1H), 3,77-3,68 (м, 2H), 3,36-3,30 (м, 20H), 3,23-3,16 (м, 1H), 3,11 (д, 1H), 3,00 (дд, 1H), 2,87 (дд, 1H), 2,74 (д, 2H), 2,02-1,96 (м, 1H), 1,83-1,76 (м, 1H), 1,47 (к, 1H), 1,35-1,28 (м, 4H), 1,25 (тд, 3H).

[00628] Схема синтеза промежуточного соединения 17.



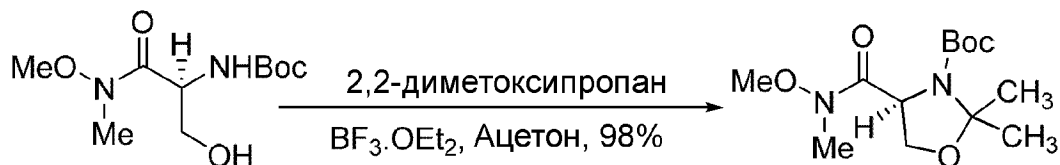
[00629] Схема 17.





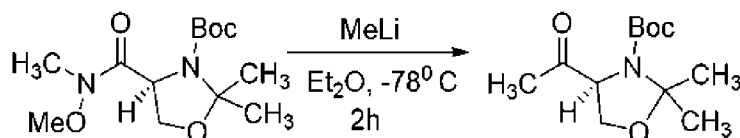
[00630] **трет-Бутил-(S)-(3-гидрокси-1-(метокси(метил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат:**

[00631] К раствору D-Вос-серина (5,0 г, 24,37 ммоль, 1 экв.) в CH_2Cl_2 (60 мл) при -15°C добавляли N, O-диметилгидроксиламина гидрохлорид (2,5 г, 25,6 ммоль, 1,05 экв.) и N-метилморфолин (2,5 г, 25,6 ммоль, 1,05 экв.) с последующим добавлением порциями EDCI·HCl (4,9 г, 25,6 ммоль, 1,05 экв.) в течение 30 мин. После перемешивания при той же температуре в течение 90 мин реакцию гасили ледяной водой 1M HCl (30 мл). Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщ. водным NaHCO_3 (150 мл). Слои NaHCO_3 обратно экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (100 мл). Объединенные слои CH_2Cl_2 сушили над MgSO_4 . После фильтрации и концентрирования получали продукт 17 в виде белого твердого вещества (4,84 г, 80%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.



[00632] **трет-Бутил-(S)-4-(метокси(метил)карбамоил)-2,2-диметилноксазолидин-3-карбоксилат:**

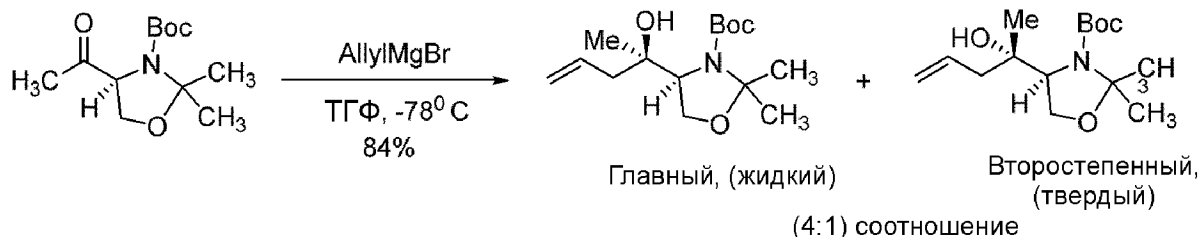
[00633] $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (0,255 мл, 5% моль) добавляли в раствор аминспирта (5,0 г, 20,14 ммоль, 1 экв.) в диметоксипропане (45 мл) и ацетоне (100 мл). Полученный желтый раствор перемешивали при 23°C в течение 2,5 ч. Растворитель частично удаляли при пониженном давлении, а остаток разбавляли этилацетатом (200 мл). Промывка насыщенным раствором гидрокарбоната натрия/вода в соотношении 1:1 (100 мл) и соевым раствором 100 мл, сушка над MgSO_4 и выпаривание растворителя при пониженном давлении дали неочищенный продукт, который подвергали флэш-хроматографии (гексан/этилацетат) с получением сложного эфира 5,57 г, 98% в виде бесцветного масла.



[00634] **трет-Бутил-(S)-4-ацетил-2,2-диметилноксазолидин-3-карбоксилат:**

[00635] К амидному соединению (5,0 г, 17,34 ммоль, 1 экв.) в ТГФ при -78°C , MeLi

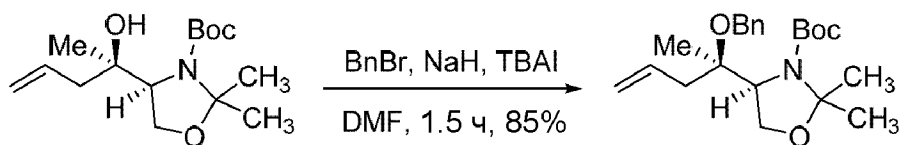
(17,34 мл, 1,0 М в диэтиловом эфире, 17,34 ммоль, 1 экв.) в растворе Et₂O добавляли через канюлю. После перемешивания при той же температуре в течение 90 мин реакцию гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (250 мл). Смесь экстрагировали Et₂O (3×200 мл). Объединенные эфирные слои сушили над MgSO₄. Флэш-хроматография на колонке с силикагелем с 20% EtOAc-гексан дает 3,04 г продукта с выходом 72% в виде бесцветного масла.



[00636]

трет-Бутил-(S)-4-((R)-2-гидроксипент-4-ен-2-ил)-2,2-диметилотсазолидин-3-карбоксилат:

[00637] В круглодонной колбе кетон (2,8 г, 11,51 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ТГФ (30 мл) в атмосфере аргона. Раствор охлаждали до -78°C и добавляли аллилмагнибромид (11,51 мл, 1,0 М в диэтиловом эфире, 1 экв.). Раствор перемешивали при -78°C в атмосфере аргона и перемешивали в течение 4 ч. После завершения реакцию гасили до -78°C 10 мл насыщ. NH₄Cl. Раствору давали нагреться до комнатной температуры и добавляли 20 мл воды для растворения белого твердого вещества. Водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (2х 200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Два диастереомера очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Твердое соединение подтверждают рентгеновской кристаллографией.

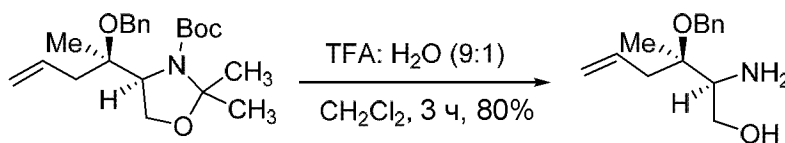


[00638]

трет-Бутил-(S)-4-((R)-2-(бензилокси)пент-4-ен-2-ил)-2,2-диметилотсазолидин-3-карбоксилат:

[00639] Спирт (1,7 г, 5,96 ммоль, 1 экв.) растворяли в сухом ДМФА (20 мл) и раствор охлаждали до 0°C и перемешивали в атмосфере N₂. Добавляли иодид тетрабутиламмония (3,06 г, 8,94 ммоль, 1,5 экв.) и бензибромид (1,065 мл, 8,9 ммоль, 1,5 экв.), а затем NaH (60%, 0,429 г, 17,87 ммоль, 3 экв.) добавляли двумя порциями. Реакционную смесь перемешивали в течение при 0 °C в течение 45 минут, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут. После полного превращения реакции, которое контролировали с помощью ТСХ, реакцию гасили водным хлоридом аммония,

и реакционную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (4 x 40 мл). Объединенные органические экстракты сушили при Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением светло-желтого масла. Очистка флэш-хроматографией дает 1,34 г 60% спирта в виде твердого вещества.

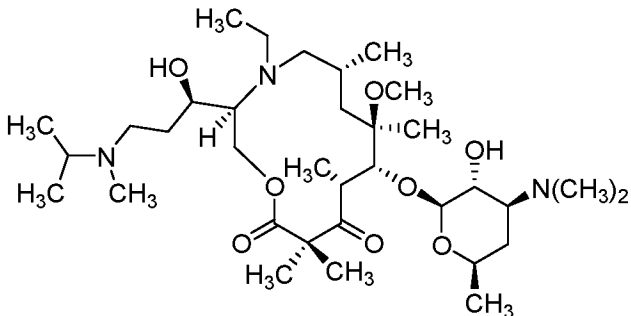
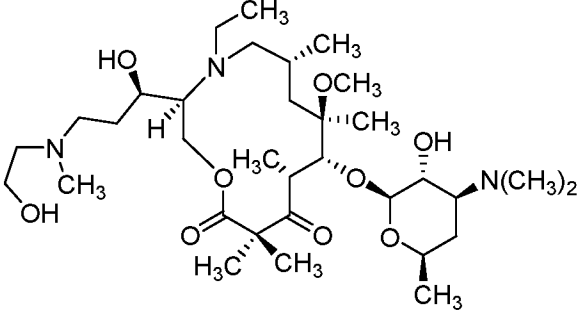
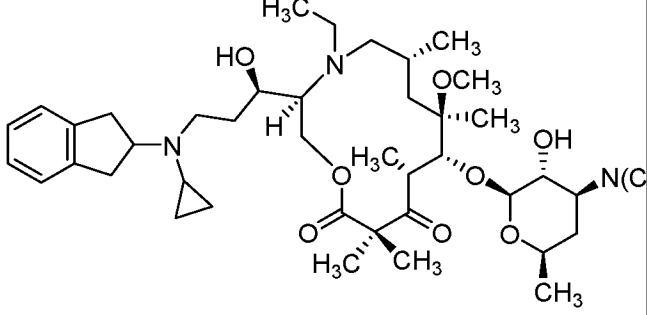


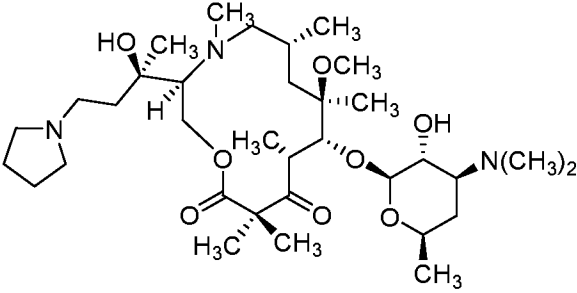
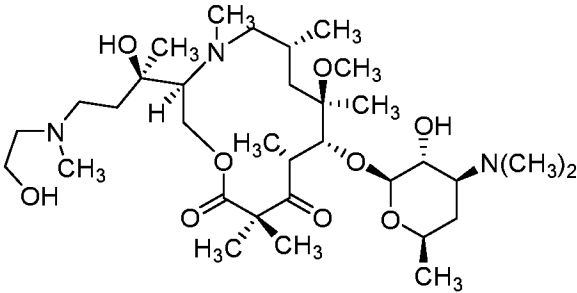
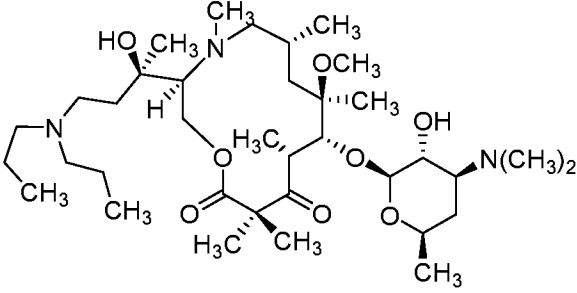
[00640] **(2S,3R)-2-амино-3-(бензилокси)-3-метилгекс-5-ен-1-ол:**

[00641] Бензиловый эфир (1,5 г, 3,99 ммоль, 1 экв.) растворяли в дихлорметане (20 мл). Смесь ТФУ (13,3 мл, 200 ммоль, 50 экв.) и добавляли воду (9:1, 1,3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, пока анализ ТСХ не покажет расход исходного материала. После этого все летучие вещества удаляли на роторном испарителе, и остаток растворяли в 3 М растворе NaOH , и pH доводили до pH=13. Смесь экстрагировали CHCl_3 : i PrOH (9:1, 10 x 50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с выходом (0,490 г, 82%) в виде светло-желтого масла. Очищали с помощью колоночной хроматографии в системе растворителей MeOH и CH_2Cl_2 . (ТСХ 10% MeOH: CH_2Cl_2).

[00642] Следующие соединения получали с использованием методик синтеза, аналогичных методикам, описанным выше на Схеме 17, с использованием соответствующих аминокислот, указанных выше.

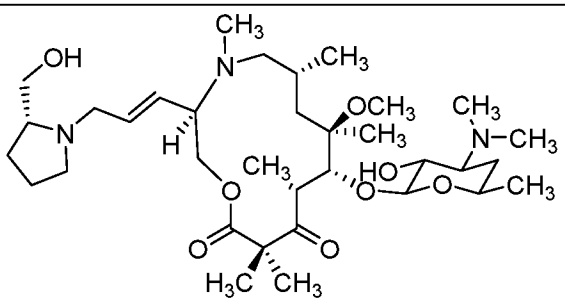
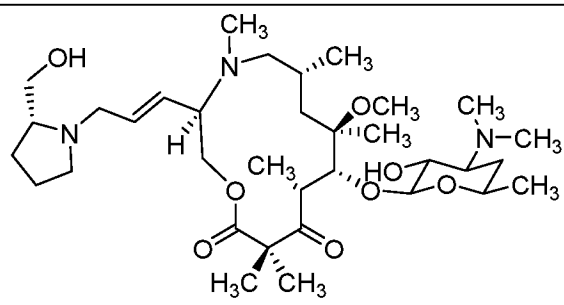
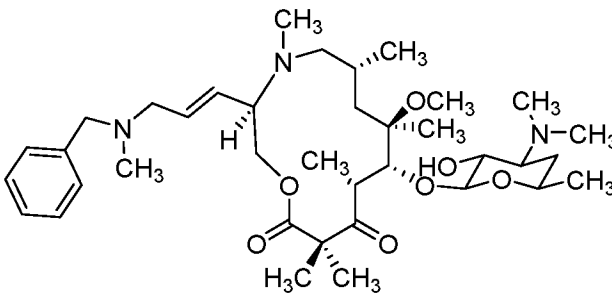
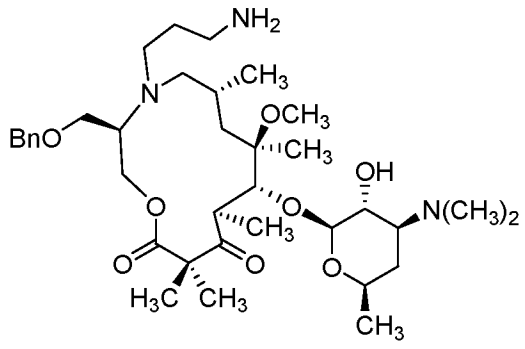
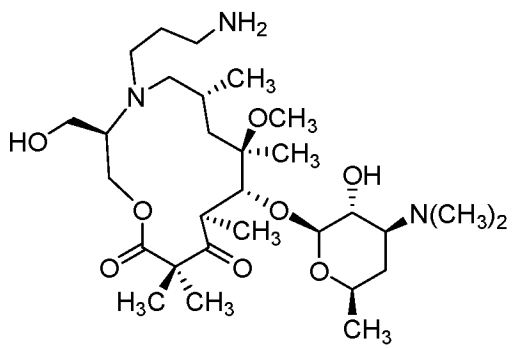
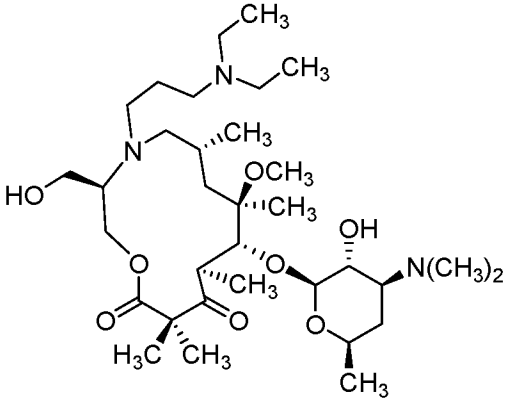
Соединение	Характеристика
223	^1H ЯМР (600 МГц, метанол- d_4) δ 8,53 (с, 3H), 4,45 (д, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,24 (с, 1H), 4,08 (с, 1H), 3,70 (дкд, $J=12,3, 6,1, 1,7$ Гц, 3H), 3,64 (с, 1H), 3,43 (дд, $J=10,5, 7,1$ Гц, 3H), 3,36-3,31 (м, 2H), 3,21 (д, $J=13,3$ Гц, 2H), 3,13 (с, 1H), 3,01-2,96 (м, 4H), 2,90-2,86 (м, 4H), 2,77 (с, 9H), 2,08 (с, 1H), 2,00 (ддд, $J=12,4, 4,3, 2,1$ Гц, 3H), 1,94 (с, 1H), 1,87 (с, 1H), 1,70 (п, $J=7,4, 6,7$ Гц, 7H), 1,54 (с, 4H), 1,49 (тд, $J=12,5, 10,6$ Гц, 3H), 1,35 (с, 5H), 1,31 (д, $J=6,3$ Гц, 14H), 1,21-1,16 (м, 3H), 1,00 (т, $J=7,3$ Гц, 10H), 0,93 (с, 3H).

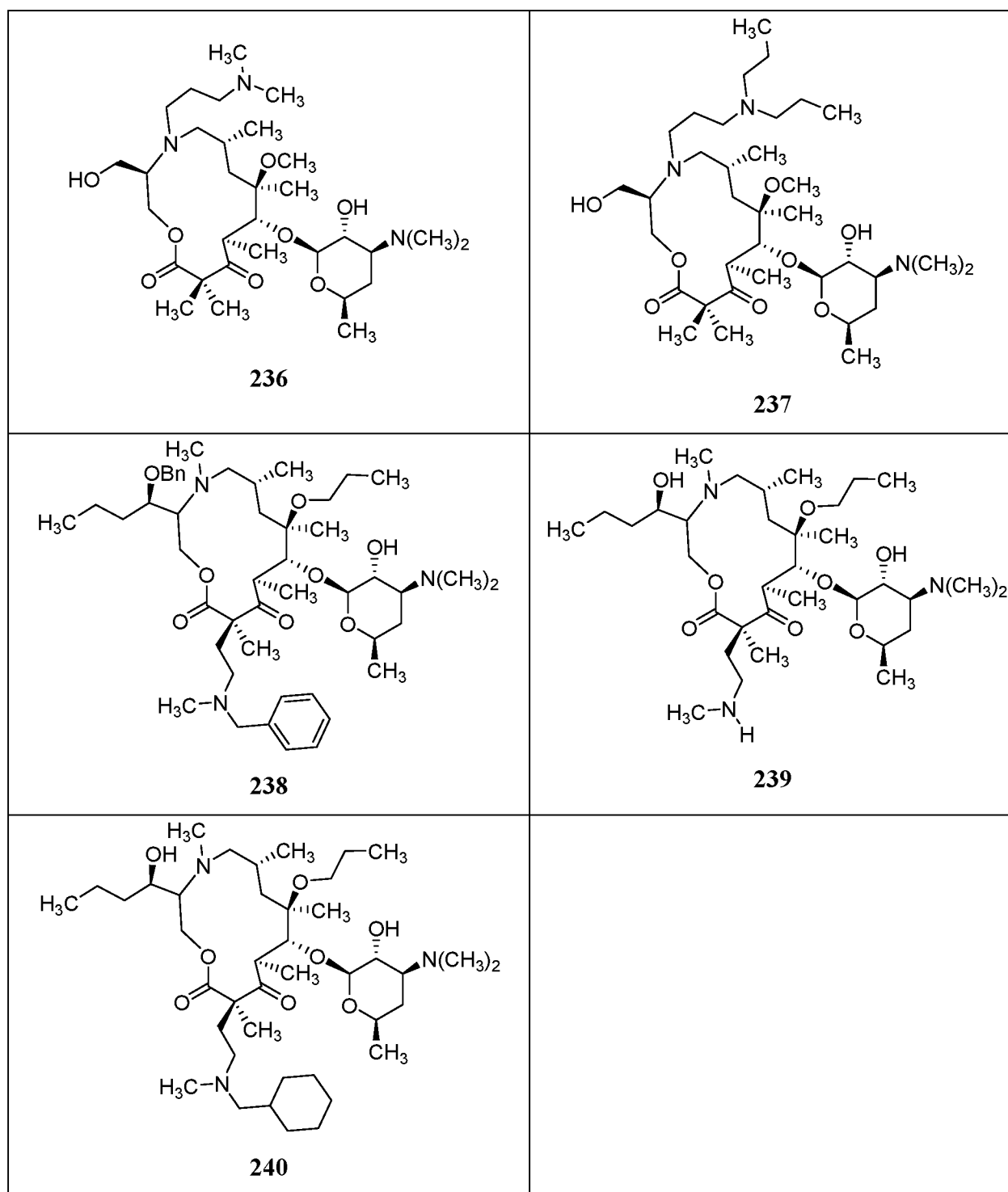
 224	^1H ЯМР (600 МГц, метанол-d_4) δ 8,45 (с, 4H), 4,46 (д, $J=6,9$ Гц, 2H), 4,37 (с, 1H), 4,21-4,14 (м, 2H), 3,73 (ддд, $J=12,1, 6,5, 3,5$ Гц, 2H), 3,63 (п, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,55 (с, 1H), 3,49-3,37 (м, 6H), 3,27 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,23 (с, 1H), 3,16 (с, 1H), 2,96 (с, 3H), 2,82 (с, 9H), 2,76 (с, 4H), 2,08-1,98 (м, 5H), 1,76 (с, 1H), 1,53 (д, $J=4,5$ Гц, 7H), 1,37 (с, 5H), 1,34 (дд, $J=11,5, 5,8$ Гц, 18H), 1,32 (с, 9H), 1,02 (с, 3H).
 225	^1H ЯМР (600 МГц, метанол-d_4) δ 8,54 (с, 3H), 4,43 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,18 (д, $J=19,2$ Гц, 2H), 4,05 (с, 2H), 3,75 (с, 2H), 3,67 (дддд, $J=14,7, 10,4, 7,6, 3,7$ Гц, 4H), 3,38 (дд, $J=10,3, 7,2$ Гц, 3H), 3,16 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 2,68-2,64 (м, 6H), 2,56 (с, 1H), 1,94 (д, $J=12,4$ Гц, 2H), 1,84 (с, 1H), 1,54 (с, 4H), 1,43 (к, $J=12,0$ Гц, 3H), 1,35 (с, 4H), 1,29 (к, $J=3,9, 2,7$ Гц, 16H).
 226	^1H ЯМР (600 МГц, метанол-d_4) δ 8,47 (с, 1H), 7,19 (дт, $J=5,8, 3,1$ Гц, 2H), 7,11 (дд, $J=5,6, 3,1$ Гц, 2H), 4,46 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,20 (с, 1H), 3,84 (п, $J=7,9$ Гц, 1H), 3,73 (кд, $J=6,8, 3,6$ Гц, 1H), 3,54 (с, 1H), 3,45 (дд, $J=10,5, 7,0$ Гц, 1H), 3,39 (тд, $J=11,5, 10,8, 3,9$ Гц, 2H), 3,16-3,01 (м, 7H), 2,99 (с, 2H), 2,81 (с, 5H), 2,06-2,00 (м, 3H), 1,82 (с, 1H), 1,53 (д, $J=12,1$ Гц, 1H), 1,50 (с, 3H), 1,38-1,30 (м, 13H), 1,07-1,04 (м, 2H), 0,71-0,66 (м, 1H), 0,64 (д, $J=7,1$ Гц, 2H), 0,54 (с, 1H).

 227	¹ H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,48 (с, 1H), 4,51 (дд, <i>J</i> =7,1, 1,9 Гц, 2H), 4,42 (д, <i>J</i> =12,3 Гц, 2H), 4,09 (с, 1H), 3,75-3,69 (м, 2H), 3,59 (п, <i>J</i> =7,3 Гц, 2H), 3,46 (дд, <i>J</i> =10,6, 7,1 Гц, 2H), 3,42-3,32 (м, 7H), 3,04 (с, 1H), 2,92 (с, 3H), 2,81 (д, <i>J</i> =2,2 Гц, 7H), 2,50 (с, 1H), 2,08 (д, <i>J</i> =6,7 Гц, 5H), 2,02 (ддд, <i>J</i> =12,3, 4,3, 2,1 Гц, 3H), 1,94 (с, 1H), 1,87-1,83 (м, 2H), 1,57 (с, 3H), 1,55-1,48 (м, 2H), 1,35 (с, 4H), 1,32 (д, <i>J</i> =6,2 Гц, 5H), 1,30-1,26 (м, 8H), 1,25 (с, 2H), 0,88 (д, <i>J</i> =7,0 Гц, 3H).
 228	¹ H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,48 (с, 3H), 4,50 (д, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 4,41 (к, <i>J</i> =7,6, 6,5 Гц, 2H), 4,08 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 3,83 (т, <i>J</i> =5,3 Гц, 2H), 3,75-3,68 (м, 1H), 3,59 (п, <i>J</i> =7,3 Гц, 1H), 3,45 (дд, <i>J</i> =10,5, 7,2 Гц, 1H), 3,35 (д, <i>J</i> =6,2 Гц, 1H), 3,31 (с, 21H), 3,16 (с, 1H), 2,92 (с, 2H), 2,80 (д, <i>J</i> =12,8 Гц, 7H), 2,51 (с, 1H), 2,03-1,96 (м, 2H), 1,87 (д, <i>J</i> =14,7 Гц, 2H), 1,78 (тд, <i>J</i> =13,8, 11,4, 5,4 Гц, 1H), 1,56 (с, 2H), 1,55-1,46 (м, 2H), 1,35 (с, 3H), 1,34-1,25 (м, 12H), 0,92-0,84 (м, 3H).
 229	¹ H ЯМР (600 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,39 (с, 3H), 4,51 (д, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 4,42 (к, <i>J</i> =8,3, 7,9 Гц, 2H), 4,11 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 3,72 (дкд, <i>J</i> =12,2, 6,2, 2,3 Гц, 2H), 3,59 (п, <i>J</i> =7,0 Гц, 2H), 3,47 (дд, <i>J</i> =10,5, 7,0 Гц, 1H), 3,44-3,31 (м, 3H), 3,26-3,19 (м, 2H), 3,14-3,02 (м, 5H), 2,93 (с, 3H), 2,82 (с, 6H), 2,56 (с, 1H), 2,02 (ддд, <i>J</i> =12,3, 4,1, 2,0 Гц, 2H), 1,99 (с, 1H), 1,88-1,78 (м, 3H), 1,75 (дтт, <i>J</i> =13,4, 10,0, 4,9 Гц, 4H), 1,57 (с, 2H), 1,53 (тд, <i>J</i> =12,3, 10,5 Гц,

2H), 1,36 (с, 3H), 1,30 (дд, $J=20,9, 6,6$ Гц, 12H), 1,02 (т, $J=7,3$ Гц, 6H), 0,92-0,86 (м, 3H).

[00643] Следующие ниже соединения получали с использованием синтетических методик, аналогичных тем, которые используются в настоящем описании.

Соединения	
 230	 231
 232	 233
 234	 235



Биологическое тестирование

[00644] Минимальные ингибирующие концентрации (MIC) для макролидов, описанные в данном документе, были определены для следующих штаммов с использованием аналогичных методик испытаний, опубликованных в публикации патента США 2017/0305953

S. aureus	MP-12
E. coli	MP-4
K. pneumoniae	MP-546

K. pneumoniae	MP-648
P. aeruginosa	MP-3
A. baumannii	MP-15

[00645] Несколько типичных макролидов продемонстрировали сильную активность против этих грамотрицательных штаммов, включая штаммы с множественной лекарственной устойчивостью, как изображено ниже в **Таблице В**. Использовали стандартные процедуры CLSI для определения MIC при разведении бульона. Данные MIC представлены как «+++» для значений, меньших или равных 4 мг/л, «++» для значений более 4 мг/л и менее чем или равных 32 мг/л и «+» для значения более чем 32 мг/л. «--» указывает, что соединение не тестировали на конкретном штамме.

Таблица В

Данные MIC для соединений

Соед. №	S. aureus MP-12	E. coli MP-4	K. pneumoniae MP-546	K. pneumoniae MP-648	P aeruginosa MP-3	A. baumannii MP-15
1	+	+++	++	+	+	+
2	+	++	+	+	+	+
3	++	+++	+++	+++	+	+
4	+	+++	++	++	+	+
5	+	++	+	--	+	+
6	+	+++	+++	--	+	+
7	++	+++	++	+++	+	+
8	+++	+++	++	++	+	+
9	+	++	++	--	+	+
10	+++	+++	+++	+++	+	+
11	++	+++	+++	--	+	+
12	++	+++	+++	+++	+	+
13	+	++	++	--	+	+
14	+	++	++	--	+	+
15	+	++	+	--	+	+
16	++	+++	++	--	+	+
17	+	+	+	--	+	+
18	+++	+++	+++	+++	+	+
19	++	+++	+++	--	+	+

Соед. №	S. aureus MP-12	E. coli MP-4	K. pneumoniae MP-546	K. pneumoniae MP-648	P aeruginosa MP-3	A. baumanii MP-15
20	++	+++	+++	--	+	+
21	++	+++	+++	+++	+++	+
22	+	+++	++	+	+	+
23	++	++	++	++	+	+
24	++	++	++	+	+	+
25	+	+++	++	++	+	+
26	+	+++	++	++	+	+
27	+	++	++	+	+	+
28	+	+	+	+	+	+
29	++	++	+	+	+	+
35	++	+++	+++	--	+	+
36	++	+++	++	--	+	++
37	+	++	+	--	+	+
38	+	+++	+++	--	+	+
39	+	+++	++	---	+	+
40	++	+++	++	--	+	++
41	+	++	++	--	+	+
42	++	+++	+++	--	+	+
44	++	+	+	--	+	+
45	++	++	++	--	+	+
46	++	+++	+++	--	+	+
47	++	+++	++	--	+	+
48	+	+++	++	--	+	+
49	+	+++	++	--	+	+
50	++	+++	+++	+++	+	+
51	+	++	+	+	+	+
52	++	+++	+++	++	+	+
53	++	+++	+++	+++	+	+
54	++	+++	+++	--	+	+
55	++	+++	+++	+++	+	+
56	++	+++	+++	+++	+	+

Соед. №	S. aureus MP-12	E. coli MP-4	K. pneumoniae MP-546	K. pneumoniae MP-648	P aeruginosa MP-3	A. baumanii MP-15
57	++	+++	+++	+++	+	+
58	++	+++	+++	+++	+	+
59	+++	+++	+++	++	+	+
60	++	+++	+++	+++	+	+
61	++	+++	++	++	+	+
62	++	+++	+++	+++	+	++
63	++	+++	+++	++	+	+
64	+	+	+	+	+	+
65	++	+++	+++	++	+	+
66	+	++	++	--	+	+
67	+	++	++	--	+	+
68	+	++	++	--	+	+
69	++	++	++	--	+	+
70	+	+++	++	--	+	+
71	+	++	+	--	+	+
72	+	+++	++	--	+	+
73	++	+++	+++	++	+	+
74	+	+	+	+	+	+
75	+	++	+	+	+	+
76	+	+++	++	++	+	+
77	++	+++	+++	+++	+	+
78	+++	+++	+++	+++	+	+
79	+	++	+	+	+	+
80	++	+	+	--	+	+
81	++	+	+	--	+	+
83	++	+++	+++	--	+	+
84	++	+	+	--	+	+
85	+++	+++	+++	+++	+	+
87	+++	+++	+++	+++	+	+
88	++	+++	+++	+++	+	+
90	++	+++	+++	++	+	+

Соед. №	S. aureus MP-12	E. coli MP-4	K. pneumoniae MP-546	K. pneumoniae MP-648	P aeruginosa MP-3	A. baumanii MP-15
91	+	+	+	--	+	+
92	+	+++	++	++	+	+
93	++	+++	+++	+++	+	+
95	++	+++	+++	+++	+	++
96	++	+++	+++	++	+	+
97	+	+	+	--	+	+
98	++	+++	+++	+++	+	+
99	++	+++	+++	+++	+	+
102	++	+++	+++	+++	+	++
103	++	+++	+++	+++	+	+
104	+	++	+	--	+	+
105	++	+++	++	++	+	+
106	++	+	+	--	+	+
107	++	+++	+++	+++	+	+
108	++	+++	+++	+++	+	+
109	++	++	+	--	+	+
110	++	+++	++	++	+	+
111	++	+++	+++	+++	+	+
112	+++	+++	+++	+++	+	++
113	+++	+++	+++	+++	+	+
114	++	+	+	--	+	+
115	+	+	+	+	+	+
117	+++	+++	+++	+++	+	+
118	++	+++	+++	+++	+	++
120	+++	+++	+++	+++	+	++
121	++	+++	++	++	+	+
122	++	+++	+++	+++	+	+
123	+	+	+	+	+	+
124	++	+	+	--	+	+
125	++	+++	+++	++	+	+
126	+++	+++	+++	+++	+	++

Соед. №	S. aureus MP-12	E. coli MP-4	K. pneumoniae MP-546	K. pneumoniae MP-648	P aeruginosa MP-3	A. baumanii MP-15
127	++	+++	+++	+++	+	+
128	++	+++	+++	+++	+	+
129	++	+++	+++	+++	+	+
130	+	+	+	--	+	+
133	++	+	+	--	+	+
134	++	+++	+++	+++	+	+
135	++	+	+	--	+	+
136	+	+	+	--	+	+
138	+++	+++	+++	+++	+	+
139	++	+	+	--	+	+
140	++	+++	+++	+++	+	+
141	+++	+++	+++	++	+	+
142	++	+	+	--	+	+
144	+++	+++	+++	+++	+++	+
145	+++	+++	+++	+++	+++	+
146	++	+++	+++	+++	+	+
147	++	+++	++	++	+	+
148	++	+++	++	++	+	+
149	+++	+++	+++	+++	+	+
150	++	+++	+++	++	+	+
151	+	++	--	+	+	+
152	++	+++	--	++	+	+
153	++	+++	--	+++	+	+
154	+	+++	--	++	+	+
155	++	+++	--	++	+	+
156	++	+++	--	++	+	+
157	++	+++	--	++	+	+
158	++	+++	--	++	+	+
159	++	+++	--	++	+	+
160	++	+++	+++	++	+	+
161	+++	+++	+++	+++	++	+

Соед. №	S. aureus MP-12	E. coli MP-4	K. pneumoniae MP-546	K. pneumoniae MP-648	P aeruginosa MP-3	A. baumanii MP-15
168	++	+++	++	+++	+	+
169	++	+++	--	++	+	+
170	++	+++	--	+++	+	+
171	++	+++	++	++	+	+
172	++	++	++	++	+	+
173	+	+++	+++	++	+	+
174	++	+++	++	++	+	+
175	++	+++	++	+	+	+
176	+	+++	+++	++	+	+
177	+	++	--	+	+	+
178	+	+++	--	+++	+	+
180	+	+++	--	+	+	+
181	+	+++	--	+	+	+
182	++	+++	++	++	+	+
191	+++	+++	--	+++	+	++
192	+++	+++	--	++	+	++
193	+	++	--	+	+	+
194	++	+++	--	+++	+	++
195	++	+++	--	++	+	++
196	++	+++	--	+	+	+
197	++	+++	--	++	+	+
198	++	++	--	+	+	+
199	++	++	--	+	+	+
200	+	++	--	+	+	+
201	+	++	--	+	+	+
202	+	+	--	--	+	+
203	+	+	--	--	+	+
204	+	+	--	--	+	+
205	+	+	--	--	+	+
206	+	++	--	--	+	+
207	+	+	--	--	+	+

Соед. №	S. aureus MP-12	E. coli MP-4	K. pneumoniae MP-546	K. pneumoniae MP-648	P aeruginosa MP-3	A. baumanii MP-15
208	++	+	--	--	+	+
209	++	+	--	--	+	+
210	+	+	--	--	+	+
211	+	+	--	--	+	+
212	+	+	--	--	+	+
213	+	+	--	--	+	+
215	+	+	--	--	+	+
216	+	++	--	--	+	+
217	+	+	--	--	+	+
218	+	+	--	--	+	+
219	+	+	--	--	+	+
220	+	+	--	--	+	+
221	+	--	+	--	--	--
223	++	+++	--	++	+	+
224	++	+++	--	++	+	+
225	++	+++	--	++	+	+
226	++	+++	--	++	+	+
227	++	++	--	+	+	+
228	+	++	--	+++	+	+
229	++	++	--	+	+	+

Эквиваленты и объем

[00646] В тексте формулы изобретения формы единственного числа могут означать один или более чем один, если не указано иное или это иным образом не очевидно из контекста. Пункты формулы изобретения или описания, которые включают «или» между одним или более членами группы, считаются удовлетворенными, если один, более одного или все члены группы присутствуют, применяются или имеют отношение к определенному продукту или способу, если не указано иное или это иным образом не очевидно из контекста. Описание изобретения включает в себя варианты реализации изобретения, в которых ровно один член группы присутствует в, применяется в или иным образом относится к данному продукту или способу. Описание изобретения включает в себя варианты реализации изобретения, в которых более чем один из группы членов

присутствует в, применяется в или иным образом относится к данному продукту или способу.

[00647] Кроме того, описание охватывает все варианты, комбинации и перестановки, в которых одно или более ограничений, элементов, положений и описательных терминов из одного или более перечисленных пунктов формулы изобретения вводятся в другой пункт. Например, любой пункт формулы изобретения, зависящий от другого пункта, может быть изменен для включения одного или более ограничений, обнаруженных в любом другом пункте, который зависит от того же основного пункта. Когда элементы представлены в виде списков, *например*, в формате группы Маркуша, каждая подгруппа элементов также описывается и любой элемент(ы) можно удалить из группы. Следует понимать, что в общем случае, когда изобретение или объекты изобретения обозначаются как содержащие конкретные элементы и/или признаки, некоторые варианты реализации изобретения или объекты изобретения состоят или состоят в основном из таких элементов и/или признаков. Для простоты данные варианты реализации изобретения не были конкретно изложены *в тех же выражениях* в данном документе. Также отмечается, что термины «включающий» и «содержащий» предназначены для того, чтобы быть открытыми и допускать включение дополнительных элементов или шагов. Там, где указаны диапазоны, включены конечные точки. Кроме того, если иное не указано или не очевидно из контекста и знаний специалиста в данной области техники, значения, которые выражены как диапазоны, могут принимать любое конкретное значение или поддиапазон в рамках указанных диапазонов в разных вариантах реализации изобретения, до десятой части единицы нижнего предела диапазона, если из контекста явно следует иное.

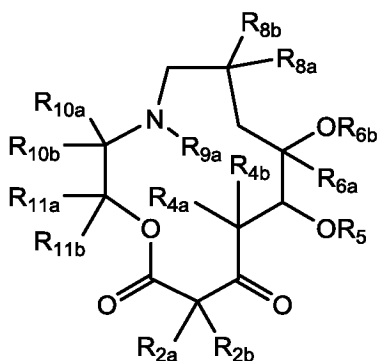
[00648] Данная заявка относится к различным выданным патентам, опубликованным патентным заявкам, журнальным статьям и другим публикациям, которые все включены в данный документ посредством ссылки. Если существует конфликт между любой из включенных ссылок и данным описанием, то действует описание. Кроме того, любой конкретный вариант реализации изобретения, который относится к предшествующему уровню техники, может быть явно исключен из любого одного или более пунктов формулы изобретения. Поскольку такие варианты реализации изобретения считаются известными для специалиста в данной области техники, они могут быть исключены, даже если это исключение явно не изложено в данном документе. Любой конкретный вариант реализации данного изобретения может быть исключен из любого пункта формулы изобретения по любой причине, независимо от того, связан ли он с существованием уровня техники.

[00649] Специалисты в данной области техники узнают или смогут установить, используя не более чем обычные эксперименты, многие эквиваленты конкретных

вариантов реализации изобретения, описанных здесь. Объем настоящих вариантов реализации, описанных здесь, не ограничивается приведенным выше описанием, а скорее соответствует изложенным в прилагаемой формуле изобретения. Специалисты в данной области техники поймут, что различные изменения и модификации этого описания могут быть сделаны без отклонения от сущности или объема настоящего изобретения, как определено в следующей формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:

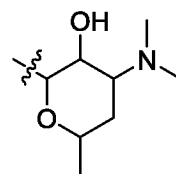


I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

один из R_{2a} и R_{2b} выбран из группы, состоящей из H, галогена, необязательно замещенного C_{1-10} алкила, необязательно замещенного C_{1-10} алкокси и необязательно замещенного C_{1-10} алкенила, причем C_{1-10} алкил, C_{1-10} алкокси и C_{1-10} алкенил необязательно замещены одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, арила, amino, алкила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероциклоалкила и гетероарила; а другой из R_{2a} и R_{2b} выбран из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного C_{1-10} алкила, необязательно замещенного C_{1-10} алкокси и необязательно замещенного C_{1-10} алкенила, причем C_{1-10} алкил, C_{1-10} алкокси и C_{1-10} алкенил необязательно заменяет одну или более групп, выбранных из группы, состоящей из галогена, арила, amino, замещенного amino, алкила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероциклоалкила и гетероарила;

каждый из R_{4a} и R_{4b} независимо выбран из группы, состоящей из H и необязательно замещенного C_{1-10} алкила;



R_5 выбран из группы, состоящей из H, кислородзащитной группы, и где « ~~~ » указывает на точку прикрепления;

R_{6a} представляет собой необязательно замещенный C_{1-10} алкил;

R_{6b} представляет собой H, C_{1-10} алкил, C_{1-10} гидроксильный алкил, аллил, галогеналкил, арил, гетероалкенил, гетероциклоалкил или гетероарил, любая из которых может быть необязательно замещена одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, арила, amino, гетероалкила, гетероалкенила, гетероциклоалкила и гетероарила;

R_{8a} и R_{8b} каждый независимо выбран из группы, состоящей из H и необязательно

замещенного C_{1-10} алкила;

R_{9a} выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_{1-10} алкила, гидроксиалкила, необязательно замещенного C_{1-10} алкилен- $NR_T R_{T'}$, необязательно замещенного C_{1-10} алкилен-циклоалкил- $NR_T R_{T'}$ и необязательно замещенного алкоксиалкил; где R_T и $R_{T'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного алкила и необязательно замещенного C_{1-10} алкилен-гетероциклоалкила;

один из R_{10a} и R_{10b} выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_{1-10} алкила, необязательно замещенного C_{1-10} алкокси, а другой из R_{10a} и R_{10b} выбран из группы, состоящей из $-CO_2H$, $-CO_2$ -необязательно замещенного алкила, $-CON(R_{Z'}) (R_{Z''})$, необязательно замещенного C_{1-10} алкилен- R_{101} , необязательно замещенного C_{2-10} алкенилен- R_{101} и необязательно замещенного C_{2-10} алкинилен- R_{101} ; где:

R_{101} выбран из группы, состоящей из H, $(C_{1-6}$ алкил)-S-, $(C_{1-6}$ алкил)-SO-, $(C_{1-6}$ алкил)-SO₂-, -OH, необязательно замещенного -O- $(C_{1-6}$ алкил), $-NR_x R_{x'}$, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила; где:

$R_{Z'}$ и $R_{Z''}$, каждый независимо, представляют собой H или необязательно замещенный алкил;

R_x и $R_{x'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного алкилен-циклоалкила, необязательно замещенного алкилен-гетероциклоалкила, необязательно замещенного алкилен-арила, необязательно замещенного алкилен-гетероарила, $-C(=O)$ -алкила и $-C(=O)$ -алкилен- $N(R_{y'}) (R_{y''})$, где $R_{y'}$ и $R_{y''}$, каждый независимо, представляют собой H или необязательно замещенный алкил; или

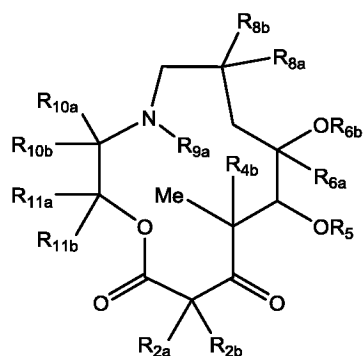
R_x и $R_{x'}$ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом выбранный из группы, состоящей из O, S, SO, SO₂, NR_y и N- C_1 - C_{10} алкила; и где

каждый R_y независимо выбран из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного C_{1-10} алкила; и

R_{11a} и R_{11b} каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного C_{1-10} алкила.

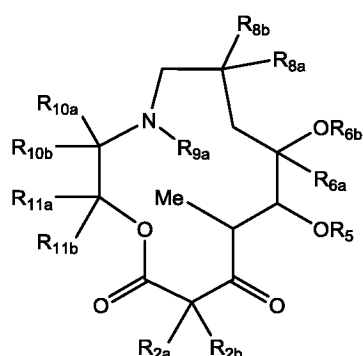
2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, которое

представляет собой соединение формулы IA:



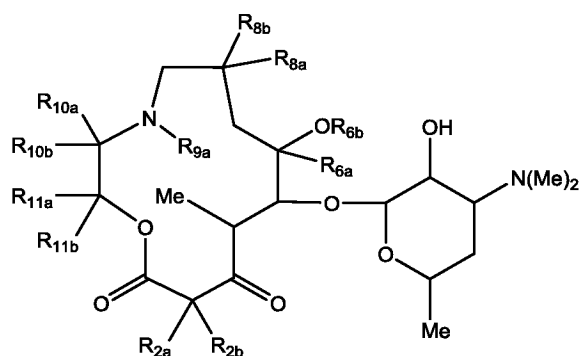
IA.

3. Соединение по пп. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой соединение формулы IB:



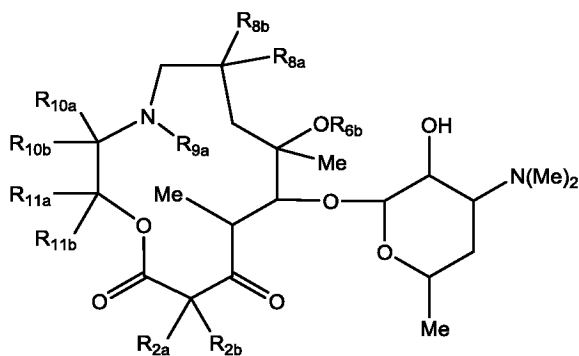
IB.

4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой соединение формулы IC:



IC.

5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой соединение формулы ID:

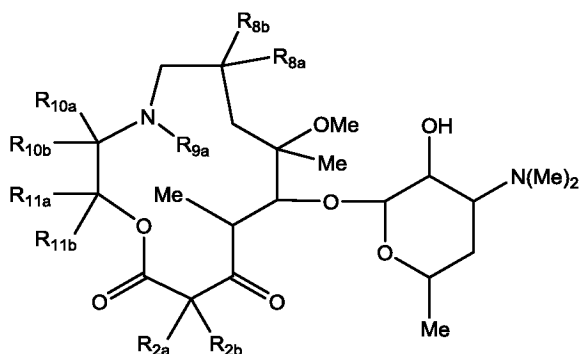


ID.

6. Соединение по п. 5, где R_{6b} выбран из группы, состоящей из $-H$, C_1 -необязательно замещенного C_{10} алкила, необязательно замещенного C_1 - C_{10} гидроксиалкила и необязательно замещенного аллила.

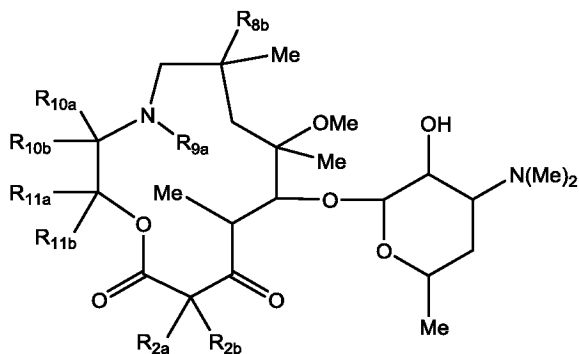
7. Соединение по п. 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{6b} выбран из группы, состоящей из метила, гидроксиметила, гидроксипропила, гидроксипентила, гидроксигексила, $-CH_2CH(OH)CH_2OH$ и аллила.

8. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой соединение формулы IE:



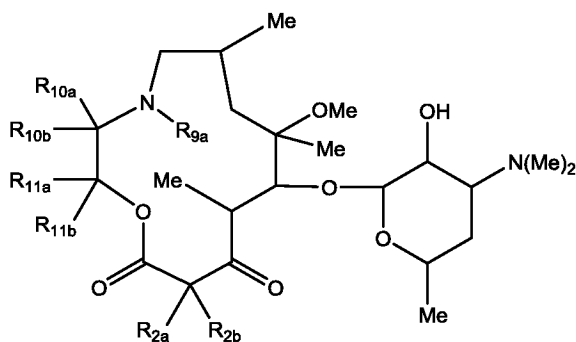
IE.

9. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой соединение формулы IF:



IF.

10. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой соединение формулы IG:



IG.

11. Соединение по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{9a} представляет собой из H или C_{1-4} алкил.

12. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{11a} и R_{11b} представляют собой -H.

13. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из R_{11a} и R_{11b} представляет собой -H, а другой представляет собой необязательно замещенный C_{1-10} алкил.

14. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из R_{11a} и R_{11b} представляет собой -H, а другой представляет собой метил.

15. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{11a} и R_{11b} , каждый независимо, представляют собой необязательно замещенный C_{1-10} алкил.

16. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{11a} и R_{11b} , каждый, представляют собой метил.

17. Соединение по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из R_{2a} и R_{2b} представляет собой необязательно замещенный C_{1-10} алкил.

18. Соединение по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из R_{2a} и R_{2b} представляет собой метил, а другой из R_{2a} и R_{2b} представляет собой H, или оба из R_{2a} и R_{2b} представляют собой метил.

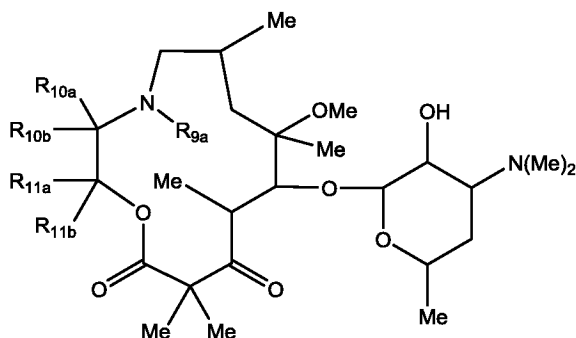
19. Соединение по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из R_{2a} и R_{2b} представляет собой метил, а другой представляет собой галоген и более конкретно фтор или хлор.

20. Соединение по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из R_{2a} и R_{2b} представляет собой метил, а другой представляет собой необязательно замещенный C_{1-10} алкил.

21. Соединение по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из R_{2a} и R_{2b} представляет собой метил, а другой выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_{1-10} алкила, необязательно замещенного C_{1-10} алкокси и

необязательно замещенного C_{1-10} алкенила, причем необязательно замещенный C_{1-10} алкил, необязательно замещенный C_{1-10} алкокси и необязательно замещенный C_{1-10} алкенил необязательно замещены одним или более заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, арила и гетероарила.

22. Соединение по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой соединение формулы ИИ:



ИИ.

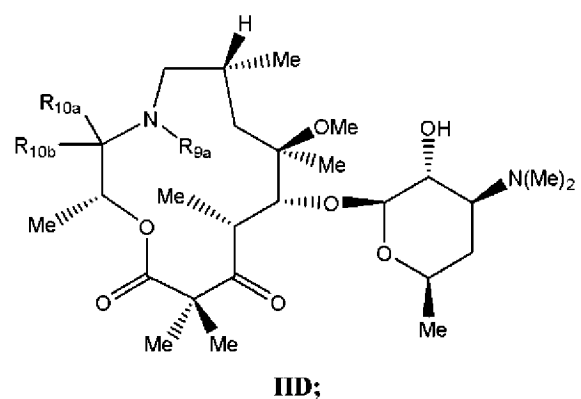
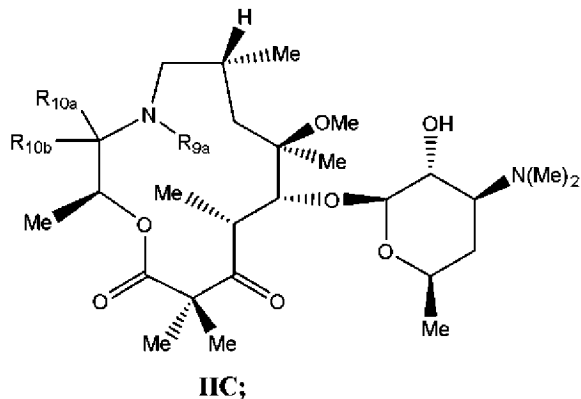
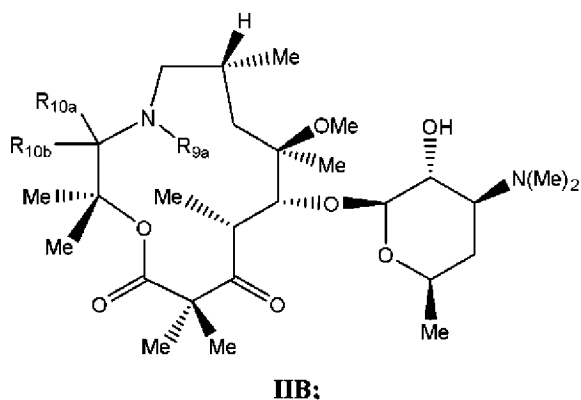
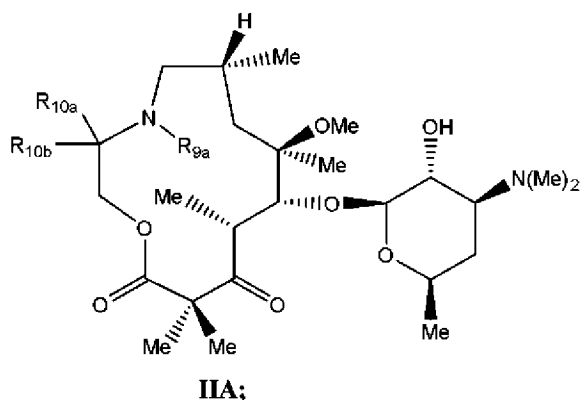
23. Соединение по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{9a} представляет собой -H или C_{1-4} алкил, и один из R_{10a} и R_{10b} представляет собой -H или необязательно замещенный C_{1-10} алкил.

24. Соединение по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из R_{10a} и R_{10b} представляет собой -H.

25. Соединение по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из R_{10a} и R_{10b} представляет собой необязательно замещенный C_{1-10} алкил.

26. Соединение по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из R_{10a} и R_{10b} представляет собой метил.

27. Соединение по любому из пп. 1-26 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой соединение формулы ИА, ИВ, ИС или IID:



один из R_{10a} и R_{10b} выбран из группы, состоящей из H и необязательно замещенного C_{1-10} алкила; и

другой из R_{10a} и R_{10b} выбран из группы, состоящей из $-CO_2H$, $-CO_2$ -необязательно замещенного алкила, $-CON(R_z')(R_z'')$, необязательно замещенного C_{1-10} алкилен- R_{101} , C_{2-10} алкинилен- R_{101} и C_{2-10} алкинилен- R_{101} ; где

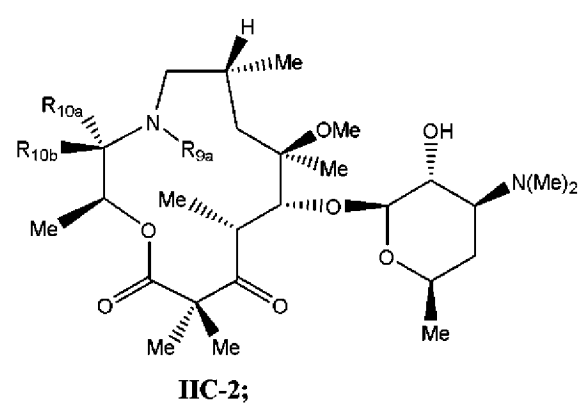
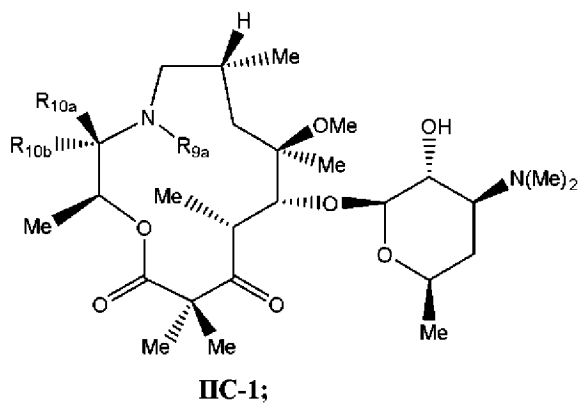
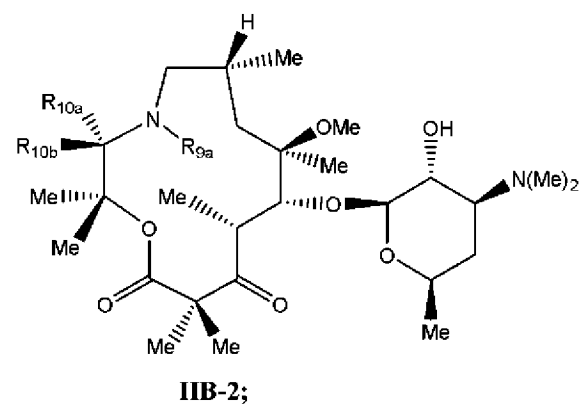
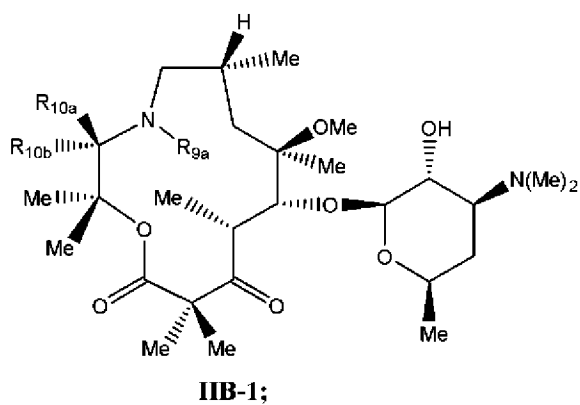
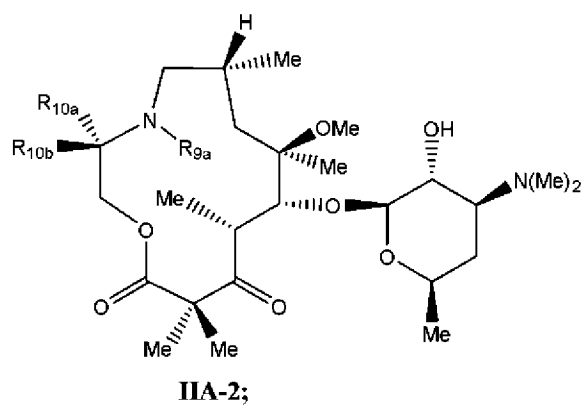
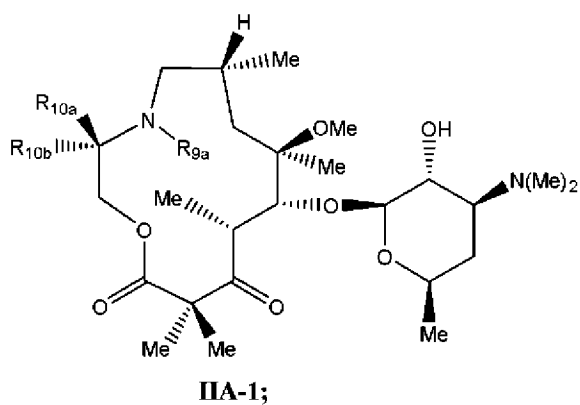
R_{101} выбран из группы, состоящей из H, $(C_{1-6}$ алкил)-S-, $(C_{1-6}$ алкил)-SO-, $(C_{1-6}$ алкил)-SO₂-, -OH, -O-алкила, $-NR_xR_{x'}$, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

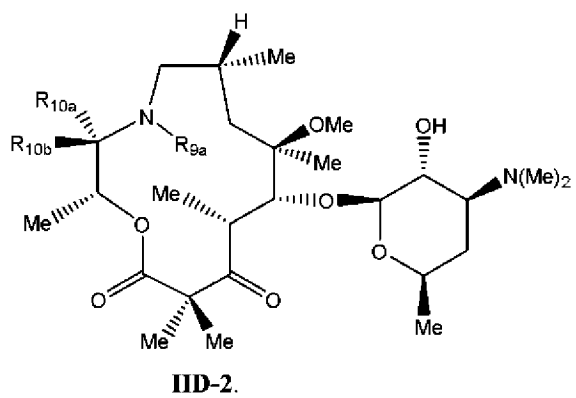
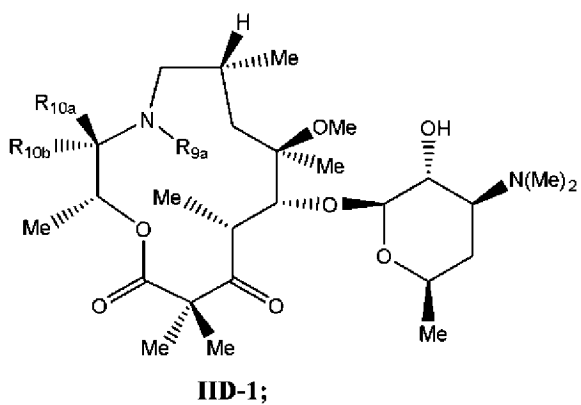
R_x и $R_{x'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного алкилен-циклоалкила, необязательно замещенного алкилен-гетероциклоалкила, необязательно замещенного алкилен-арила, необязательно замещенного алкилен-гетероарила, $-C(=O)$ -алкила и $-C(=O)$ -алкилен- $N(R_{y'})(R_{y''})$; или

R_x и $R_{x'}$ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом выбранный из группы, состоящей из O, S, SO, SO₂, NR_y и N- C_{1-10} алкила; и где

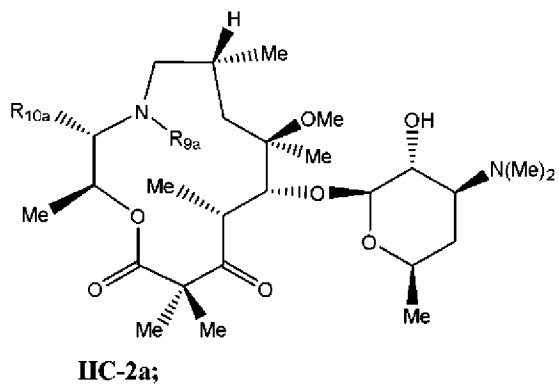
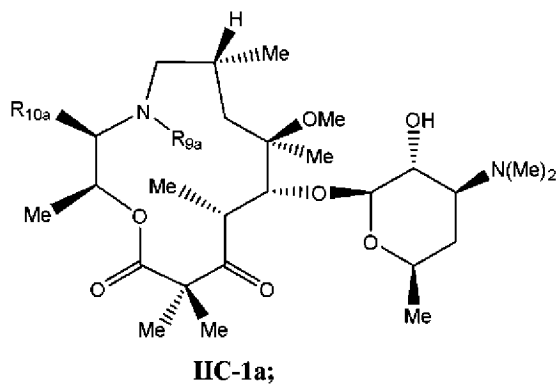
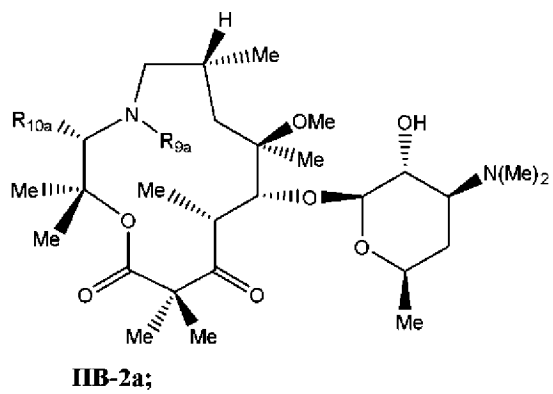
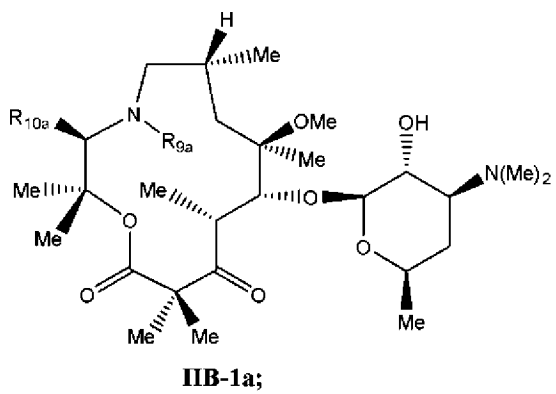
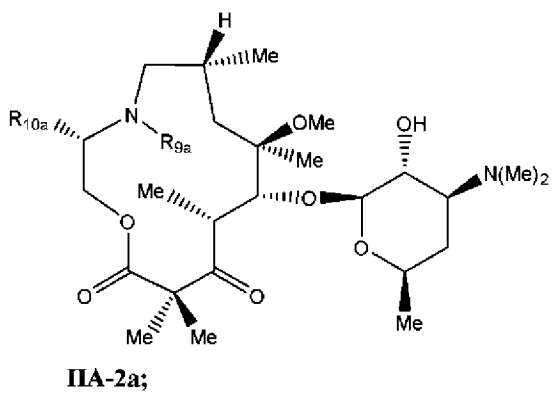
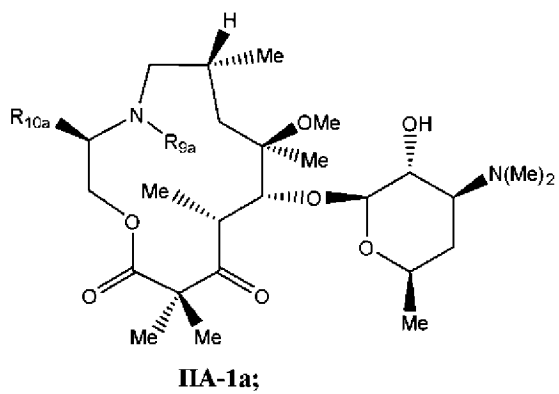
каждый R_y независимо выбран из группы, состоящей из H и необязательно замещенного C_{1-10} алкила.

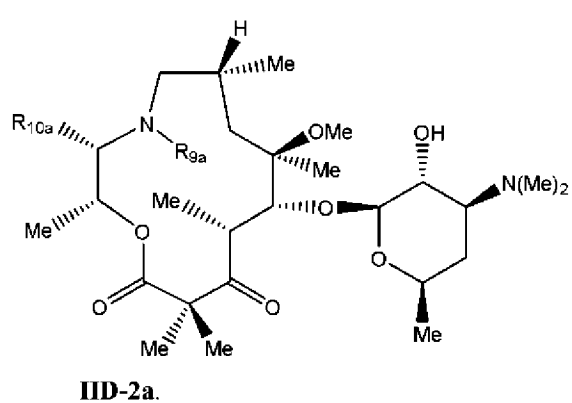
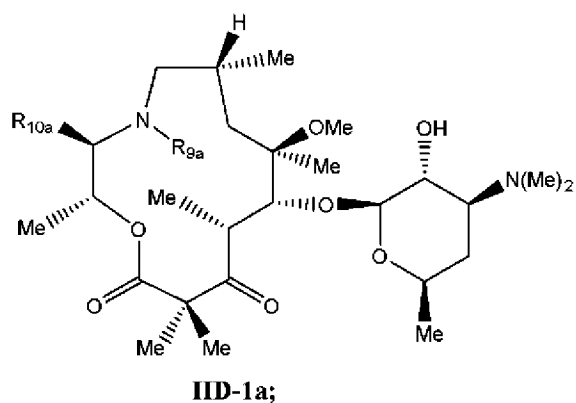
28. Соединение по любому из пп. 1-26 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой соединение формулы ПА-1, ПА-2, ПВ-1, ПВ-2, ПС-1, ПС-2, IID-1 или IID-2:



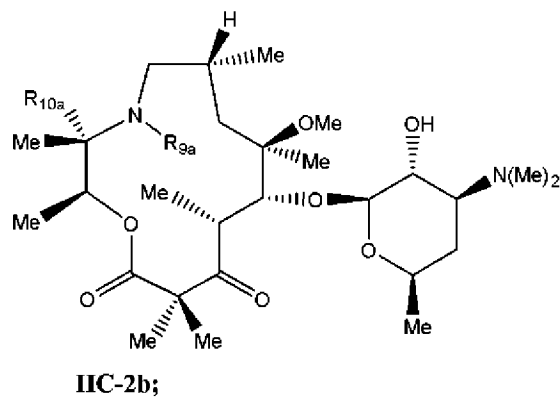
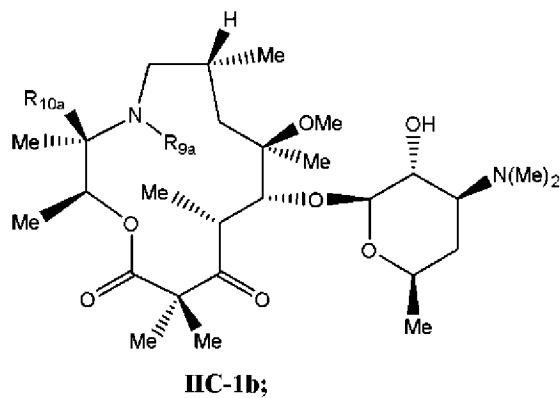
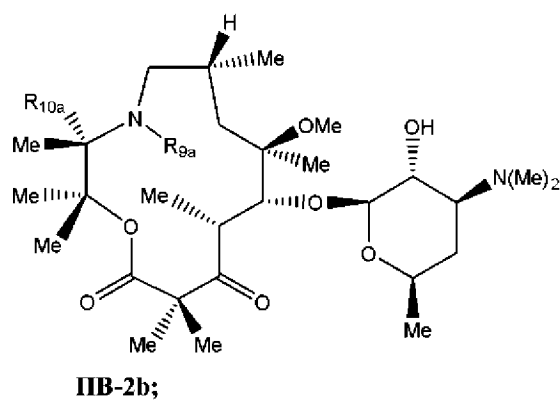
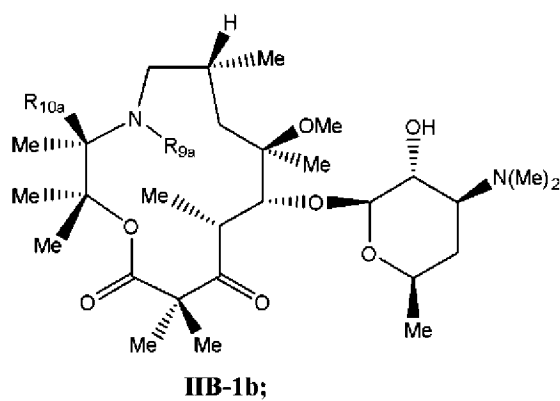
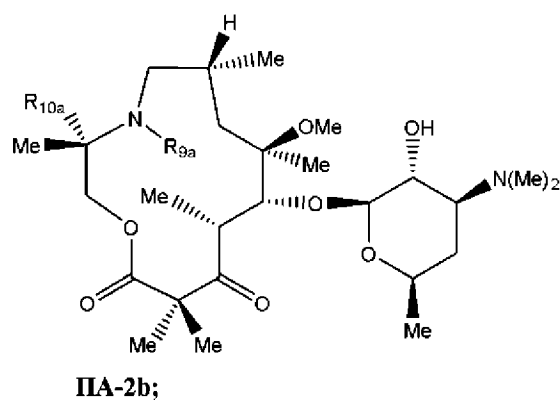
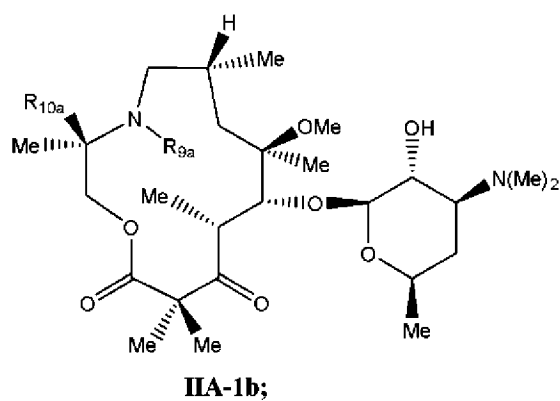


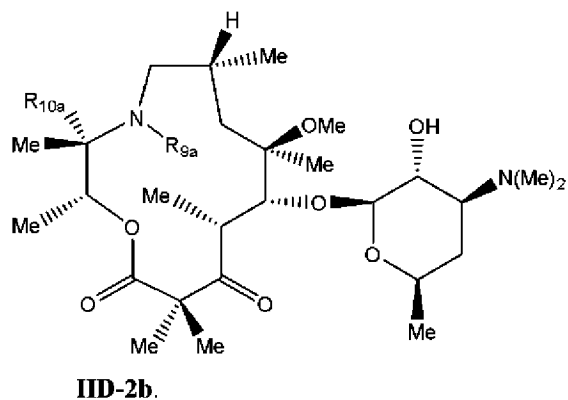
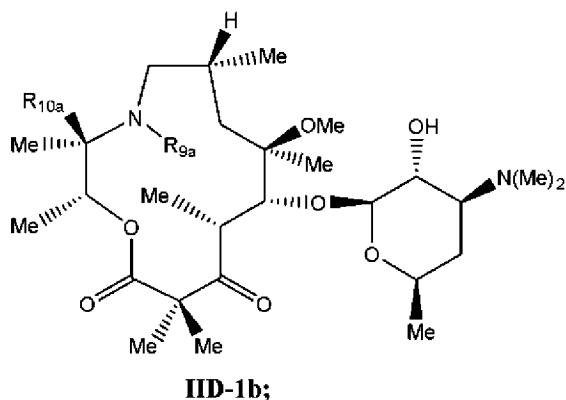
29. Соединение по любому из пп. 1-26 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой соединение формулы ПА-1а, ПА-2а, ПВ-1а, ПВ-2а, ПС-1а, ПС-2а, ПД-1а или ПД-2а:





30. Соединение по любому из пп. 1-26 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой соединение формулы ПА-1b, ПА-2b, ПВ-1b, ПВ-2b, ПС-1b, ПС-2b, IID-1b или IID-2b:





31. Соединение по любому из пп. 27-30 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{9a} представляет собой -H, метил, этил, пропил, изопропил, бутил или изобутил.

32. Соединение по любому из пп. 27-31 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{10a} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_{1-10} алкилен- R_{101} , C_{2-10} алкенилен- R_{101} и C_{2-10} алкинилен- R_{101} ; где

R_{101} выбран из группы, содержащей H, -OH, -O-алкил, $-NR_xR_{x'}$, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил и необязательно замещенный гетероарил; где R_{101} выбран из группы, содержащей H, -OH, -O-алкил, $-NR_xR_{x'}$, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный арил и необязательно замещенный гетероарил;

R_x и $R_{x'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного алкилен-циклоалкила, необязательно замещенного алкилен-гетероциклоалкила, необязательно замещенного алкилен-арила, необязательно замещенного алкилен-гетероарила, $-C(=O)$ -алкила и $-C(=O)$ -алкилен- $N(R_y)(R_{y'})$; или

R_x и $R_{x'}$ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом выбранный из группы, состоящей из O, S, SO, SO_2 , NR_y и $N-C_{1-10}$ алкила; и где

каждый R_y независимо выбран из группы, состоящей из H и необязательно замещенного C_{1-10} алкила; и

R_{10a} выбран из группы, состоящей из H и необязательно замещенного C_{1-10} алкила, $-CO_2H$ и $-CO_2$ -алкила.

33. Соединение по любому из пп. 27-32 или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

R_{10a} представляет собой $-C_1-C_{10}$ алкилен- R_{101a} ;

R_{101} выбран из группы, состоящей из H, $(C_{1-6}$ алкил)-S-, $(C_{1-6}$ алкил)-SO-, $(C_{1-6}$ алкил)-SO₂-, -ОН, -О-алкила, $-NR_xR_{x'}$, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила; где R_x и $R_{x'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного гидроксилалкила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного алкилен-циклоалкила, необязательно замещенного алкилен-гетероциклоалкила, необязательно замещенного алкилен-арила, необязательно замещенного алкилен-гетероарила, $-C(=O)$ -алкила и $-C(=O)$ -алкилен- $N(R_y)(R_{y'})$; или R_x и $R_{x'}$ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом выбранный из группы, состоящей из O, S, SO, SO₂, NR_y и $N-C_1-C_{10}$ алкил; и причем каждый R_y независимо выбран из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного C_{1-10} алкила.

34. Соединение по п. 33 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{10a} представляет собой необязательно замещенный C_3 алкилен- R_{101} ;

R_{101} выбран из группы, состоящей из -H, -ОН, -О-алкила, $-NR_xR_{x'}$, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила; где

R_x и $R_{x'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного алкилен-циклоалкила, необязательно замещенного алкилен-гетероциклоалкила, необязательно замещенного алкилен-арила, необязательно замещенного алкилен-гетероарила, $-C(=O)$ -алкила и $-C(=O)$ -алкилен- $N(R_y)(R_{y'})$; или

R_x и $R_{x'}$ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом выбранный из группы, состоящей из O, S, SO, SO₂, NR_y и $N-C_1-C_{10}$ алкила; и где

каждый R_y независимо выбран из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного C_{1-10} алкила.

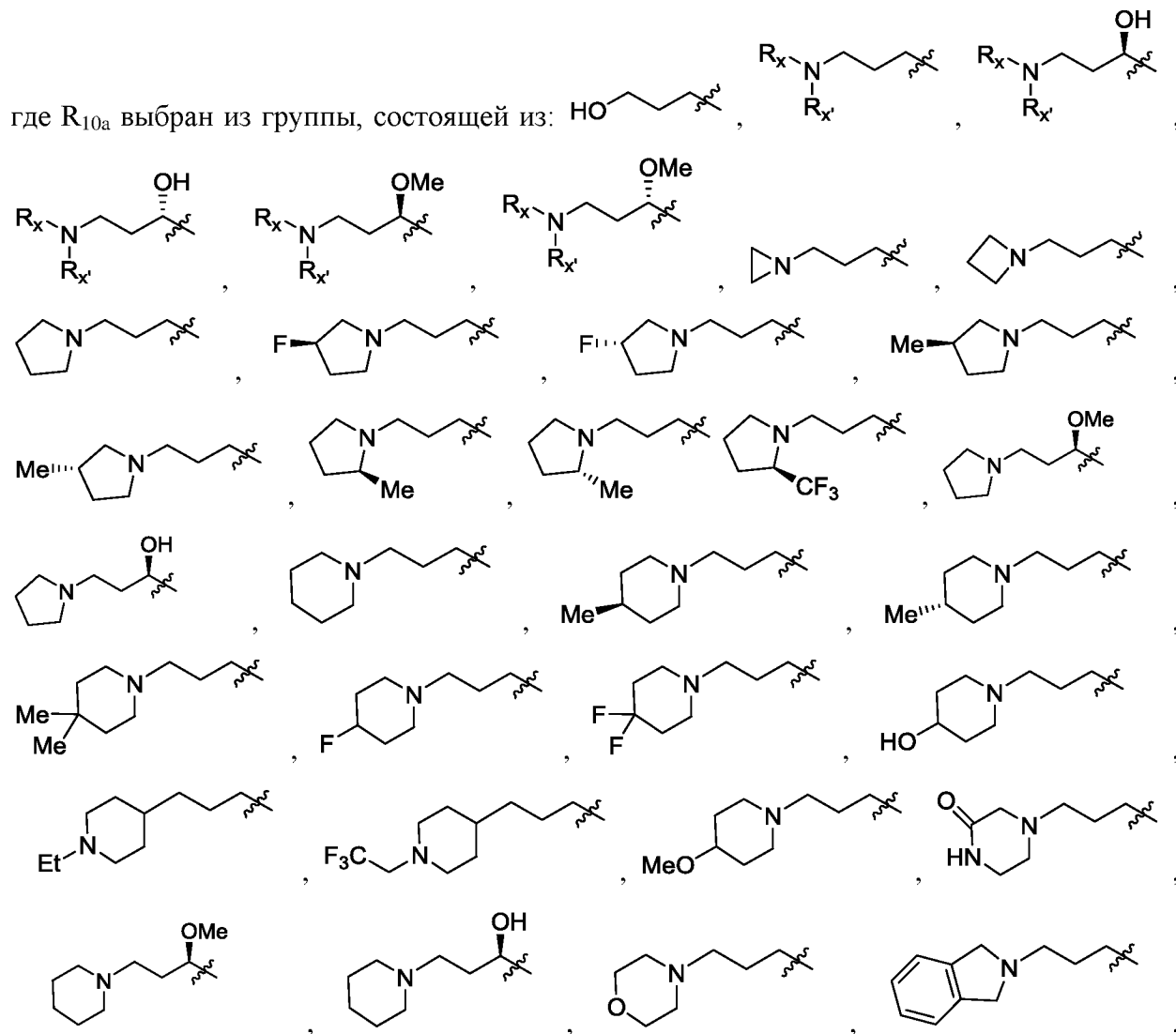
35. Соединение по п. 34 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

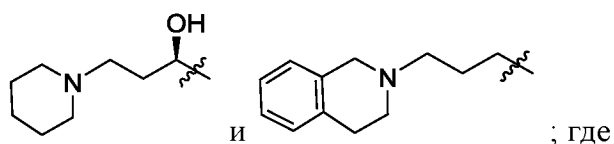
R_{10a} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного $R_{101}-CH_2CH_2CH_2-$, необязательно замещенного $R_{101}-CH_2CH_2CH(OH)-$ и необязательно замещенного $R_{101}-CH_2CH_2CH(OMe)-$.

36. Соединение по п. 35 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{101} выбран из группы, состоящей из H, -OH, -O-алкила, -N(Me)(Et), -N(Me)₂, -N(Me)(t-Bu), -N(Me)(iPr), -NH(Me), -NH(iPr), -N(Et)₂, -N(Me)(циклопропила), -NH(циклопропила), -N(Me)(циклобутила), -NH(циклобутила), -N(Me)(циклопентила), -NH(циклопентила), -N(Me)(циклогексила), -NH(циклогексила), необязательно замещенного азиридила, необязательно замещенного азетидинила, необязательно замещенного пирролидинила, необязательно замещенного пиперидинила, необязательно замещенного пиперазинила, необязательно замещенного морфолинила, необязательно замещенного пиперазинил-2-она, необязательно замещенного тетрагидроизохинолинила, необязательно замещенного индолинила и необязательно замещенного изоиндолинила.

37. Соединение по любому из пп. 32-36 или его фармацевтически приемлемая соль,





$\text{NR}_x\text{R}_{x'}$ выбран из группы, состоящей из $-\text{N}(\text{Me})(\text{Et})$, $-\text{N}(\text{Me})_2$, $-\text{N}(\text{Me})(t\text{-Bu})$, $-\text{N}(\text{Me})(i\text{Pr})$, $-\text{NH}(\text{Me})$, $-\text{NH}(i\text{Pr})$, $-\text{N}(\text{Et})_2$, $-\text{N}(\text{Me})(\text{циклопропила})$, $-\text{NH}(\text{циклопропила})$, $-\text{N}(\text{Me})(\text{циклобутила})$, $-\text{NH}(\text{циклобутила})$, $-\text{N}(\text{Me})(\text{циклопентила})$, $-\text{NH}(\text{циклопентила})$, $-\text{N}(\text{Me})(\text{циклогексила})$ и $-\text{NH}(\text{циклогексила})$; и где « » указывает точку прикрепления.

38. Соединение по любому из пп. 27-32 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{10a} представляет собой optionally замещенный C_2 алкилен- R_{101a1} ;

R_{101} выбран из группы, состоящей из H , $(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})\text{-S-}$, $(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})\text{-SO-}$, $(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})\text{-SO}_2\text{-}$, $-\text{OH}$, $-\text{O-алкила}$, $-\text{NR}_x\text{R}_{x'}$, optionally замещенного циклоалкила, optionally замещенного гетероциклоалкила, optionally замещенного арила и optionally замещенного гетероарила; где:

R_x и $\text{R}_{x'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из $-\text{H}$, optionally замещенного алкила, optionally замещенного карбоциклила, optionally замещенного гетероциклоалкила, optionally замещенного арила, optionally замещенного гетероарила, optionally замещенного алкилен-циклоалкила, optionally замещенного алкилен-гетероциклоалкила, optionally замещенного алкилен-арила, optionally замещенного алкилен-гетероарила, $-\text{C}(=\text{O})\text{-алкила}$ и $-\text{C}(=\text{O})\text{-алкилен-}\text{N}(\text{R}_{y'})\text{(R}_{y''})$; или

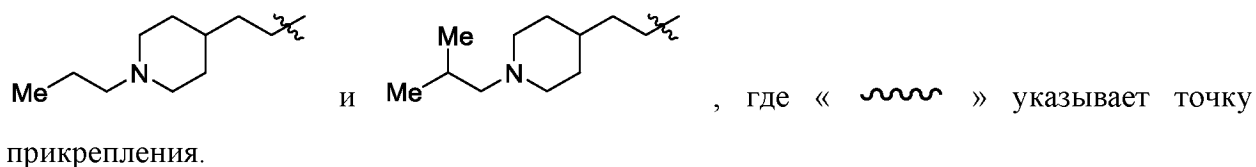
R_x и $\text{R}_{x'}$ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют optionally замещенное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, optionally содержащее дополнительный гетероатом выбранный из группы, состоящей из O , S , SO , SO_2 , NR_y и $\text{N-C}_1\text{-C}_{10}$ алкила; и где

каждый R_y независимо выбран из группы, состоящей из $-\text{H}$ и optionally замещенного C_{1-10} алкила.

39. Соединение по п. 38 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{10a} представляет собой optionally замещенный $\text{R}_{101a1}\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$.

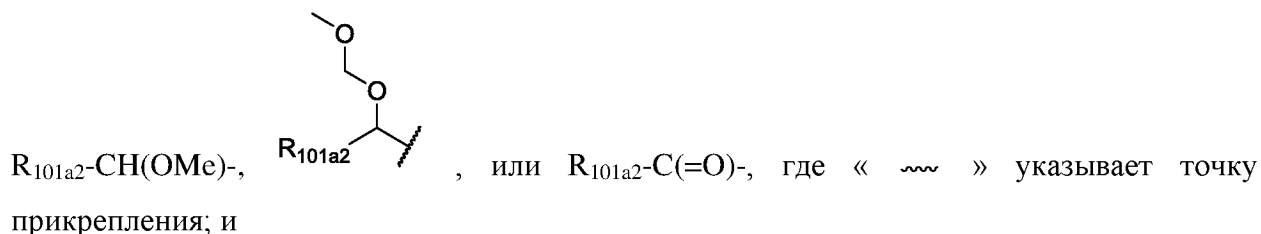
40. Соединение по п. 39 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{101a1} представляет собой optionally замещенный гетероциклоалкил.

41. Соединение по пп. 38-40 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{10a} выбран из группы, состоящей из: $\text{MeSCH}_2\text{CH}_2\text{-}$, $\text{MeSOCH}_2\text{CH}_2\text{-}$, $\text{MeSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$,



42. Соединение по любому из пп. 27-32 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{10a} представляет собой optionally замещенный $R_{101a2}-CH_2-$, $R_{101a2}-CH(OH)-$,



R_{101a2} выбран из группы, состоящей из -H, -OH, -О-алкила, $-NR_xR_{x'}$, optionally замещенного циклоалкила, optionally замещенного гетероциклоалкила, optionally замещенного арила и optionally замещенного гетероарила; где R_x и $R_{x'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, optionally замещенного алкила, optionally замещенного карбоциклила, optionally замещенного гетероциклоалкила, optionally замещенного арила, optionally замещенного гетероарила, optionally замещенного алкилен-циклоалкила, optionally замещенного алкилен-гетероциклоалкила, optionally замещенного алкилен-гетероциклоалкила, optionally замещенного алкилен-арила, optionally замещенного гетероарила, $-C(=O)$ -алкила и $-C(=O)$ -алкилен- $N(R_y)(R_{y'})$; или R_x и $R_{x'}$ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют optionally замещенное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, optionally содержащее дополнительный гетероатом выбранный из группы, состоящей из O, S, SO, SO₂, NR_y и N-C₁-C₁₀ алкил; и причем каждый R_y независимо выбран из группы, состоящей из H и optionally замещенного C₁₋₁₀ алкила.

43. Соединение по п. 41 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

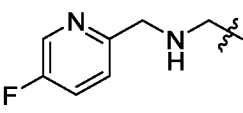
R_{101a2} выбран из группы, состоящей из $-NHR_z$ и $-NMeR_z$, где:

R_z представляет собой optionally замещенный циклоалкил, optionally замещенный гетероциклоалкил, optionally замещенный $-CH_2$ -циклоалкил, optionally замещенный $-CH_2$ -гетероциклоалкил, optionally замещенный $-CH_2$ -арил, optionally замещенный $-CH_2$ -гетероарил, $-(C=O)$ -циклоалкил или $-(C=O)$ -алкилен- $NR_{z'}R_{z''}$; где $R_{z'}$ и $R_{z''}$, каждый независимо, представляют собой H или алкил; или

R_z представляет собой $-$ optionally замещенный алкилен- R_{101a2}' , где R_{101a2}' представляет собой optionally замещенный гетероарил.

44. Соединение по п. 43 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{101a2} -CH₂- представляет собой -CH₂NHMe, -CH₂N(Me)₂, -CH₂N(Me)(циклопропил),

-CH₂NH(оксетанил), -CH₂NHCH₂(циклопропил) и , где « ~ » указывает точку прикрепления.

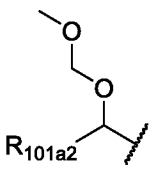
45. Соединение по любому из пп. 27-32 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{10a} представляет собой R_{101a2} -CH₂-; и

R_{101a2} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила.

46. Соединение по п. 42 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

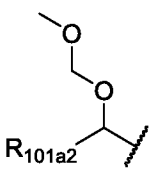
R_{10a} представляет собой необязательно замещенный R_{101a2} -CH₂-, R_{101a2} -CH(OH)-,

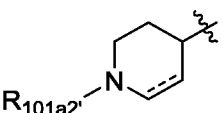
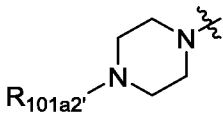
R_{101a2} -CH(OMe)-, , или R_{101a2} -C(=O)-, где « ~ » указывает точку прикрепления; и

R_{101a2} представляет собой необязательно замещенный пиперидинил или необязательно замещенный пиперазинил.

47. Соединение по п. 46 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{10a} представляет собой необязательно замещенный R_{101a2} -CH₂-, R_{101a2} -CH(OH)-,

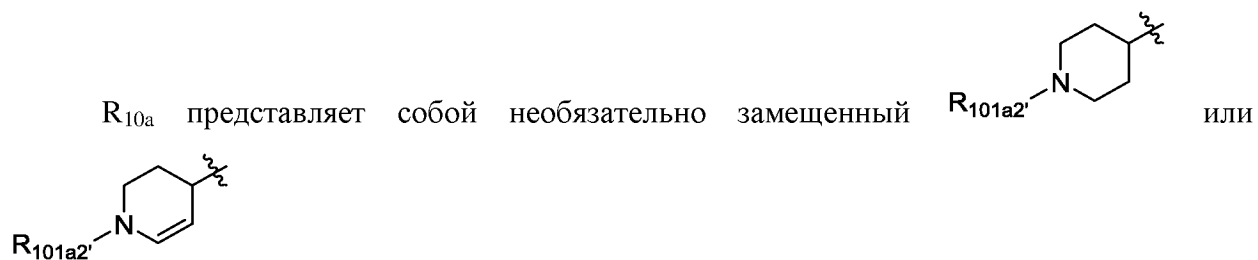
R_{101a2} -CH(OMe)-, , или R_{101a2} -C(=O)-, где « ~ » указывает точку прикрепления; и

R_{101a2} представляет собой необязательно замещенный  или ; где

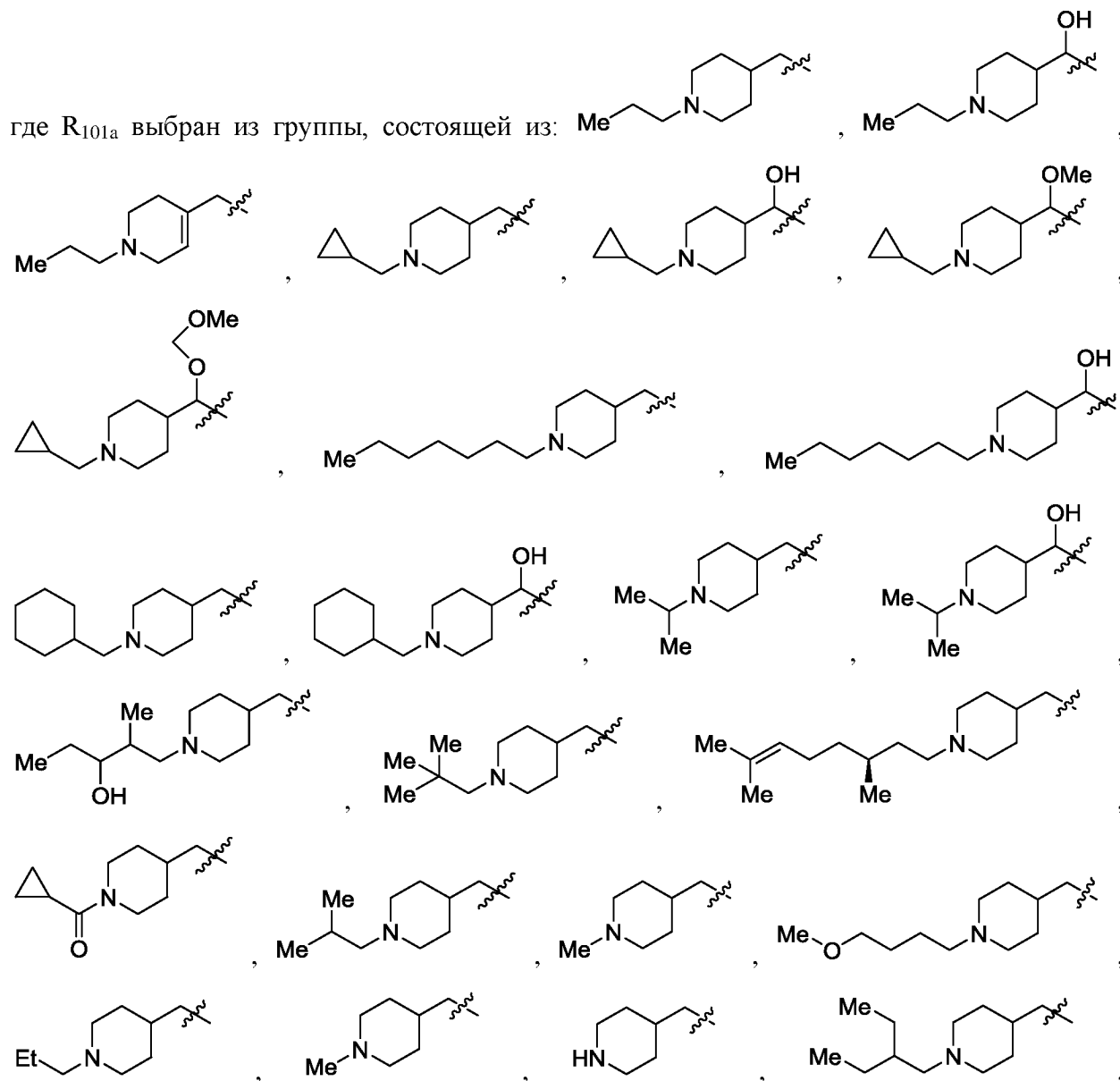
R_{101a2} представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, -C(=O)-H, -

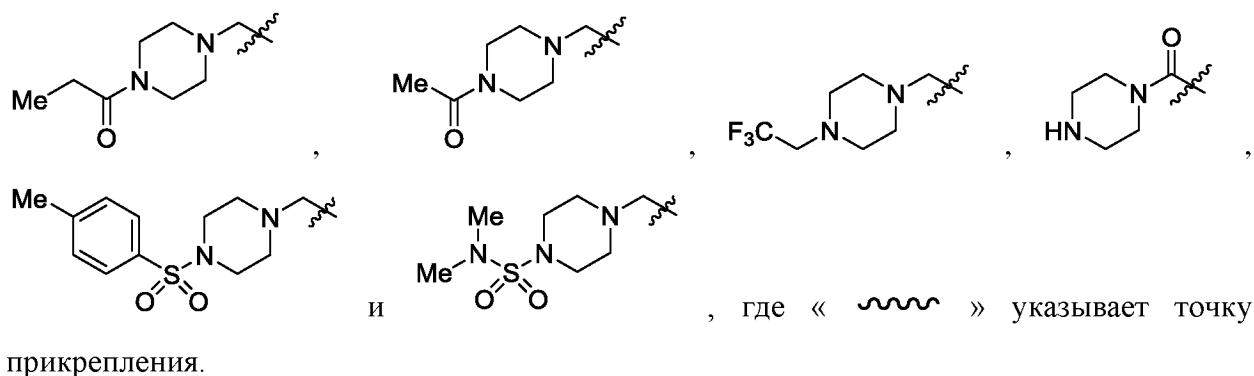
C(=O)-необязательно замещенный циклоалкил, -C(=O)-необязательно замещенный алкилен-R_{101a2''}, необязательно замещенный алкилен-R_{101a2''}, где R_{101a2''} выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного алкенила, и где « ~ » указывает точку прикрепления.

48. Соединение по п. 47 или его фармацевтически приемлемая соль, где:



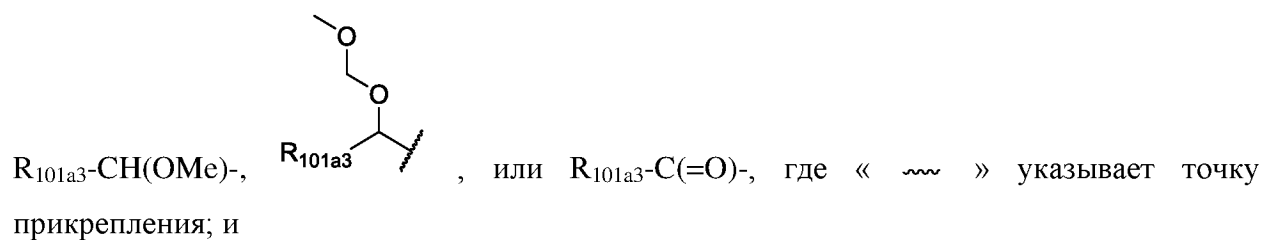
49. Соединение по любому из пп. 47-48 или его фармацевтически приемлемая соль,





52. Соединение по п. 45 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

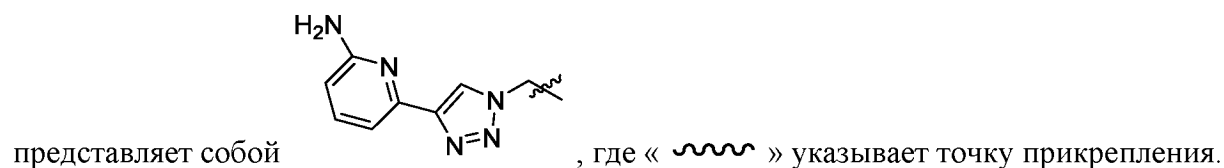
R_{10a} представляет собой optionally замещенный R_{101a3} -CH₂-, R_{101a3} -CH(OH)-,



R_{101a3} представляет собой optionally замещенный гетероарил.

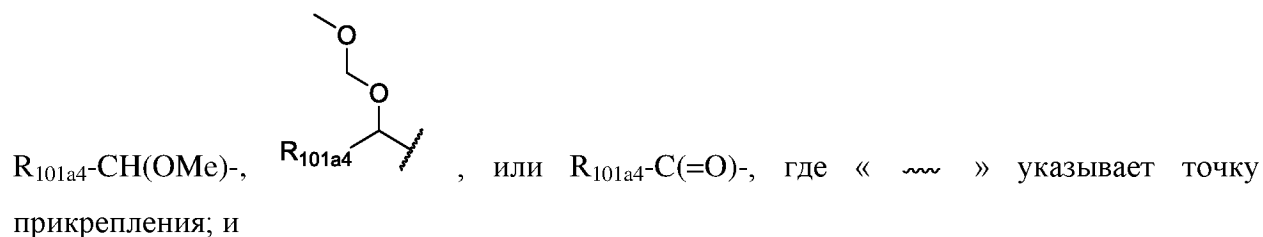
53. Соединение по п. 52 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{10a} представляет собой optionally замещенный триазилил-CH₂-, который



54. Соединение по п. 45 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

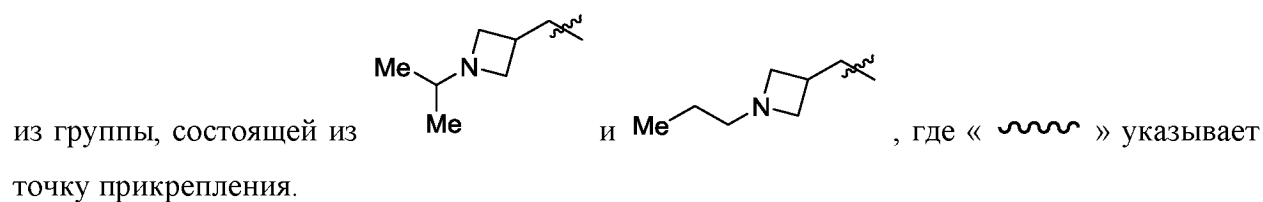
R_{10a} представляет собой optionally замещенный R_{101a4} -CH₂-, R_{101a4} -CH(OH)-,



R_{101a4} представляет собой optionally замещенный азетидинил.

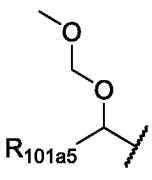
55. Соединение по п. 54 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{10a} представляет собой optionally замещенный азетидинил-CH₂-, выбранный



56. Соединение по п. 45 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

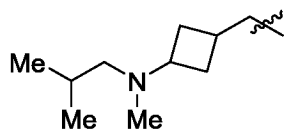
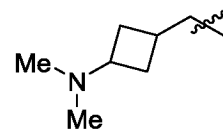
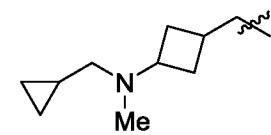
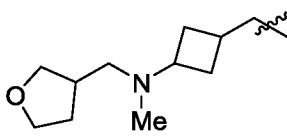
R_{10a} представляет собой optionally замещенный R_{101a5} -CH₂-, R_{101a5} -CH(OH)-,

$R_{101a5}-CH(OMe)-$, , или $R_{101a5}-C(=O)-$, где «  » указывает точку прикрепления; и

R_{101a5} представляет собой optionally замещенный циклобутил.

57. Соединение по п. 56 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$R_{101}-CH_2-$ представляет собой optionally замещенный циклобутил, выбранный

из группы, состоящей из , ,  и , где «  » указывает точку прикрепления.

58. Соединение по любому из пп. 27-32 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{10a} представляет собой optionally замещенный C_{2-10} алкенилен- R_{101} ;

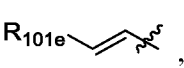
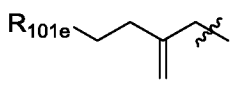
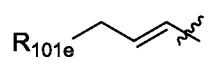
R_{101} выбран из группы, состоящей из -H, -OH, -O-алкила, $-NR_xR_{x'}$, optionally замещенного циклоалкила, optionally замещенного гетероциклоалкила, optionally замещенного арила и optionally замещенного гетероарила; где

R_x и $R_{x'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H, optionally замещенного алкила, optionally замещенного карбоциклила, optionally замещенного гетероциклоалкила, optionally замещенного арила, optionally замещенного гетероарила, optionally замещенного алкилен-циклоалкила, optionally замещенного алкилен-гетероциклоалкила, optionally замещенного алкилен-арила, optionally замещенного алкилен-гетероарила, $-C(=O)$ -алкила и $-C(=O)$ -алкилен- $N(R_{y'}) (R_{y''})$; или

R_x и $R_{x'}$ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют optionally замещенное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, optionally содержащее дополнительный гетероатом выбранный из группы, состоящей из O, S, SO, SO₂, NR_y и N- C_1-C_{10} алкила; и где

каждый R_y независимо выбран из группы, состоящей из -H и optionally замещенного C_{1-10} алкила.

59. Соединение по п. 58 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{10a} представляет собой optionally замещенный C_{2-5} алкенилен- R_{101} , выбранный из

группы, состоящей из ,  и , где

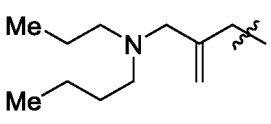
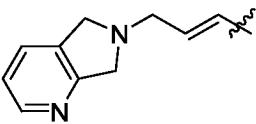
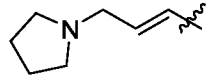
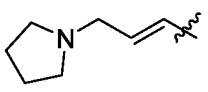
R_{101e} выбран из H, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, и $NR_xR_{x'}$, R_x и $R_{x'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного алкилен-циклоалкила, необязательно замещенного алкилен-гетероциклоалкила, необязательно замещенного алкилен-арила, необязательно замещенного алкилен-гетероарила, $-C(=O)$ -алкила и $-C(=O)$ -алкилен- $N(R_y)(R_{y'})$; или

R_x и $R_{x'}$ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом выбранный из группы, состоящей из O, S, SO, SO_2 , NR_y и N- C_1 - C_{10} алкила; и где

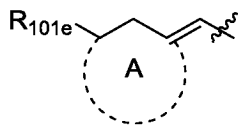
каждый R_y независимо выбран из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного C_{1-10} алкила; и

где «  » указывает точку прикрепления.

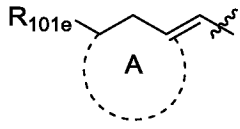
60. Соединение по п. 59 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{10a} представляет собой необязательно замещенный C_{2-5} алкилен- R_{101} , выбранный из

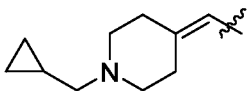
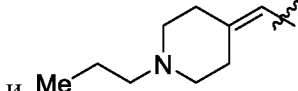
группы, состоящей из , , ,  и .

61. Соединение по п. 59 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{10a} представляет собой необязательно замещенный алкилен- R_{101} , который представляет

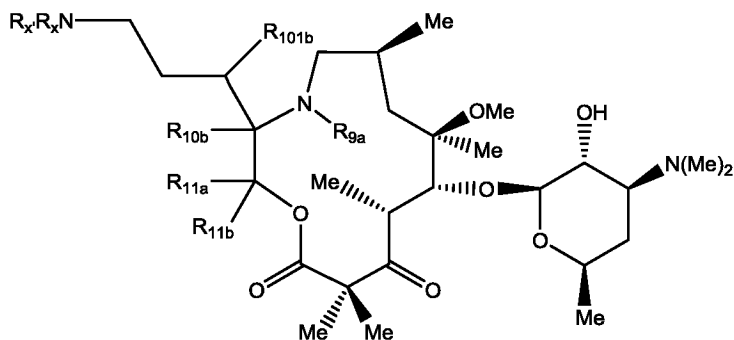
собой , где A представляет собой необязательно замещенный циклоалкил или гетероциклоалкил и R_{101e} выбран из группы, состоящей из -H, алкила и - $NR_xR_{x'}$, где R_x и $R_{x'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного алкила, и где «  » указывает точку прикрепления.

62. Соединение по п. 58 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{10a}

представляет собой необязательно замещенный алкенилен- R_{101} ,

выбранный из группы, состоящей из  и .

63. Соединение по п. 27, которое представляет собой соединение формулы III:



III

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{101b} представляет собой -H, метил или метокси;

R_{10b} представляет собой -H или алкил;

R_{11a} и R_{11b} , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из -H и метила;

R_x и $R_{x'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного алкилен-циклоалкила, необязательно замещенного алкилен-гетероциклоалкила, необязательно замещенного алкилен-арила, необязательно замещенного алкилен-гетероарила, -C(=O)-алкила и -C(=O)-алкилен- $N(R_y)_2$; или

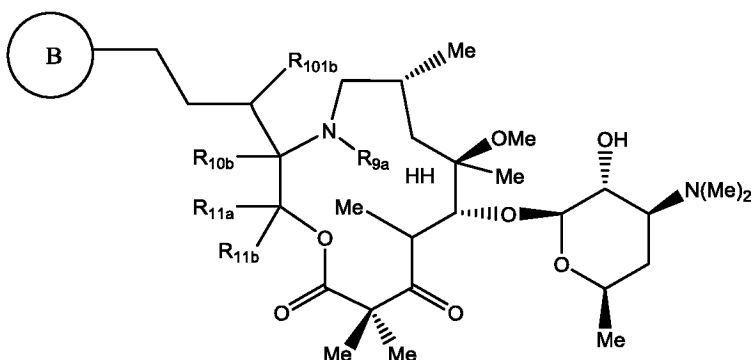
R_x и $R_{x'}$ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом выбранный из группы, состоящей из O, S, SO, SO₂, NR_y и N-C₁-C₁₀ алкила; и где

каждый R_y независимо выбран из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного C₁₋₁₀ алкила.

64. Соединение по п. 63 или его фармацевтически приемлемая соль, где $NR_xR_{x'}$ выбран из группы, состоящей из -N(Me)(Et), -N(Me)₂, -N(Me)(t-Bu), -N(Me)(iPr), -NH(Me), -NH(iPr), -N(Et)₂, -N(Me)(циклопропила), -NH(циклопропила), -N(Me)(циклобутила), -NH(циклобутила), -N(Me)(циклопентила), -NH(циклопентила), -N(Me)(циклогексила) и

NH(циклогексила).

65. Соединение по п. 27, которое представляет собой соединение формулы IV:



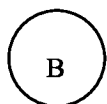
IV

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

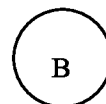
R_{101b} представляет собой -H, метил или метокси;

R_{10b} представляет собой -H или алкил;

R_{11a} и R_{11b} , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из -H и метила; и

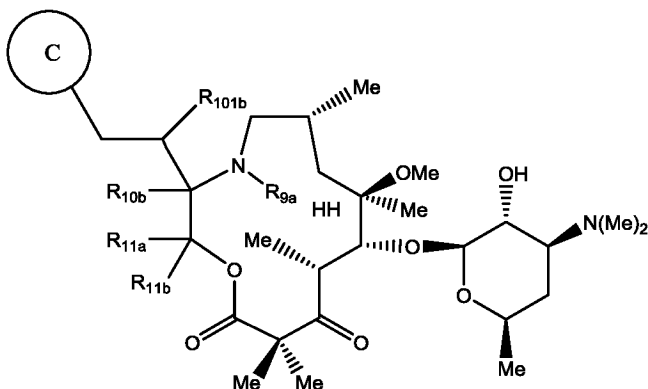


выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила.



66. Соединение по п. 65 или его фармацевтически приемлемая соль, где выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного азиридила, необязательно замещенного азетидинила, необязательно замещенного пирролидинила, необязательно замещенного пиперидинила, необязательно замещенного пиперазинила, необязательно замещенного морфолинила, необязательно замещенного пиперазинил-2-она, необязательно замещенного тетрагидроизохинолинила, необязательно замещенного индолинила и необязательно замещенного изоиндолинила.

67. Соединение по п. 27, которое представляет собой соединение формулы V:



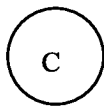
V

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

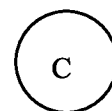
R_{101b} представляет собой -H, метил или метокси;

R_{10b} представляет собой -H или алкил;

R_{11a} и R_{11b} , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из -H и метила; и

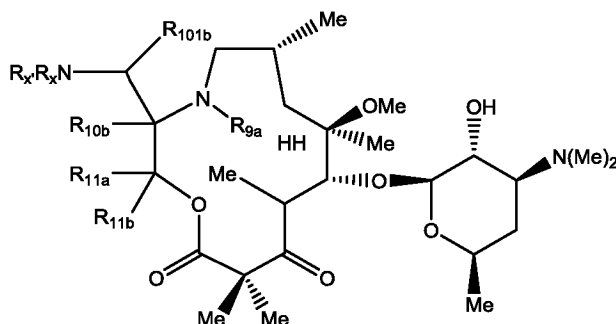


выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного гетероциклоалкила.



68. Соединение по п. 67 или его фармацевтически приемлемая соль, где представляет собой необязательно замещенный пиперидинил.

69. Соединение по п. 27, которое представляет собой соединение формулы VI:



VI

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{101b} представляет собой -H;

R_{10b} представляет собой -H или алкил;

R_{11a} и R_{11b} , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из -H и метила; и

R_x и $R_{x'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного алкилен-циклоалкила, необязательно замещенного алкилен-гетероциклоалкила, необязательно замещенного алкилен-арила, необязательно замещенного алкилен-гетероарила, -C(=O)-алкила и -C(=O)-алкилен-N(R_y)($R_{y'}$); или

R_x и $R_{x'}$ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом выбранный из группы, состоящей из O, S, SO, SO₂, NR_y и N-

C₁-C₁₀ алкила; и где

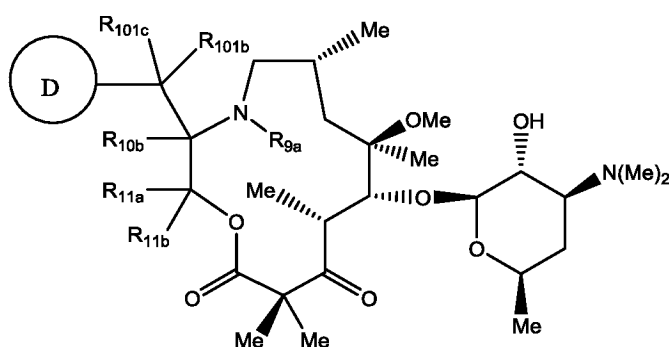
каждый R_y независимо выбран из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного C₁₋₁₀ алкила; или

один из R_x и R_{x'} представляет собой -H или алкил, а другой представляет собой R_z, где

R_z представляет собой -(C=O)-циклоалкил или -(C=O)-алкилен-NR_{z''}R_{z'''}; где R_{z''} и R_{z'''}, каждый независимо, представляют собой -H или алкил; или

R_z представляет собой -алкилен-R_{101a}, где R_{101a} представляет собой необязательно замещенный гетероарил.

70. Соединение по п. 27, которое представляет собой соединение формулы VII:



VII

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{101c} представляет собой -H;

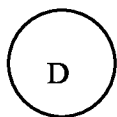
R_{101b} представляет собой -H, -OH, -OMe или -OCH₂OMe-; или

R_{101b} и R_{101c} образуют C=O-; и

R₁₀₁ выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного циклобутила, необязательно замещенного азетинила, необязательно замещенного пирролидинила, необязательно замещенного пиперидинила, необязательно замещенного пиперазинила, необязательно замещенного морфолинила и необязательно замещенного триазолила.

R_{10b} представляет собой -H или алкил;

R_{11a} и R_{11b}, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из -H и метила; и



выбран из группы, состоящей из выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного циклобутила, необязательно замещенного азетинила, необязательно замещенного пирролидинила, необязательно замещенного пиперидинила, необязательно замещенного пиперазинила, необязательно замещенного морфолинила и необязательно замещенного триазолила.

71. Соединение по любому из пп. 63-70 или его фармацевтически приемлемая соль,

где R_{9a} представляет собой -Н или C_{1-4} алкил; R_{10b} представляет собой Н или метил; и R_{11a} и R_{11b} , каждый независимо, представляют собой Н или метил.

72. Соединение по п. 71 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{9a} представляет собой -Н, метил или этил; R_{10b} представляет собой Н; и R_{11a} и R_{11b} , каждый независимо, представляют собой Н.

73. Соединение, изображенное в Таблице А, или его фармацевтически приемлемая соль.

74. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-73 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

75. Набор, содержащий соединение по любому из пп. 1-73, или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию по п. 74 и инструкции по введению субъекту, нуждающемуся в этом.

76. Способ лечения инфекционного заболевания, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп. 1-73 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 74, субъекту, нуждающемуся в этом.

77. Способ по п. 76, отличающийся тем, что инфекционное заболевание представляет собой бактериальную инфекцию.

78. Способ по п. 76, отличающийся тем, что бактериальная инфекция представляет собой инфекцию грамположительных бактерий.

79. Способ по п. 76, отличающийся тем, что бактериальная инфекция представляет собой инфекцию грамотрицательных бактерий.

80. Способ по п. 76, отличающийся тем, что бактериальная инфекция представляет собой инфекцию бактериями *Staphylococcus*, инфекцию бактериями *Acinetobacter*, инфекцию бактериями *Klebsiella*, инфекцию бактериями *Escherichia* или инфекцию бактериями *Pseudomonas*.

81. Способ по п. 76, отличающийся тем, что инфекционное заболевание представляет собой паразитарную инфекцию.

82. Соединение по любому из пп. 1-73 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция по п. 74 для субъекта, нуждающегося в этом, для применения при лечении инфекционного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом.

83. Соединение по п. 82, отличающийся тем, что инфекционное заболевание представляет собой бактериальную инфекцию.

84. Соединение по п. 82, отличающийся тем, что бактериальная инфекция

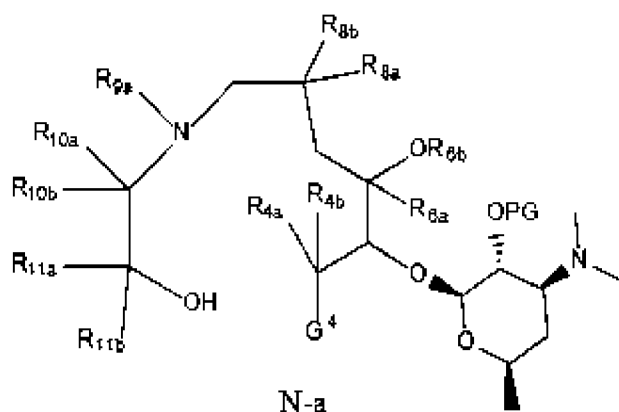
представляет собой инфекцию грамположительными бактериями.

85. Соединение по п. 82, отличающийся тем, что бактериальная инфекция представляет собой инфекцию грамотрицательными бактериями.

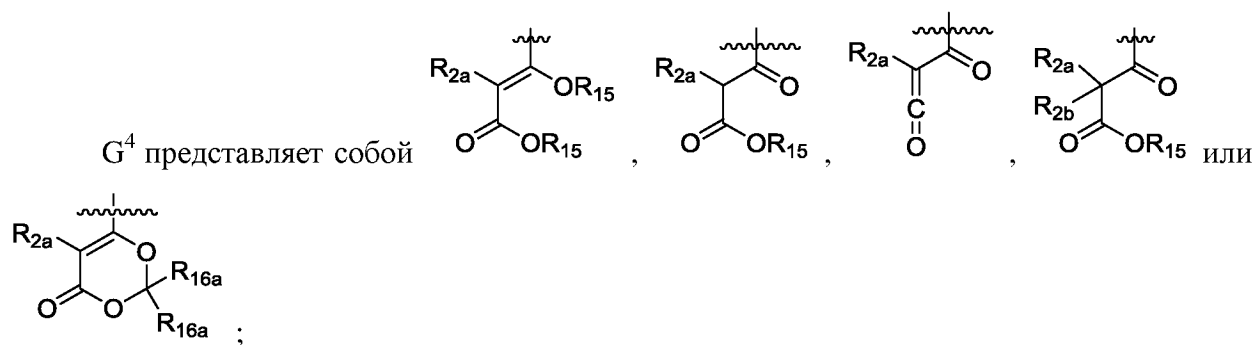
86. Соединение по п. 82, отличающееся тем, что бактериальная инфекция представляет собой инфекцию бактериями *Staphylococcus*, инфекцию бактериями *Acinetobacter*, инфекцию бактериями *Klebsiella*, инфекцию бактериями *Escherichia* или инфекцию бактериями *Pseudomonas*.

87. Соединение по п. 82, отличающееся тем, что инфекционное заболевание представляет собой паразитарную инфекцию.

88. Соединение формулы N-a:



или его соль, где R_{4a} , R_{4b} , R_5 , R_{6a} , R_{6b} , R_{8a} , R_{8b} , R_{10a} , R_{10b} , R_{11a} , и R_{11b} имеют значения, как определено в п. 1;

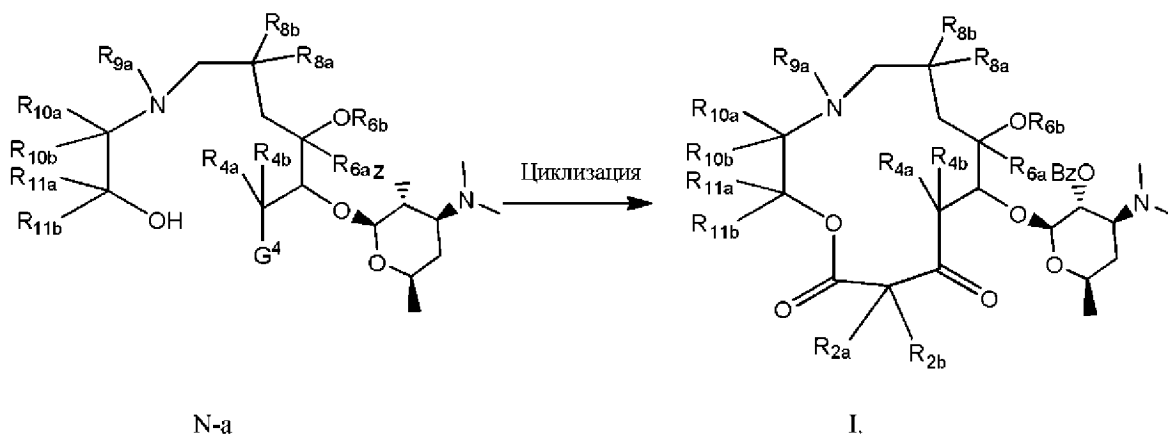


каждый случай R^{15} независимо представляет собой силил, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил, или две группы R^{15} соединены с образованием необязательно замещенного гетероциклического или гетероарильного кольца; а также

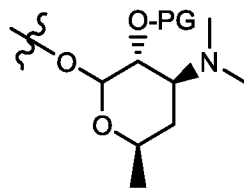
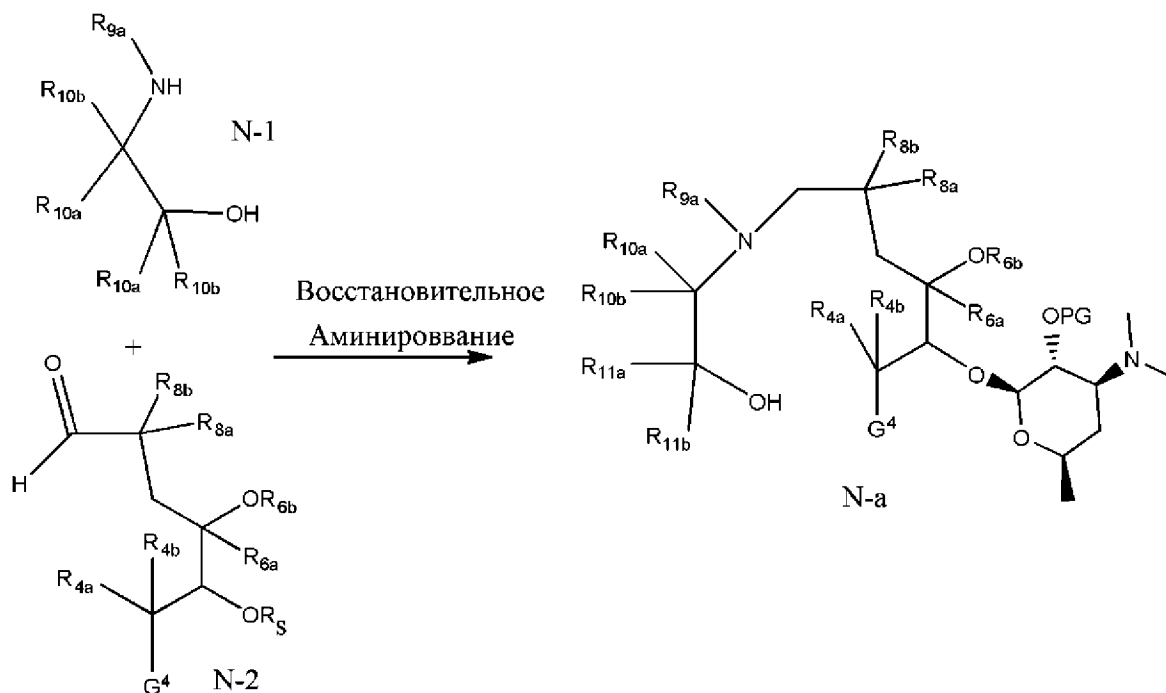
каждый случай R^{16a} независимо представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный

алкинил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил; и PG представляет собой защитную группу.

89. Способ получения соединения формулы I по п. 1, включающий циклизацию соединения формулы N-a:



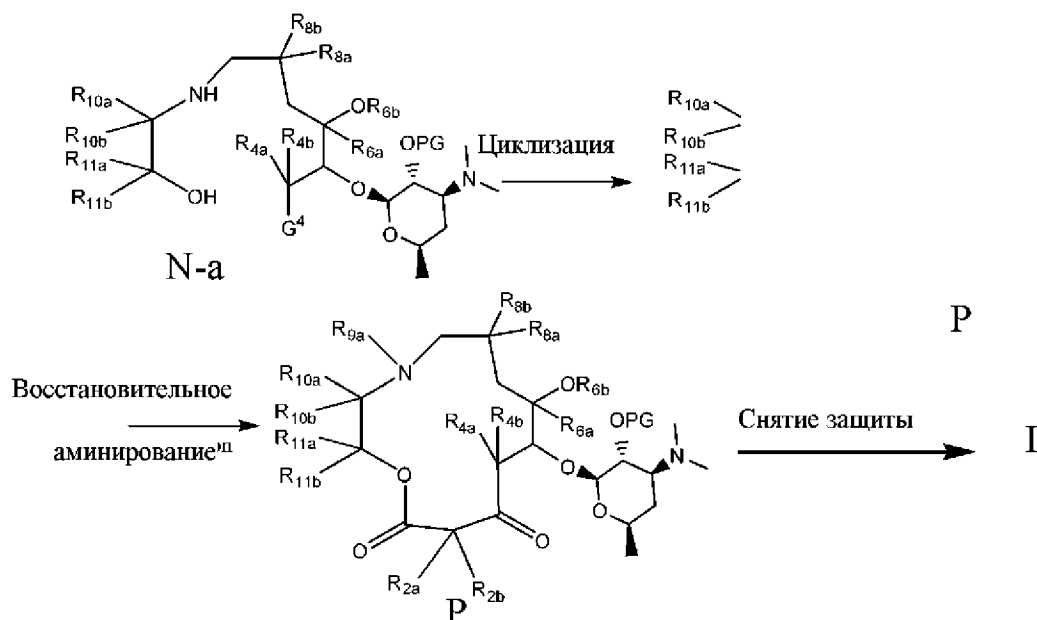
90. Способ по п. 88, дополнительно включающий стадию получения соединения формулы N-a путем объединения N-1 с N-2 в условиях восстановительного аминирования:



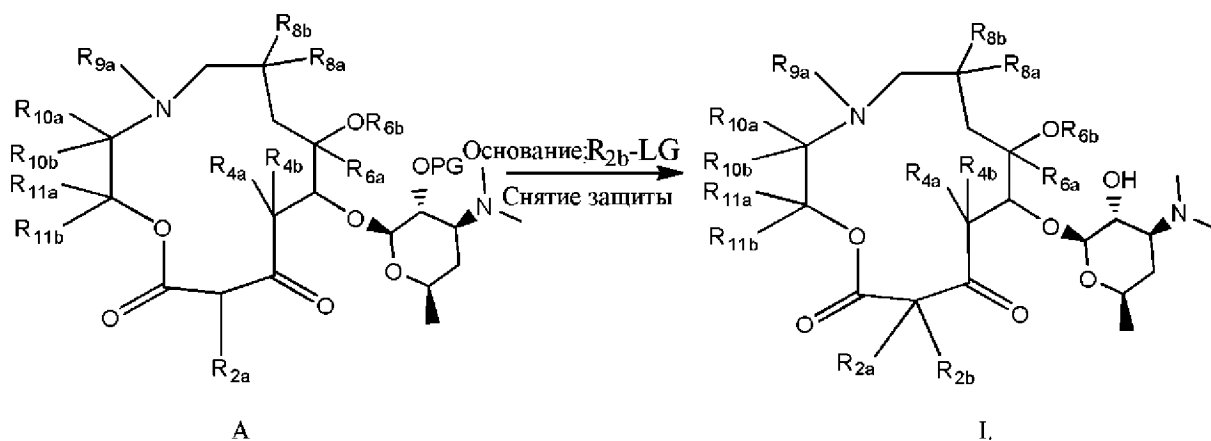
где R_s представляет собой , PG представляет собой защитную группу, а « » указывает на точку присоединения.

91. Способ получения соединения формулы I по п. 1, включающий циклизацию

соединения формулы N-a, где R_{9a} представляет собой H, с получением соединения формулы P, где R_{9a} представляет собой H; с последующим восстановительным аминированием и снятием защиты с получением соединения формулы I, где R_{9a} представляет собой C_{1-10} алкил, гидроксиалкил или алкоксиалкил



92. Способ получения соединения формулы I по п. 1, включающий алкилирование соединения формулы A с помощью R_{2b} -LG в присутствии основания, где LG представляет собой уходящую группу, с получением после снятия защиты соединения формулы I.



По доверенности