

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202191410** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.06.17

(22) Дата подачи заявки
2019.11.18

(51) Int. Cl. **C07H 17/08** (2006.01)
C07H 15/18 (2006.01)
C07H 15/26 (2006.01)
C07H 1/00 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

**(54) C₁₀-ЦИКЛИЧЕСКИЕ ЗАМЕЩЕННЫЕ 13-ЧЛЕННЫЕ МАКРОЛИДЫ И ИХ
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ**

(31) **62/769,413**

(32) **2018.11.19**

(33) **US**

(86) **PCT/US2019/062045**

(87) **WO 2020/106636 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, Гонди Виджая,
Хоган Филип, Джуэтт Иван, Лахири
Сушмита Д., Лоуренс Джонатан Ф.,
Ли Сибэнь, Ши Шухао, Ван Вэньин,
Итикава Йоситака, Майерс Эндрю
Дж., Чжан Цзыян, Карлсен Петер
Нильс, Рахман Мд. Атаур (US)

(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, в частности заболеваний, вызванных грамотрицательными бактериями, с применением описанных макролидов.

202191410

A1

A1

202191410

**C₁₀-ЦИКЛИЧЕСКИЕ ЗАМЕЩЕННЫЕ 13-ЧЛЕННЫЕ МАКРОЛИДЫ И ИХ
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ**

Перекрестная ссылка на родственные заявки

[0001] Данная заявка заявляет преимущество даты подачи согласно 35 USC. § 119 (е) предварительной заявки США № 62/769413, 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 99000 человек умирают в США от инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, 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, путем 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.* (1978) 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

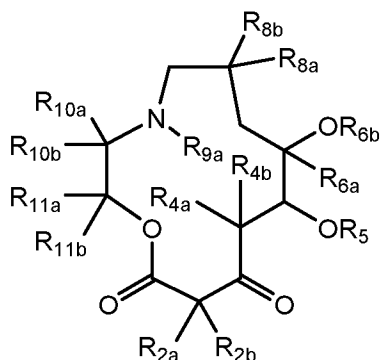
условиях, особенно к метилированию рибосом и точечным мутациям РНК.

[0005] Соответственно, открытие и разработка новых антибиотиков, эффективных против устойчивых к лекарствам бактерий, особенно граммотрицательных 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. Раскрытые соединения представляют собой новые антибиотики с неожиданно сильной антимикробной активностью.

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



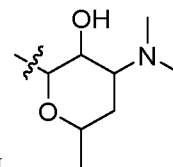
I

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 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, где 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;

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, кислородо-защитной группы, и
, где « ~~~ » указывает на точку присоединения;

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

R_{6b} представляет собой -H, необязательно замещенный C_{1-10} алкил, необязательно замещенный C_{1-10} гидроксильный алкил и необязательно замещенный аллил;

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, $-CO_2$ -алкиленарила, $-C(=O)$ -алкила и необязательно замещенного C_{1-10} алкила;

один из R_{10a} и R_{10b} выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного C_{1-10} алкила, $-CO_2H$ и $-CO_2$ -алкила; и

другой из R_{10a} и R_{10b} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила, содержащего по меньшей мере одну двойную связь, необязательно замещенного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила; и

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

[0008] Раскрытые соединения обладают антимикробной активностью и могут использоваться для лечения и/или предотвращения инфекционных заболеваний. В данном документе представлены 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.

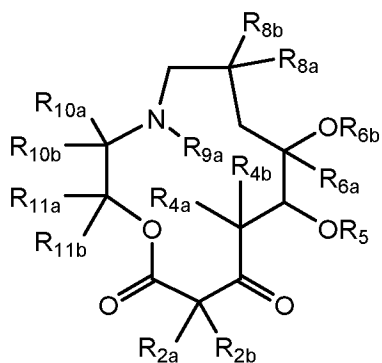
[0009] В данном документе также представлены способы получения соединений. В данном раскрытии также представлены промежуточные соединения для получения описанных в данном документе соединений.

[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 азакетолиты обладают неожиданной и сильной активностью против различных микроорганизмов, включая грамотрицательные бактерии. Также раскрыты способы получения соединений, фармацевтические композиции, содержащие соединения, и способы применения соединений (*например*, лечение инфекционного заболевания).

[0012] В некоторых вариантах реализации представлены соединения формулы I:



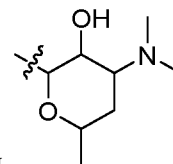
I

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 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, где 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;

каждый из R_{4a} и R_{4b} независимо выбран из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного C_{2-10} алкила;



R_5 выбран из группы, состоящей из -H, кислородо-защитной группы, и
, где « ~~~ » указывает на точку присоединения;

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

R_{6b} представляет собой -H, необязательно замещенный C_{1-10} алкил, необязательно замещенный C_{1-10} гидроксиалкил и необязательно замещенный аллил;

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, $-CO_2$ -алкиленарила, $-C(=O)$ -алкила и необязательно замещенного C_{1-10} алкила;

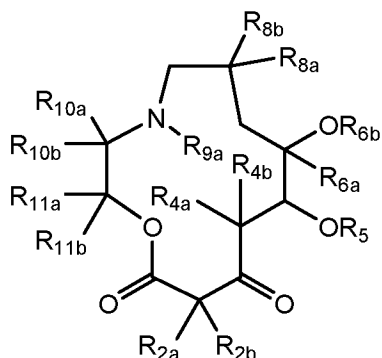
один из R_{10a} и R_{10b} выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного C_{1-10} алкила, $-CO_2H$ и $-CO_2$ -алкила; а

другой из R_{10a} и R_{10b} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила, содержащего по меньшей мере одну двойную связь, необязательно замещенного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно

замещенного гетероарила; и

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

[0013] В некоторых вариантах реализации представлены соединения формулы I:



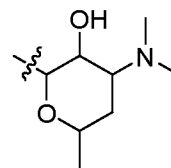
I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

один из R_{2a} и R_{2b} выбран из группы, состоящей из Н, 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 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, где 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;

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



R_5 выбран из группы, состоящей из -Н, кислородозащитной группы, и
, где « ~ » указывает на точку присоединения;

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

R_{6b} представляет собой -Н, необязательно замещенный C_{1-10} алкил, необязательно замещенный C_{1-10} гидроксисалкил и необязательно замещенный аллил;

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

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

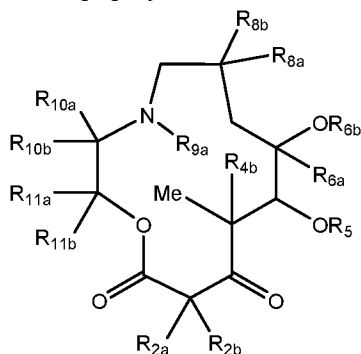
один из R_{10a} и R_{10b} выбран из группы, состоящей из -Н, необязательно замещенного C_{1-10} алкила, $-CO_2H$ и $-CO_2$ -алкила; а

другой из R_{10a} и R_{10b} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного

насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила, содержащего по меньшей мере одну двойную связь, необязательно замещенного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила; и

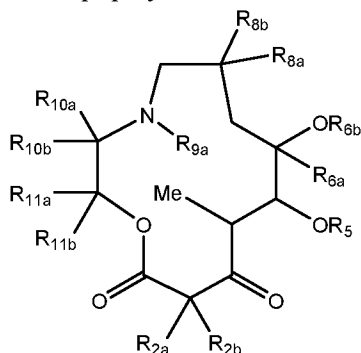
R_{11a} и R_{11b} каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного C_{1-10} алкила.

[0014] Один вариант реализации соединения формулы I представляет собой соединение формулы IA:



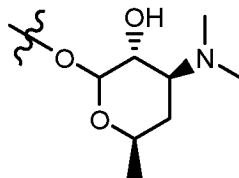
IA.

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



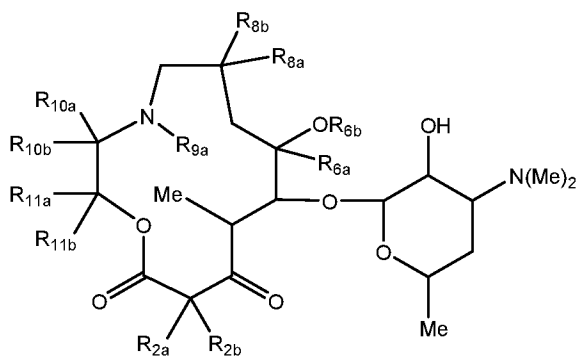
IB.

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



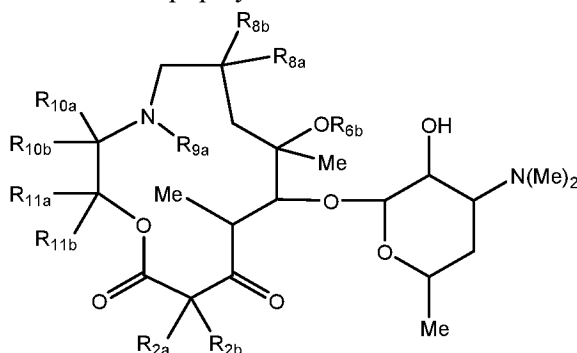
R_5 представляет собой

[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:

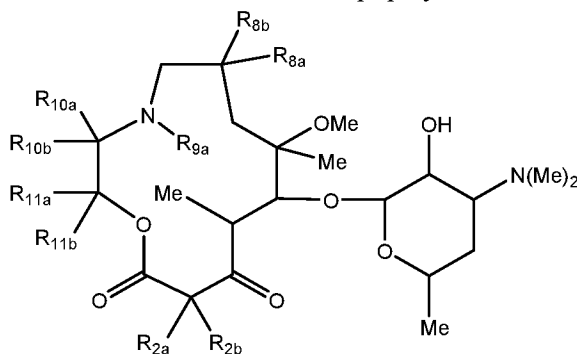


ID.

[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.

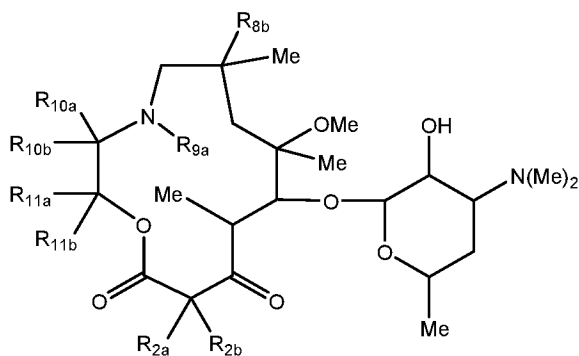
[0020] В другом варианте реализации соединения формулы I, IA, IB, IC и ID, R_{6b} выбран из группы, состоящей из: метила, гидроксиметила, гидроксипропила, гидроксипентила, гидроксигексила, -CH₂CH(OH)CH₂OH и аллила.

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



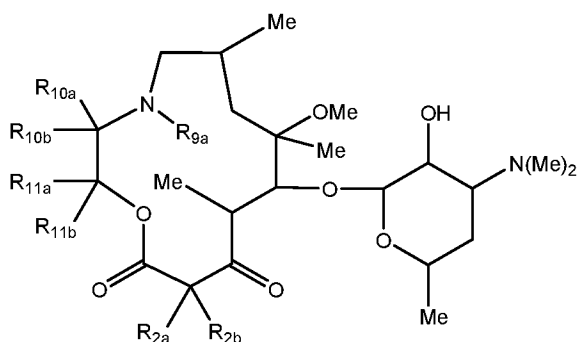
IE.

[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 и 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 и 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 и IG R_{11a} и R_{11b} представляют собой -H.

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

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

[0031] В другом варианте реализации соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF и 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 и

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.

[0033] В другом варианте реализации соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF и IG оба R_{2a} и R_{2b} представляют собой необязательно замещенный C_{1-10} алкил.

[0034] В другом варианте реализации соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF и IG один из R_{2a} и R_{2b} представляет собой метил.

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

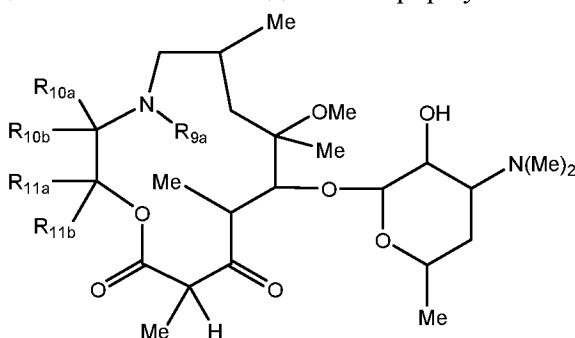
[0036] В другом варианте реализации соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF и IG оба R_{2a} и R_{2b} представляют собой метил.

[0037] В другом варианте реализации соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF и IG один из R_{2a} и R_{2b} представляет собой метил, а другой представляет собой галоген. В дополнительном варианте реализации галоген выбран из группы, состоящей из F и Cl.

[0038] В другом варианте реализации соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF и IG один из R_{2a} и R_{2b} представляет собой метил, а другой представляет собой необязательно замещенный C_{1-10} алкил.

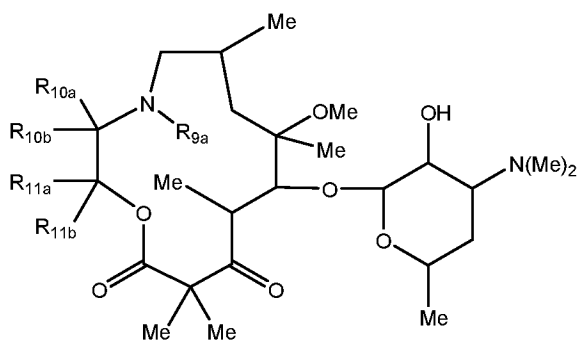
[0039] В другом варианте реализации соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF и IG один из R_{2a} и R_{2b} представляет собой метил, а другой выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_{1-10} алкила, необязательно замещенного C_{1-10} алкокси и необязательно замещенного C_{1-10} алкенила, где 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.

[0040] Другой вариант реализации соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF или IG представляет собой соединение формулы IG-1.



IG-1.

[0041] Другой вариант реализации соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF и IG представляет собой соединение формулы IИ:



И

[0042] В другом варианте реализации соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IG-1 или ИИ 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.

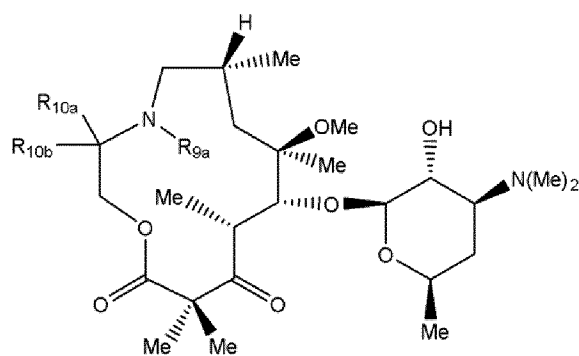
[0043] В другом варианте реализации соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IG-1 или ИИ один из R_{10a} и R_{10b} представляет собой H или необязательно замещенный C_{1-10} алкил.

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

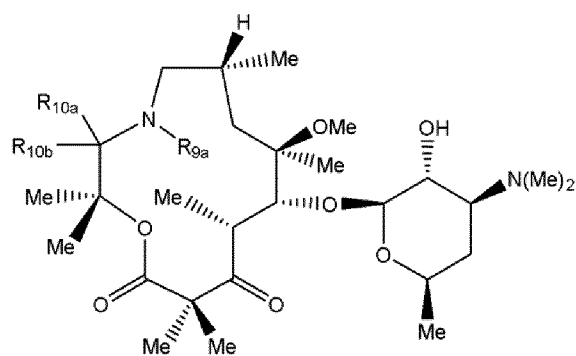
[0045] В другом варианте реализации соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IG-1 или ИИ один из R_{10a} и R_{10b} представляет собой необязательно замещенный C_{1-10} алкил.

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

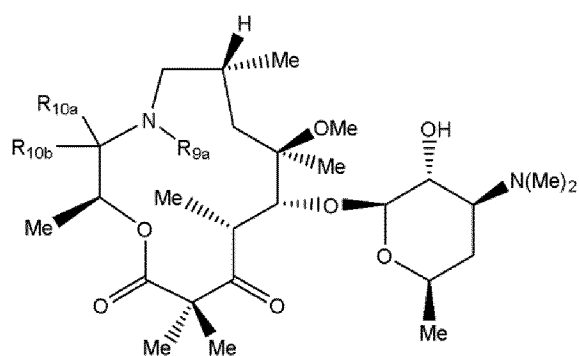
[0047] Другой вариант реализации соединения формулы I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG и ИИ представляет собой соединение формулы IIA, IIB, IIC или IID:



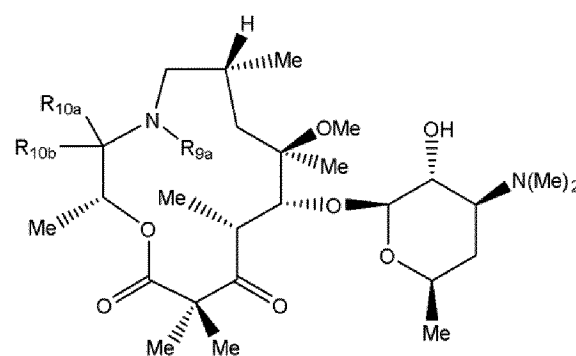
II A;



II B;



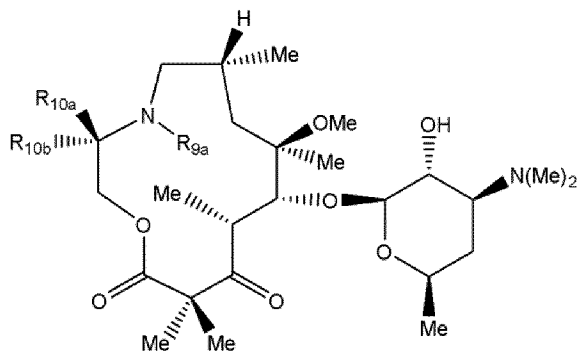
II C;



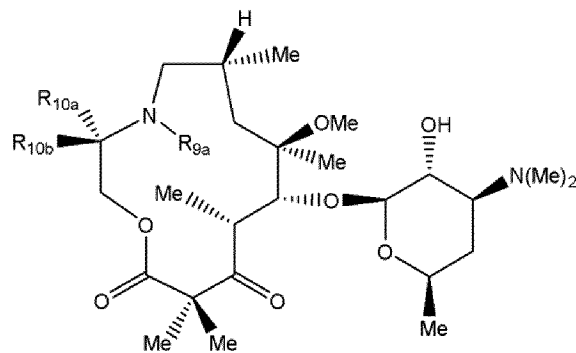
II D.

[0048] В одном варианте реализации соединения формулы II A, II B, II C и II D, R_{9a} представляет собой -H, метил, этил, пропил, изопропил, бутил или изобутил. В другом варианте реализации соединения формулы II A, II B, II C и II D, R_{9a} представляет собой -H или метил.

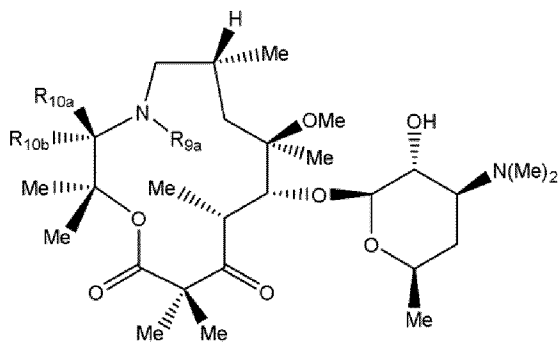
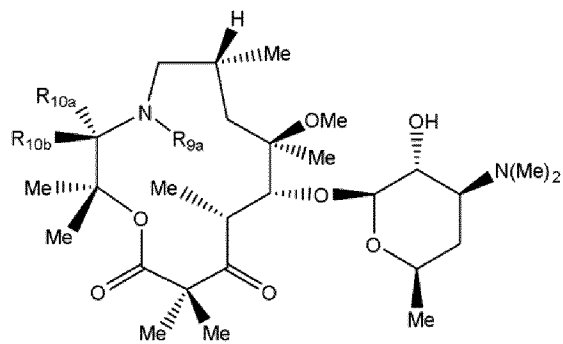
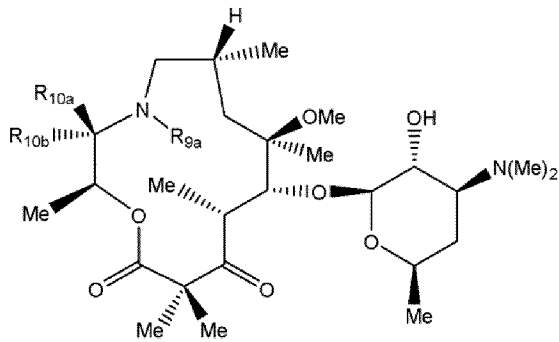
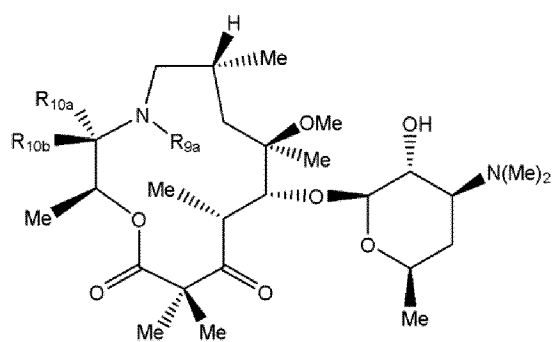
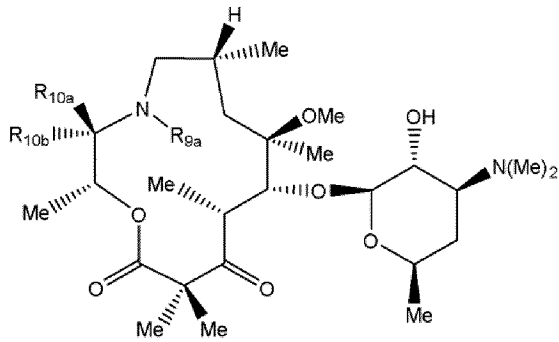
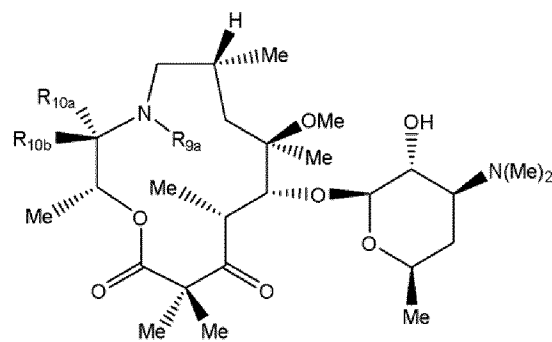
[0049] Другой вариант реализации соединения формулы II A, II B, II C и II D представляет собой соединение формулы II A-1, II A-2, II B-1, II B-2, II C-1, II C-2, II D-1 или II D-2:



II A-1;

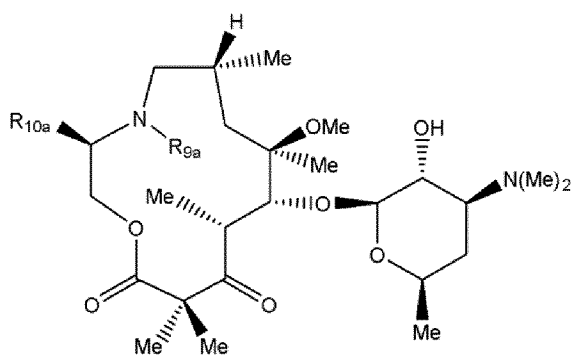
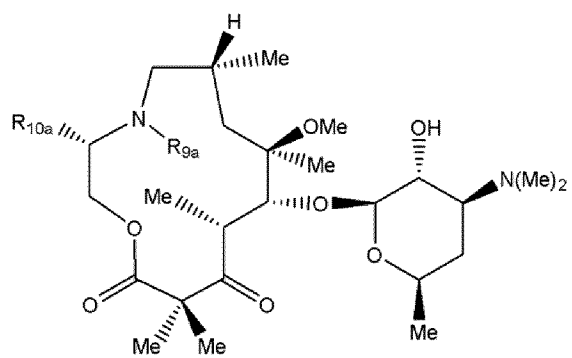
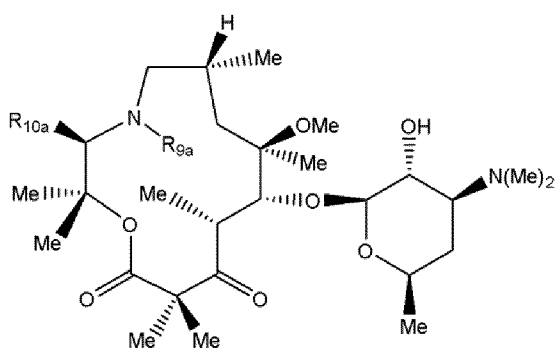
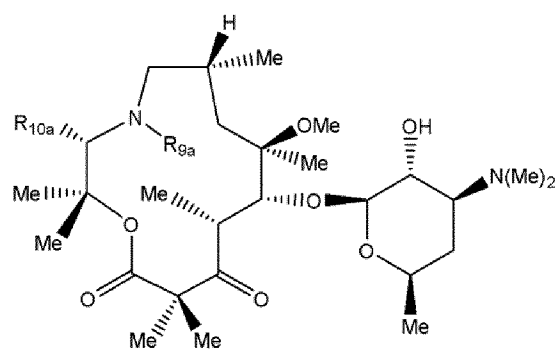
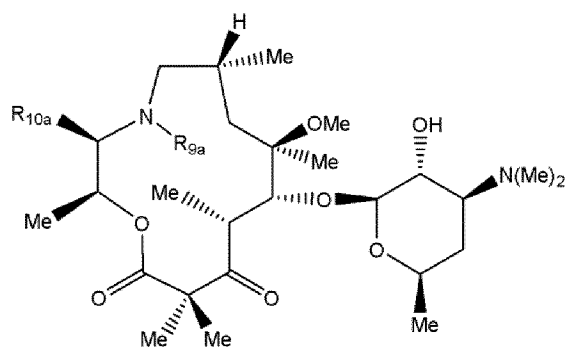
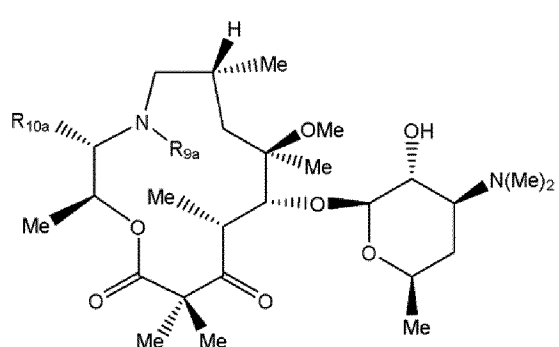
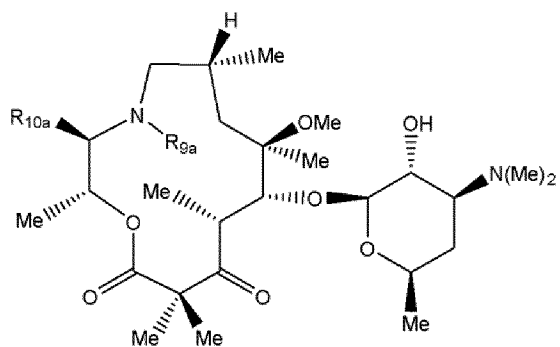
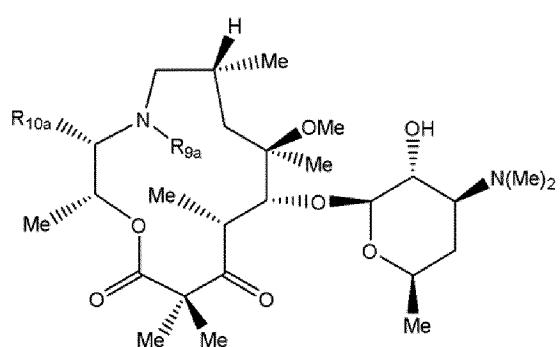


II A-2;

**IIБ-1;****IIБ-2;****IIС-1;****IIС-2;****IID-1;****IID-2.**

[0050] В одном 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, 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.

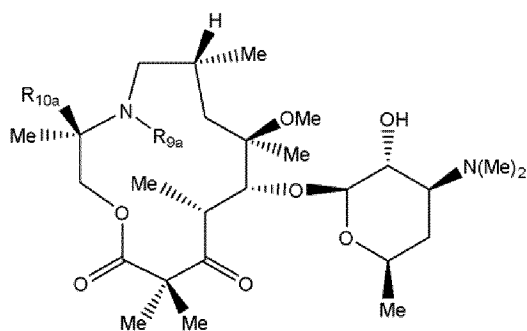
[0051] Другой вариант реализации соединения формулы IIА, IIВ, IIС и IID представляет собой соединение формулы IIА-1а, IIА-2а, IIВ-1а, IIВ-2а, IIС-1а, IIС-2а, IID-1а или IID-2а:

**IIА-1а;****IIА-2а;****IIВ-1а;****IIВ-2а;****IIС-1а;****IIС-2а;****IIД-1а;****IIД-2а;**

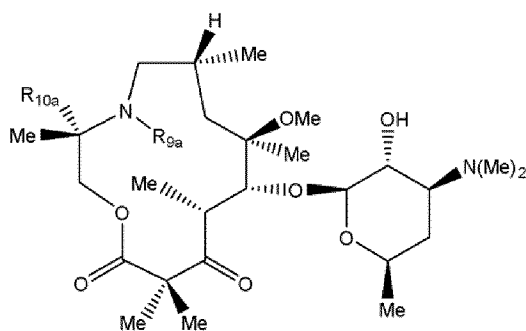
где R_{10a} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила.

[0052] В одном варианте реализации соединения формулы ПА-1а, ПА-2а, ПВ-1а, ПВ-2а, ПС-1а, ПС-2а, ПД-1а или ПД-2а, R_{9a} представляет собой -H, метил, этил, пропил, изопропил, бутил или изобутил. В другом варианте реализации соединения формулы ПА-1а, ПА-2а, ПВ-1а, ПВ-2а, ПС-1а, ПС-2а, ПД-1а или ПД-2а, R_{9a} представляет собой -H или метил.

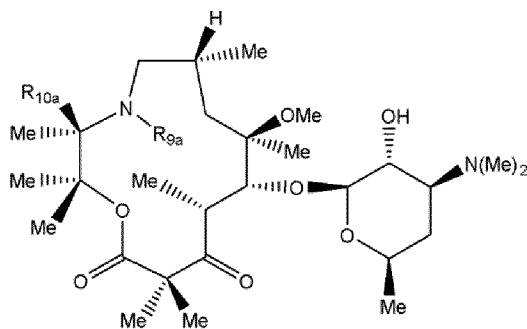
[0053] Другой вариант реализации соединения формулы ПА, ПВ, ПС и ПД представляет собой соединение формулы ПА-1b, ПА-2b, ПВ-1b, ПВ-2b, ПС-1b, ПС-2b, ПД-1b или ПД-2b:



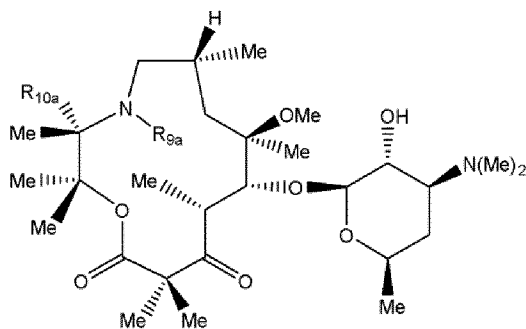
IIA-1b;



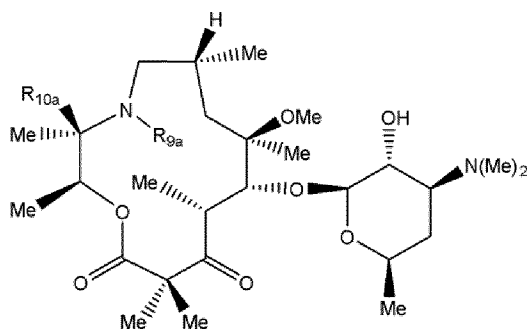
IA-2b;



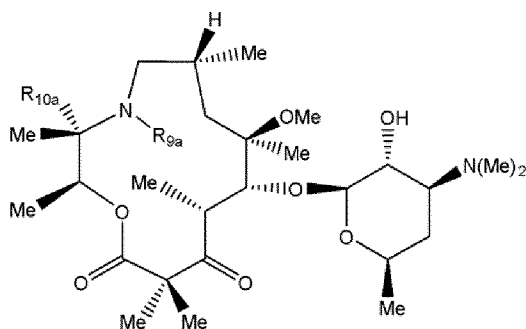
IIB-1b;



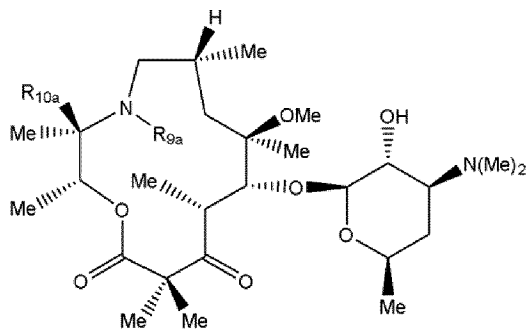
IIB-2b;



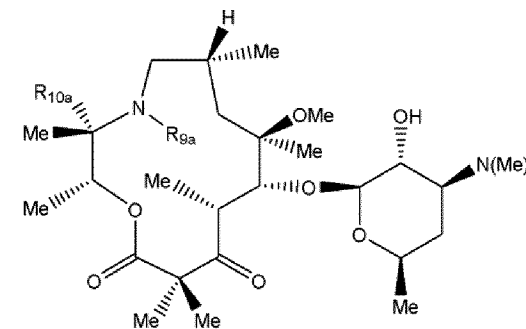
IIC-1b;



IIC-2b;



IID-1b;



IID-2b;

где R_{10a} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила, необязательно замещенного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила.

[0054] В одном из вариантов реализации соединения формулы IIA-1b, IIA-2b, IIB-1b, IIB-2b, IIC-1b, IIC-2b, IID-1b или IID-2b, R_{9a} представляет собой -H, метил, этил, пропил, изопропил, бутил или изобутил. В другом варианте соединения формулы IIA-1b, IIA-2b,

ПВ-1b, ПВ-2b, ПС-1b, ПС-2b, IID-1b или IID-2b, R_{9a} представляет собой -H или метил.

[0055] В другом варианте реализации формул I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, PA, PB, PC, PD, PA-1, PA-2, PB-1, PB-2, PC-1, PC-2, PD-1 и PD-2:

один из R_{10a} и R_{10b} выбран из группы, состоящей из H и необязательно замещенного C_{1-10} алкила, $-CO_2H$ и $-CO_2$ -алкила; а

другой из R_{10a} и R_{10b} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила, необязательно замещенного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклоалкила, насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила.

[0056] В другом варианте реализации формул I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, PA, PB, PC, PD, PA-1, PA-2, PB-1, PB-2, PC-1, PC-2, PD-1, PD-2, PA-1a, PA-2a, PB-1a, PB-2a, PC-1a, PC-2a, PD-1a или PD-2a, PA-1b, PA-2b, PB-1b, PB-2b, PC-1b, PC-2b, PD-1b и PD-2b:

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

R_{101} выбран из группы, состоящей из H, галогена, $-B(OH)_2$, $-B(O-алкила)_2$, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила.

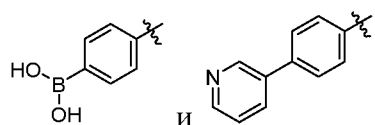
[0057] В другом варианте реализации формул I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, PA, PB, PC, PD, PA-1, PA-2, PB-1, PB-2, PC-1, PC-2, PD-1, PD-2, PA-1a, PA-2a, PB-1a, PB-2a, PC-1a, PC-2a, PD-1a или PD-2a, PA-1b, PA-2b, PB-1b, PB-2b, PC-1b, PC-2b, PD-1b и PD-2b:

R_{10a} представляет собой -фенил- R_{101a} ; и

R_{101a} выбран из группы, состоящей из -H, галогена, $-B(OH)_2$, $-B(O-алкила)_2$, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенного гетероарила.

[0058] В другом варианте реализации формул I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, PA, PB, PC, PD, PA-1, PA-2, PB-1, PB-2, PC-1, PC-2, PD-1, PD-2, PA-1a, PA-2a, PB-1a, PB-2a, PC-1a, PC-2a, PD-1a или PD-2a, PA-1b, PA-2b, PB-1b, PB-2b, PC-1b, PC-2b, PD-1b и PD-2b:

R_{10a} выбран из группы, состоящей из фенила, бромфенила, аминфенила,



, где « ~ » указывает на точку присоединения.

[0059] В другом варианте реализации формул I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, PA, PB, PC, PD, PA-1, PA-2, PB-1, PB-2, PC-1, PC-2, PD-1, PD-2, PA-1a, PA-2a, PB-1a, PB-2a, PC-1a, PC-2a, PD-1a или PD-2a, PA-1b, PA-2b, PB-1b, PB-2b, PC-1b, PC-2b, PD-1b и PD-2b:

R_{10a} представляет собой необязательно замещенный -гетероарил- R_{101b} ;

R_{101b} выбран из группы, состоящей из -H, галогена, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила.

[0060] В другом варианте реализации формул I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, PA, PB, PC, PD, PA-1, PA-2, PB-1, PB-2, PC-1, PC-2, PD-1, PD-2, PA-1a, PA-2a, PB-1a, PB-2a, PC-1a, PC-2a, PD-1a или PD-2a, PA-1b, PA-2b, PB-1b, PB-2b, PC-1b, PC-2b, PD-1b и PD-2b:

R_{10a} представляет собой пиридил.

[0061] В другом варианте реализации формул I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, PA, PB, PC,

IID, IIA-1, IIA-2, IIB-1, IIB-2, IIC-1, IIC-2, IID-1, IID-2, IIA-1a, IIA-2a, IIB-1a, IIB-2a, IIC-1a, IIC-2a, IID-1a или IID-2a, IIA-1b, IIA-2b, IIB-1b, IIB-2b, IIC-1b, IIC-2b, IID-1b и IID-2b:

R_{10a} представляет собой необязательно замещенный пиридил- R_{101b} , где R_{101b} представляет собой -H.

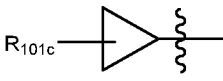
[0062] В другом варианте реализации формул I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IIA, IIB, IIC, IID, IIA-1, IIA-2, IIB-1, IIB-2, IIC-1, IIC-2, IID-1, IID-2, IIA-1a, IIA-2a, IIB-1a, IIB-2a, IIC-1a, IIC-2a, IID-1a или IID-2a, IIA-1b, IIA-2b, IIB-1b, IIB-2b, IIC-1b, IIC-2b, IID-1b и IID-2b:

R_{10a} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила, выбранного из группы, состоящей из необязательно замещенного циклопропила, необязательно замещенного циклобутила, необязательно замещенного насыщенного или частично ненасыщенного цикlopентила, необязательно замещенного насыщенного или частично ненасыщенного циклогексила и необязательно замещенного насыщенного или частично ненасыщенного циклогептила.

[0063] В другом варианте реализации формул I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IIA, IIB, IIC, IID, IIA-1, IIA-2, IIB-1, IIB-2, IIC-1, IIC-2, IID-1, IID-2, IIA-1a, IIA-2a, IIB-1a, IIB-2a, IIC-1a, IIC-2a, IID-1a или IID-2a, IIA-1b, IIA-2b, IIB-1b, IIB-2b, IIC-1b, IIC-2b, IID-1b и IID-2b:

R_{10a} представляет собой необязательно замещенный циклопропил.

[0064] В другом варианте реализации формул I, IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IIA, IIB, IIC, IID, IIA-1, IIA-2, IIB-1, IIB-2, IIC-1, IIC-2, IID-1, IID-2, IIA-1a, IIA-2a, IIB-1a, IIB-2a, IIC-1a, IIC-2a, IID-1a или IID-2a, IIA-1b, IIA-2b, IIB-1b, IIB-2b, IIC-1b, IIC-2b, IID-1b и IID-2b:

R_{10a} представляет собой R_{101c} , где «  » указывает на точку присоединения;

R_{101c} выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -OH, алкокси, $-NR_xR_{x'}$ и алкилен- $R_{101c'}$, где $R_{101c'}$ выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -OH, алкокси и $NR_xR_{x'}$, где:

в каждом случае R_x и $R_{x'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, $-C(=O)$ -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, NH, и N-C₁-C₁₀ алкила; и где

$R_{y'}$ и $R_{y''}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного C₁₋₁₀ алкила; или

$R_{y'}$ и $R_{y''}$ 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, NH, и N-C₁-C₁₀ алкила.

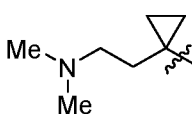
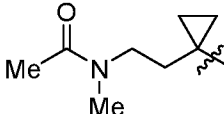
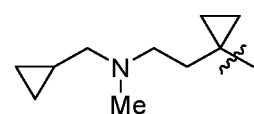
[0065] В другом варианте реализации:

R_{10a} представляет собой R_{101c} , где «  » указывает на точку присоединения;

R_{101c} представляет собой -алкилен- $R_{101c'}$, где $R_{101c'}$ выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -OH, алкокси и $-NR_xR_{x'}$, где: в каждом случае R_x и $R_{x'}$ каждый независимо

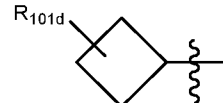
выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, -C(=O)-алкила и -C(O) -алкилен-N(R_{y'})(R_{y''}); или

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, NH и N-C₁-C₁₀ алкила; и где R_{y'} и R_{y''} каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного C₁₋₁₀ алкила; или R_{y'} и R_{y''} 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, NH и C₁-C₁₀ алкила.

[0066] В другом варианте реализации R_{101c}  выбран из группы, состоящей из ,  и , где « ~~~ » указывает на точку присоединения.

[0067] В другом варианте реализации R_{10a} представляет собой необязательно замещенный циклобутил.

[0068] В другом варианте реализации:

R_{10a} представляет собой , где « ~~~ » указывает на точку присоединения;

R_{101d} выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -OH, алкокси, -NR_xR_{x'} и -алкилен-R_{101d'}, где R_{101d'} выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -OH, алкокси и -NR_xR_{x'}, где:

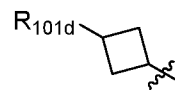
в каждом случае R_x и R_{x'} каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, -C(=O) -алкила и -C(=O)-алкилен-N(R_{y'})(R_{y''}); или

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, NH и N-C₁-C₁₀ алкила; и где

R_{y'} и R_{y''}, каждый независимо, выбран из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного C₁₋₁₀ алкила; или

R_{y'} и R_{y''}, 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, NH и N-C₁-C₁₀ алкила.

[0069] В другом варианте реализации:

R_{10a} представляет собой , где « ~~~ » указывает на точку присоединения.

[0070] В другом варианте реализации R_{101d} выбран из группы, состоящей из $-NR_xR_{x'}$ и алкилен- $R_{101d'}$, где $R_{101d'}$ выбран из группы, состоящей из $-H$, галогена, $-OH$, алкокси и $-NR_xR_{x'}$, где:

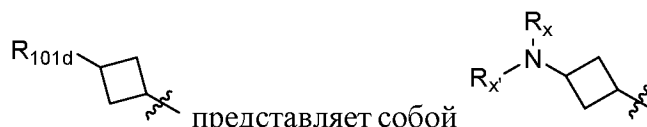
в каждом случае R_x и $R_{x'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из $-H$, необязательно замещенного алкила, $-C(=O)$ -алкила и $-C(=O)$ -алкилен- $N(R_y)(R_{y'})$; или

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 , SO_2 , NH и $N-C_1-C_{10}$ алкила; и где

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

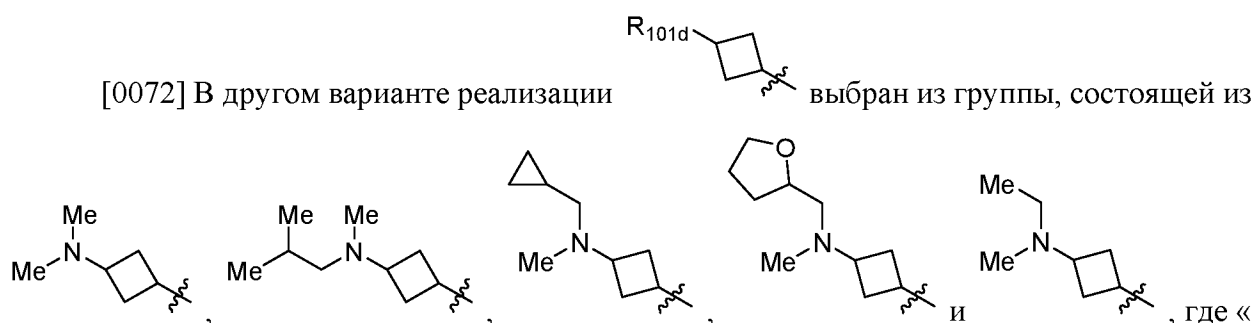
R_y и $R_{y'}$ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O , S , SO , SO_2 , NH и $N-C_1-C_{10}$ алкила.

[0071] В одном варианте реализации



, где один из R_x и $R_{x'}$ представляет собой H или метил, а другой из R_x и $R_{x'}$ представляет собой H , метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, $-CH_2$ -циклопропил, где « $\sim$ » указывает на точку присоединения.

[0072] В другом варианте реализации



« $\sim$ » указывает на точку присоединения.

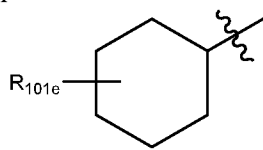
[0073] В другом варианте реализации:

R_{10a} представляет собой необязательно замещенный насыщенный или частично ненасыщенный циклопентил.

[0074] В другом варианте реализации:

R_{10a} представляет собой необязательно замещенный насыщенный или частично ненасыщенный циклогексил

[0075] В другом варианте реализации:



R_{10a} представляет собой , где « $\sim$ » указывает на точку присоединения;

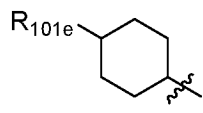
R_{101e} выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -ОН, алкокси, $-NR_xR_{x'}$, галогена, -ОН, алкокси, $-NR_xR_{x'}$, -алкилен- $R_{101e'}$, где $R_{101e'}$ выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -ОН, алкокси и $-NR_xR_{x'}$, где:

в каждом случае R_x и $R_{x'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, $-C(=O)$ -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, NH и N-C₁-C₁₀ алкила; и где

R_y и $R_{y'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного C₁₋₁₀ алкила; или

R_y и $R_{y'}$ 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, NH и N-C₁-C₁₀ алкила.

[0076] В другом варианте реализации R_{10a} представляет собой , где «
~» указывает на точку присоединения; и где:

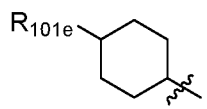
R_{101e} выбран из группы, состоящей из -H, $-NR_xR_{x'}$ и алкилен- $R_{101e'}$, где $R_{101e'}$ выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -ОН, алкокси, $-NR_xR_{x'}$, циклоалкила и гетероциклоалкила, где:

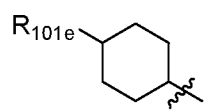
в каждом случае R_x и $R_{x'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, $-C(=O)$ -алкила и $-C(=O)$ -алкилен- $N(R_y)(R_{y'})$; или

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

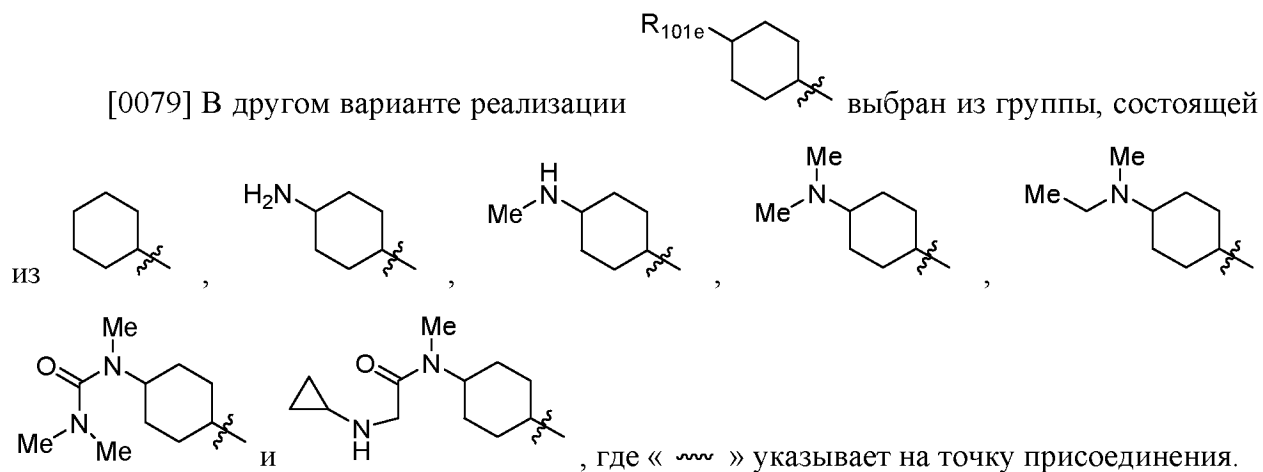
R_y и $R_{y'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного C₁₋₁₀ алкила; или

R_y и $R_{y'}$ 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, NH и N-C₁-C₁₀ алкила.

[0077] В одном варианте реализации , R_{101e} представляет собой H или метил.

[0078] В одном варианте реализации , R_{101e} 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 $-C(=O)$ -алкилен- $N(R_y)(R_{y'})$, где R_y и $R_{y'}$ каждый независимо представляет собой H или необязательно замещенный C₁₋₁₀ алкил. В другом варианте

реализации 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 $R_{y''}$ представляют собой каждый независимо H или метил. В другом варианте реализации 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.



[0080] В другом варианте реализации:

R_{10a} представляет собой необязательно замещенный насыщенный или частично ненасыщенный циклогептил.

[0081] В другом варианте реализации:

R_{10a} представляет собой необязательно замещенный гетероциклоалкил, выбранный из группы, состоящей из необязательно замещенного азиридила, необязательно замещенного насыщенного или частично ненасыщенного пирролидинила и необязательно замещенного насыщенного или частично ненасыщенного пиперидинила.

[0082] В другом варианте реализации:

R_{10a} представляет собой необязательно замещенный азиридинил.

[0083] В другом варианте реализации:

R_{10a} представляет собой необязательно замещенный азетидинил.

[0084] В другом варианте реализации:

R_{10a} представляет собой азетидинил, необязательно замещенный R_{101f} , где точка присоединения представляет собой азетидинил;

R_{101f} выбран из группы, состоящей из -H, галогена, необязательно замещенного алкила, -OH, -CO₂H, -CO₂-алкила, алкокси, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, $NR_xR_{x'}$, $-C(=O)$ -алкила, $-C(=O)$ -необязательно замещенного гетероциклоалкила, алкенила, $-C(=O)$ -необязательно замещенного алкилен- R_{101f} , -алкилен- $C(=O)$ - R_{101f} и -алкилен- R_{101f} , где R_{101f} выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -OH, алкокси, -CO₂H, CO₂-необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного

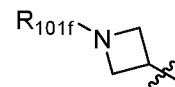
гетероарила и $-NR_xR_{x'}$, где:

R_x и $R_{x'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, $-C(=O)$ -алкила и $-C(=O)$ -алкилен- $N(R_y)_2$; или

R_x и $R_{x'}$ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 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; или

каждый R_y вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членное кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, S, SO, SO_2 , NH и $N-C_1-C_{10}$ алкила.



[0085] В другом варианте реализации R_{10a} представляет собой R_{101f} , R_{101f} представляет собой H. В другом варианте реализации R_{101f} представляет собой -алкилен- R_{101f} , где R_{101f} представляет собой H. В некоторых вариантах реализации -алкилен- R_{101f} выбран из группы, состоящей из метила, этила, пропила, изопропила, бутила, втор-бутила, трет-бутила, пентила, изопентила, неопентила, гексила и гептила.

[0086] В другом варианте реализации R_{101f} выбран из группы, состоящей из -H, метила, этила, пропила, изопропила, бутила, изобутила, пентила и неопентила.

[0087] В другом варианте реализации R_{101f} выбран из группы, состоящей из $-CH_2$ -циклопропила, $-CH_2$ -циклобутила, $-CH_2$ -циклопентила и $-CH_2$ -циклогексила.

[0088] В другом варианте реализации R_{101f} представляет собой $-CH_2-CO_2H$.

[0089] В другом варианте реализации R_{101f} выбран из группы, состоящей из $-CHMe-CH_2-OMe$.

[0090] В другом варианте реализации R_{101f} выбран из группы, состоящей из $-CH_2-CH=C(Me)_2$.

[0091] В другом варианте реализации R_{101f} выбран из группы, состоящей из $-CH_2$ -оксиранила, $-CH_2$ -оксетанила, $-CH_2$ -тетрагидрофуранила, $-CH_2$ -азиридинила, $-CH_2$ -азетидинила, $-CH_2$ -пирролидинила и $-CH_2$ -пиперидинила.

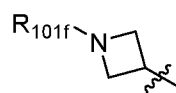
[0092] В другом варианте реализации R_{101f} выбран из группы, состоящей из $-CH_2$ -фенила, $-CH_2$ -пиридила, $-CH_2$ -пиразинила, $-CH_2$ -пиразолила, $-CH_2$ -имидазолила и $-CH_2$ -оксазолила.

[0093] В другом варианте реализации R_{101f} выбран из группы, состоящей из $-C(=O)-R_{101f}$, где R_{101f} выбран из группы, состоящей из $-CH_2$ -гетероциклоалкила, $-CH_2-NR_xR_{x'}$ и $-C(Me)_2-NR_xR_{x'}$.

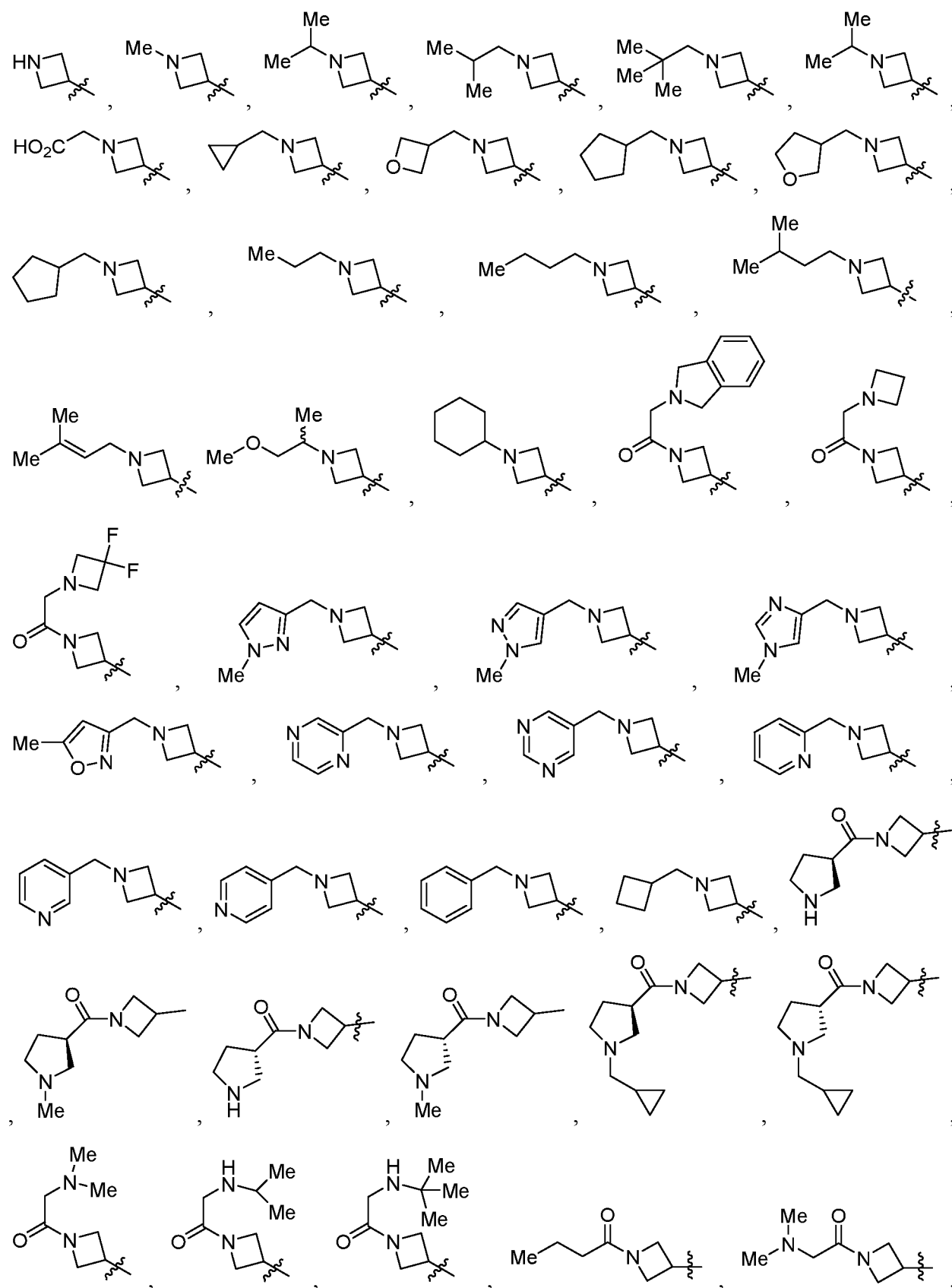
[0094] В другом варианте реализации R_{101f} выбран из группы, состоящей из $-C(=O)-R_{101f}$, где R_{101f} выбран из группы, состоящей из $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2-NR_xR_{x'}$, $-CH_2CH_2CH_2-NR_xR_{x'}$, $-CH_2$ -гетероциклоалкила, $-CHMe-NR_xR_{x'}$, $-CH_2-NR_xR_{x'}$ и $-CH_2-C(Me)_2-CH_2-NR_xR_{x'}$.

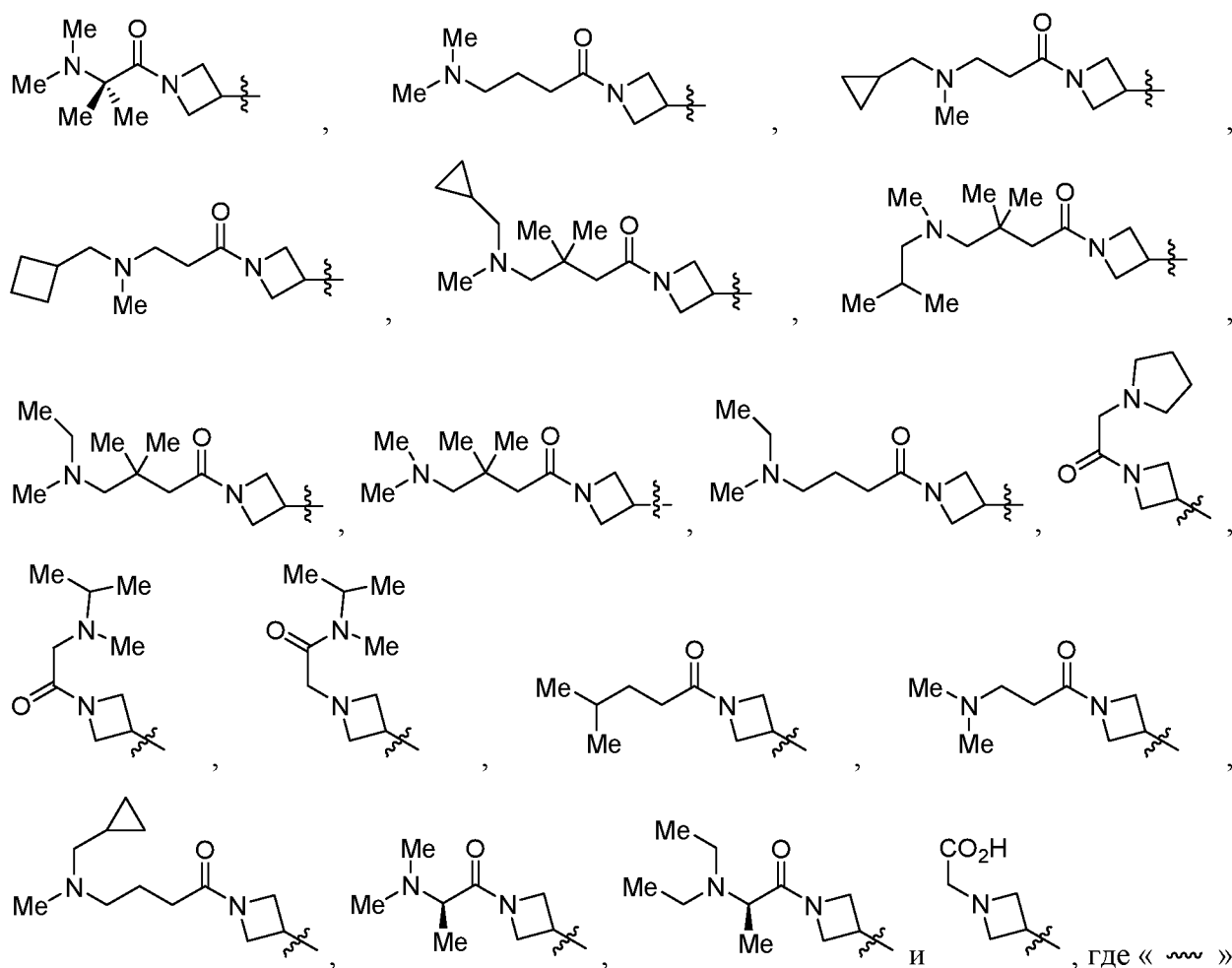
[0095] В другом варианте реализации R_{101f} выбран из группы, состоящей из -CH₂-C(=O)-R_{101f'}, где R_{101f'} выбран из группы, состоящей из -NR_xR_{x'} и гетероциклоалкила.

[0096] В другом варианте реализации



· выбран из группы, состоящей из





[0097] В другом варианте реализации:

R_{10a} представляет собой необязательно замещенный насыщенный или частично ненасыщенный пирролидинил. Пирролидин, содержащий одну двойную связь, частично ненасыщен и известен как дигидропиррол.

[0098] В другом варианте реализации:

R_{10a} представляет собой пирролидинил- R_{101g} ; где

R_{101g} выбран из группы, состоящей из -H, алкила и -C(=O)-алкилен- $NR_xR_{x'}$; где:

R_{101g} выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, -C(=O)-алкила и -C(=O)-алкилен- $NR_xR_{x'}$; где:

R_x и $R_{x'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, -C(=O)-алкила, -C(=O)-алкила и -C(=O)-алкилен- $N(R_y)_2$; или

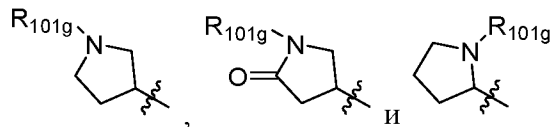
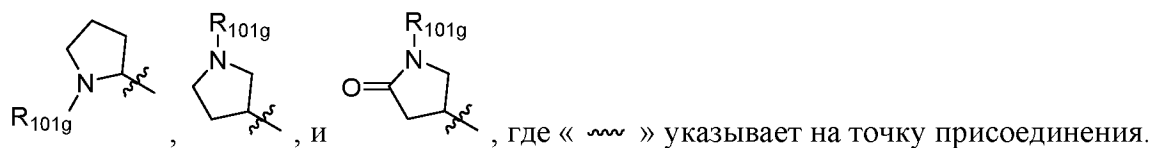
R_x и $R_{x'}$ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, S, SO, SO₂, NR_y и N-C₁-C₁₀ алкила; и где

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

каждый R_y 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, NH и N-C₁-C₁₀ алкила.

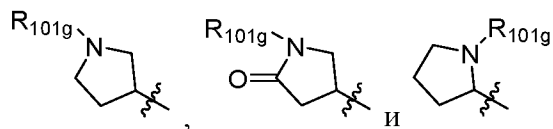
[0099] В другом варианте реализации: R_{10a} выбран из группы, состоящей из



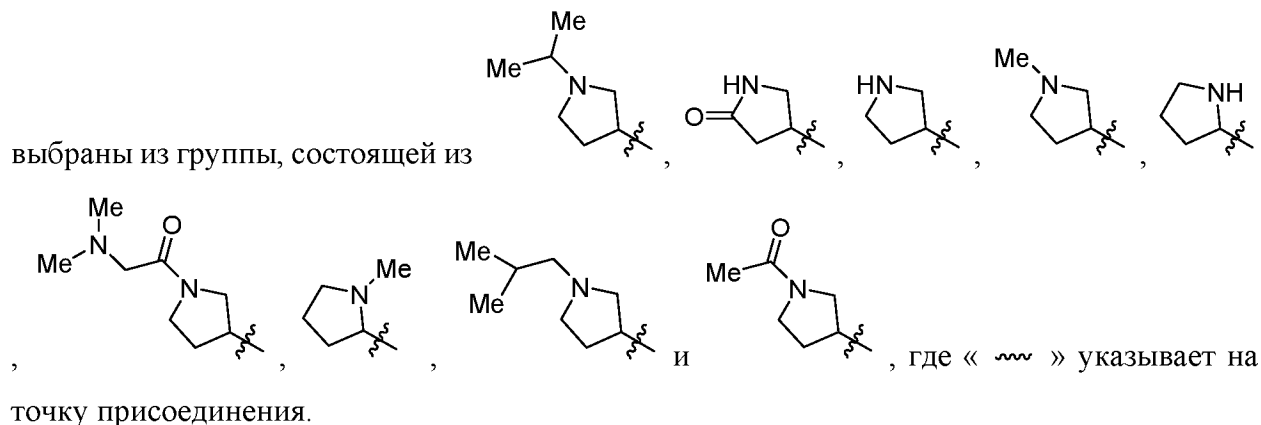
[00100] В некоторых вариантах реализации

, R_{101g} представляет собой H, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил и гептил, где « ~ » указывает на точку присоединения.

[00101] В другом варианте реализации: R_{101g} выбран из -C(=O)-метила, -C(=O)-CH₂-N(Me)₂ и -C(=O)-CH₂-NHCH₂CH(Me)₂.



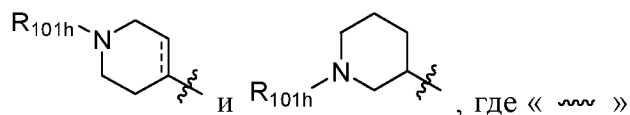
[00102] В некоторых вариантах реализации



[00103] В другом варианте реализации:

R_{10a} представляет собой необязательно замещенный насыщенный или частично ненасыщенный пиперидинил. Пиперидин с одной двойной связью является частично ненасыщенным пиперидином и известен как тетрагидропиперидин.

[00104] В другом варианте реализации:



R_{10a} выбран из группы, состоящей из указывает на точку присоединения; и R_{101h} выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного галогеналкила, необязательно замещенного алкокси, необязательно замещенного гидроксильного алкила, необязательно замещенного алкенила, необязательно замещенного -алкилен-циклоалкила, необязательно замещенного -алилен-гетероциклоалкила, необязательно замещенного

алкилен-арила, необязательно замещенного алкилен-гетероарила, $-\text{SO}_2$ -необязательно замещенного алкила, $-\text{C}(=\text{O})$ -необязательно замещенного алкила, $-\text{C}(=\text{O})$ - необязательно замещенного алкилен-циклоалкила, $-\text{C}(=\text{O})$ -необязательно замещенного алкилен-гетероциклоалкила и $-\text{C}(=\text{O})$ - необязательно замещенного алкилен- $\text{NR}_x\text{R}_{x'}$; где

R_x и $\text{R}_{x'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из $-\text{H}$, необязательно замещенного алкила, $-\text{C}(=\text{O})$ -алкила, $-\text{C}(=\text{O})$ -алкила и $-\text{C}(=\text{O})$ -алкилен- $\text{N}(\text{R}_y)_2$; или

R_x и $\text{R}_{x'}$ 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 , 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 необязательно замещенного C_{1-10} алкила; или

каждый R_y 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 , SO_2 , NH и $\text{N-C}_1\text{-C}_{10}$ алкила.

[00105] В другом варианте реализации: R_{101h} выбран из группы, состоящей из $-\text{H}$, метила, этила, пропила, изопропила, бутила, изобутила, пентила, неопентила, трифторметила, $\text{CF}_3\text{-CH}_2$ -, и $\text{CHF}_2\text{-CH}_2$ -.

[00106] В другом варианте реализации R_{101h} выбран из группы, состоящей из $-\text{CH}_2$ -циклопропила, $-\text{CH}_2$ -циклобутила, $-\text{CH}_2$ -циклопентила и $-\text{CH}_2$ -циклогексила.

[00107] В другом варианте реализации R_{101h} выбран из группы, состоящей из $-\text{CHMe-CH}_2\text{-OMe}$

[00108] В другом варианте реализации R_{101h} выбран из группы, состоящей из $-\text{CH}_2\text{-CH=C(Me)}_2$.

[00109] В другом варианте реализации R_{101h} выбран из группы, состоящей из $-\text{CH}_2$ -оксириана, $-\text{CH}_2$ -оксетанила, $-\text{CH}_2$ -тетрагидрофурила, азиридила, азетидинила, пирролидинила и пиперидинила.

[00110] В другом варианте реализации R_{101h} выбран из группы, состоящей из $-\text{CH}_2$ -фенила, $-\text{CH}_2$ -пиридила, $-\text{CH}_2$ -пиразинила, $-\text{CH}_2$ -пиразолила, $-\text{CH}_2$ -имидазолила и $-\text{CH}_2$ -оксазолила.

[00111] В другом варианте реализации:

R_{101h} выбран из группы, состоящей из $-\text{C}(=\text{O})\text{-R}_{101h'}$, где $\text{R}_{101h'}$ выбран из группы, состоящей из $-\text{CH}_2$ -гетероциклоалкила, $-\text{CH}_2\text{-NR}_x\text{R}_{x'}$ и $-\text{C(Me)}_2\text{-NR}_x\text{R}_{x'}$.

[00112] В другом варианте реализации:

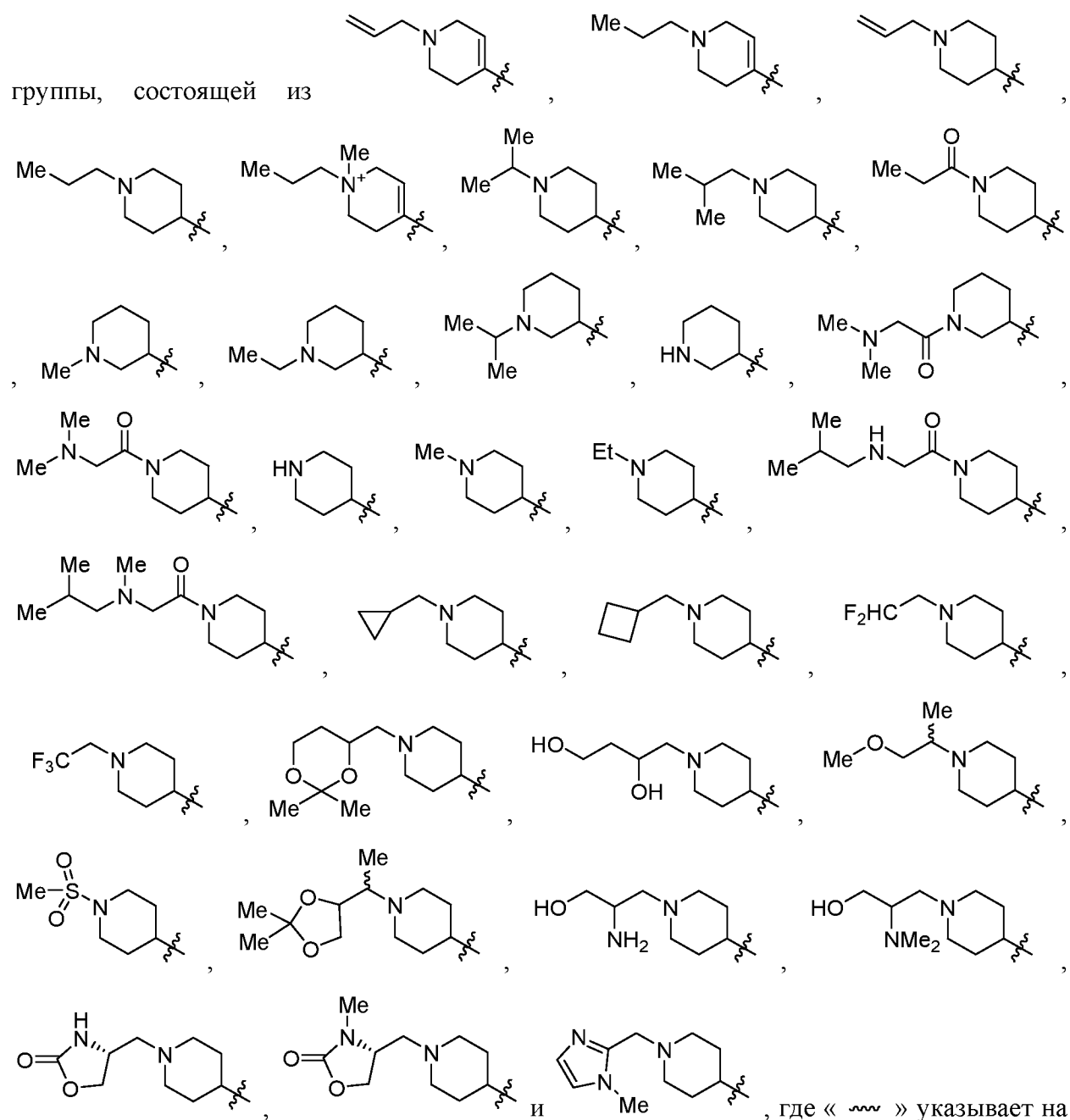
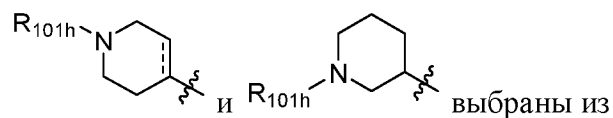
R_{101h} выбран из группы, состоящей из $-\text{C}(=\text{O})\text{-R}_{101h'}$, где $\text{R}_{101h'}$ выбран из группы, состоящей из $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NR}_x\text{R}_{x'}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NR}_x\text{R}_{x'}$, $-\text{CH}_2$ -гетероциклоалкила, $-\text{CHMe-NR}_x\text{R}_{x'}$, $-\text{CH}_2\text{-NR}_x\text{R}_{x'}$ и $-\text{CH}_2\text{-C(Me)}_2\text{-CH}_2\text{-NR}_x\text{R}_{x'}$.

[00113] В другом варианте реализации: R_{101h} выбран из группы, состоящей из $-\text{CH}_2\text{-C}(=\text{O})\text{-R}_{101h'}$, где $\text{R}_{101h'}$ выбран из группы, состоящей из $-\text{NR}_x\text{R}_{x'}$ и гетероциклоалкила.

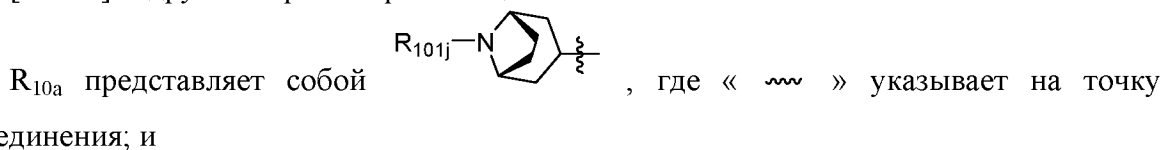
[00114] В другом варианте реализации: R_{101h} выбран из группы, состоящей из $-\text{SO}_2$ -

Me, $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{CHNH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$ и $-\text{CHMe}-\text{CH}_2-\text{OMe}$.

[00115] В другом варианте реализации:



[00116] В другом варианте реализации:



R_{101j} выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, галогеналкила, алкокси, гидроксиалкила, необязательно замещенного алкенила, -алкилен-необязательно замещенного циклоалкила, -алкилен-необязательно замещенного

гетероциклоалкила, -алкилен-необязательно замещенного арила, -алкилен-необязательно замещенного гетероарила, -SO₂-алкила, -C(=O)-алкила, -C(=O)-алкилен-необязательно замещенного циклоалкила, -C(=O)-алкилен-гетероциклоалкила и -C(=O)-алкилен-NR_xR_{x'}; где

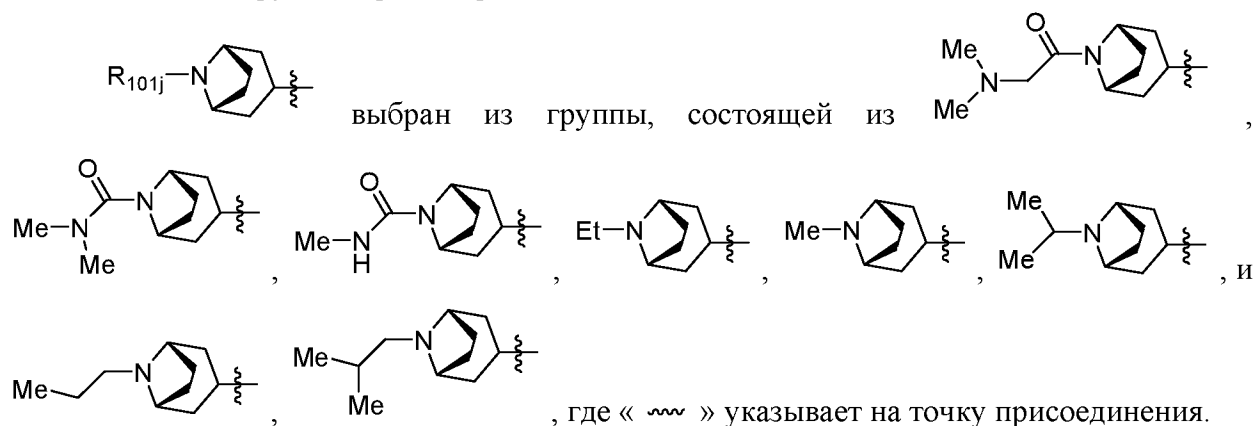
R_x и R_{x'} каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, -C(=O)-алкила, -C(=O)-алкила и -C(=O)-алкилен-N(R_y)₂; или

R_x и R_{x'} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 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

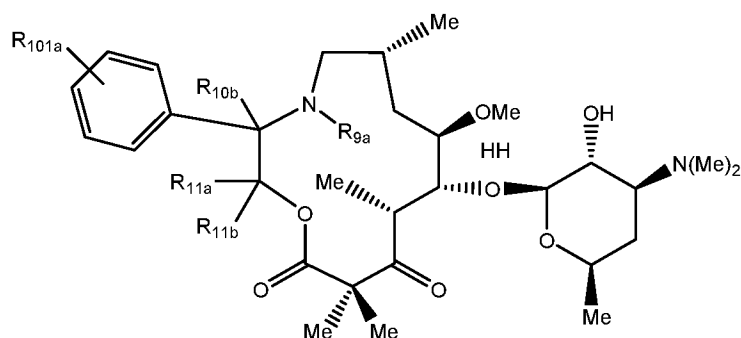
каждый R_y независимо выбран из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного C₁₋₁₀ алкила; или

каждый R_y 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, NH и N-C₁-C₁₀ алкила.

[00117] В другом варианте реализации:



[00118] Другой вариант реализации соединения формулы I и II представляет собой соединение формулы III:



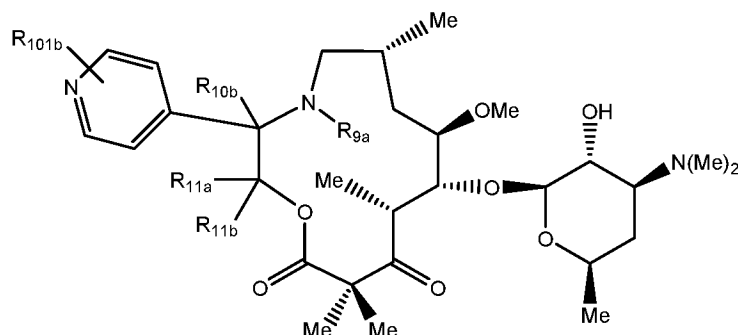
III

или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{101a} выбран из группы, состоящей из -H, галогена, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила, где R_{101a} выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -B(OH)₂, -B(O-алкила)₂, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенного гетероарила.

[00119] В некоторых вариантах реализации формулы III R_{9a} представляет собой -H,

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

[00120] Другой вариант реализации соединения формулы I и II представляет собой соединение формулы IV:

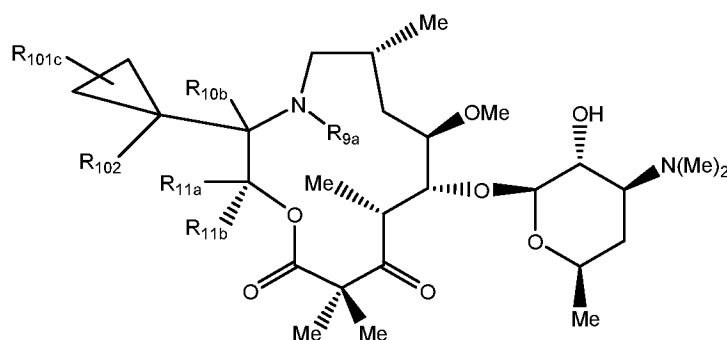


IV

или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{101b} выбран из группы, состоящей из H, галогена, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила.

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

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



V

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R_{101c} выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -OH, алкокси, $-NR_xR_{x'}$, и алкилен- R_{101d} , где R_{101d} выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -OH, алкокси и $-NR_xR_{x'}$, где R_x и $R_{x'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H, необязательно

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

R_x и $R_{x'}$ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 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

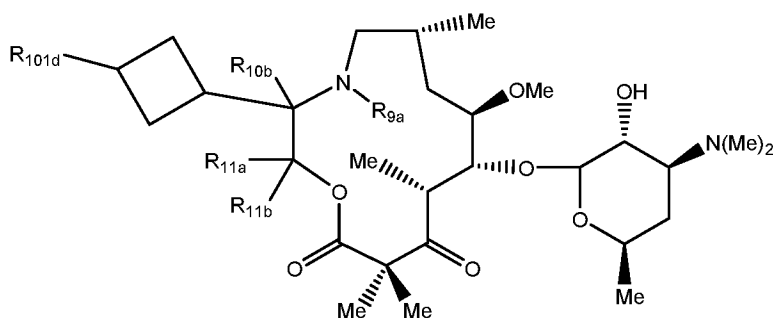
каждый R_y независимо выбран из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного C_{1-10} алкила; или

каждый R_y 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, SO_2 , NH и $N-C_1-C_{10}$ алкила; и

R_{102} представляет собой H или алкил.

[00123] В некоторых вариантах реализации формулы V, R_{9a} представляет собой -H, метил, этил, пропил, изопропил, бутил или изобутил. В некоторых вариантах реализации формулы V, R_{9a} представляет собой -H или метил R_{10b} представляет собой H или метил. В некоторых вариантах реализации R_{11a} и R_{11b} , каждый независимо, представляет собой H или метил. В некоторых вариантах реализации R_{10b} представляет собой H, а каждый R_{11a} и R_{11b} независимо представляет собой H.

[00124] Другой вариант реализации соединения формулы I и II представляет собой соединение формулы VI:



VI

или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{101d} выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -OH, алкокси и $-NR_xR_{x'}$, где:

R_x $R_{x'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, $-C(=O)$ -алкила и $-C(=O)$ -алкилен- $N(R_y)_2$; или

R_x и $R_{x'}$ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 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

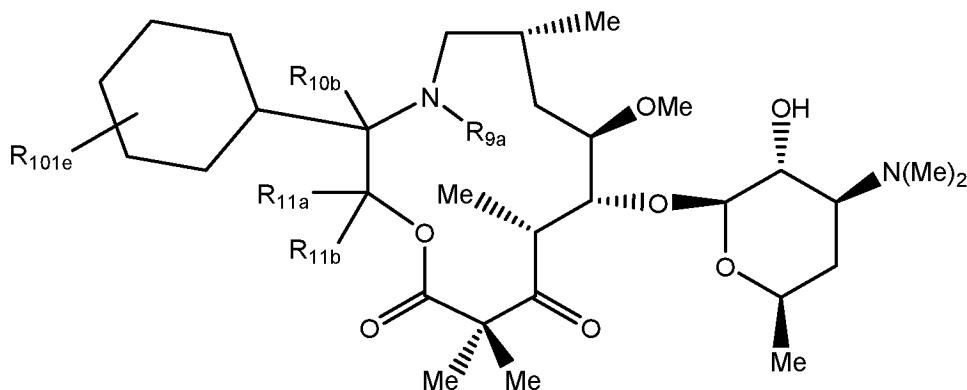
каждый R_y независимо выбран из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного C_{1-10} алкила; или

каждый R_y 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, SO_2 , NH и $N-C_1-C_{10}$ алкила.

[00125] В некоторых вариантах реализации формулы VI R_{9a} представляет собой -H,

метил, этил, пропил, изопропил, бутил или изобутил. В некоторых вариантах реализации формулы VI R_{9a} представляет собой -Н или метил R_{10b} представляет собой Н или метил. В некоторых вариантах реализации R_{11a} и R_{11b} , каждый независимо, представляет собой Н или метил. В некоторых вариантах реализации R_{10b} представляет собой Н, а каждый R_{11a} и R_{11b} независимо представляет собой Н.

[00126] Другой вариант реализации соединения формулы I и II представляет собой соединение формулы VII:



VII

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{101e} выбран из группы, состоящей из -Н, галогена, -ОН, алкокси, $-NR_xR_{x'}$ и алкилен- $R_{101e'}$, где $R_{101e'}$ выбран из группы, состоящей из -Н, галогена, -ОН, алкокси и $NR_xR_{x'}$, где:

R_x и $R_{x'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из -Н, необязательно замещенного алкила, $-C(=O)$ -алкила и $-C(=O)$ -алкилен- $N(R_y)_2$; или

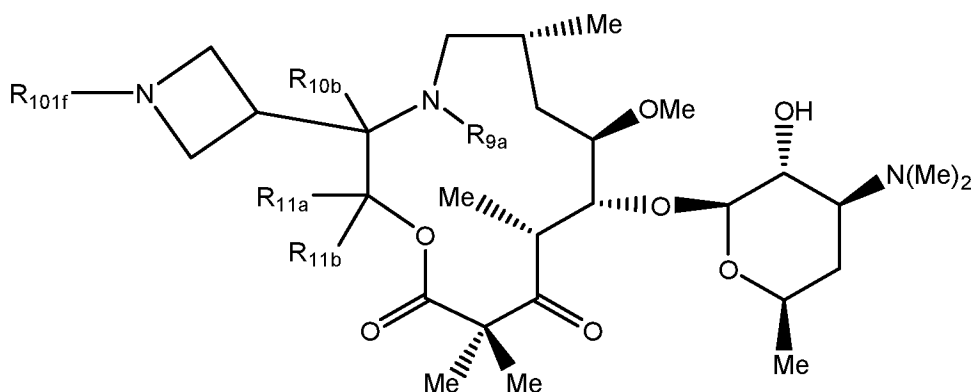
R_x и $R_{x'}$ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, S, SO, SO₂, NR_y и N-C₁-C₁₀ алкила; и где

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

каждый R_y 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, NH и N-C₁-C₁₀ алкила.

[00127] В некоторых вариантах реализации формулы VII R_{9a} представляет собой -Н, метил, этил, пропил, изопропил, бутил или изобутил. В некоторых вариантах реализации формулы VII R_{9a} представляет собой -Н или метил R_{10b} представляет собой Н или метил. В некоторых вариантах реализации R_{11a} и R_{11b} , каждый независимо, представляет собой Н или метил. В некоторых вариантах реализации R_{10b} представляет собой Н и каждый R_{11a} и R_{11b} независимо представляет собой Н.

[00128] Другой вариант реализации соединения формулы I и II представляет собой соединение формулы VIII:



VIII

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{101f} выбран из группы, состоящей из -H, галогена, необязательно замещенного алкила, -OH, -CO₂H, -CO₂-алкила, алкокси, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, $NR_xR_{x'}$, -C(=O)-алкила, -C(=O)-необязательно замещенного гетероциклоалкила, алкенила, -C(=O)-необязательно замещенного алкилен- $R_{101f'}$, -алкилен-C(=O)- $R_{101f'}$ и -алкилен- $R_{101f'}$, где $R_{101f'}$ выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -OH, алкокси, -CO₂H, CO₂- необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила и - $NR_xR_{x'}$, где:

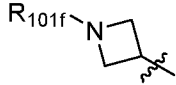
R_x и $R_{x'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, -C(=O)-алкила и -C(=O)-алкилен- $N(R_y)_2$; или

R_x и $R_{x'}$ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 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

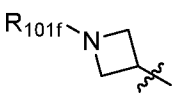
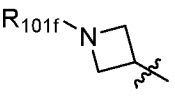
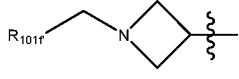
каждый R_y независимо выбран из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного C₁₋₁₀ алкила; или

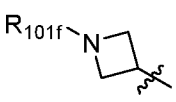
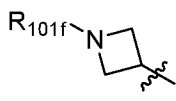
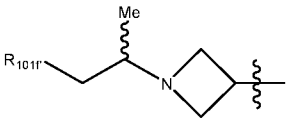
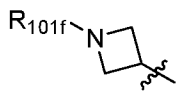
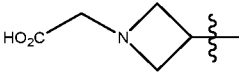
каждый R_y вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членное кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, S, SO, SO₂, NH и N-C₁-C₁₀ алкила.

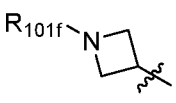
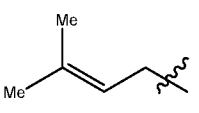
[00129] В некоторых вариантах реализации формулы VIII R_{9a} представляет собой -H, метил, этил, пропил, изопропил, бутил или изобутил. В некоторых вариантах реализации VIII, R_{9a} представляет собой -H или метил R_{10b} представляет собой H или метил. В некоторых вариантах реализации R_{11a} и R_{11b} , каждый независимо, представляет собой H или метил. В некоторых вариантах реализации R_{10b} представляет собой H, а каждый R_{11a} и R_{11b} независимо представляет собой H.

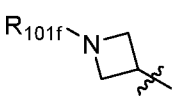
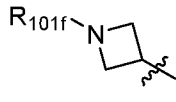
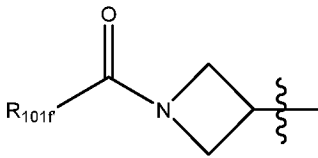
[00130] В некоторых вариантах реализации формулы VIII, , R_{101f} представляет собой -алкилен- $R_{101f'}$, где $R_{101f'}$ представляет собой H. В некоторых вариантах реализации -алкилен- $R_{101f'}$ выбран из группы, состоящей из метила, этила, пропила,

изопропила, бутила, втор-бутила, трет-бутила, пентила, изопентила, неопентила, гексила и гептила.

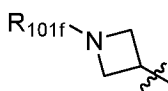
[00131] В некоторых вариантах реализации , R_{101f} представляет собой -алкилен- R_{101f} , где R_{101f} выбран из группы, состоящей из циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, где «» указывает на точку присоединения. В некоторых вариантах реализации  представляет собой, где  R_{101f} выбран из группы, состоящей из пиразолила, циклобутила, циклопропила, пиразинила, циклогексила, оксетанила, фенила, цикlopentила, пиридинила, тетрагидрофуранила, изоксазолила, имидазолила и пиримидинила, где «» указывает на точку присоединения.

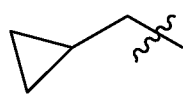
[00132] В некоторых вариантах реализации , R_{101f} представляет собой -алкилен- R_{101f} , где R_{101f} выбран из алкокси, $-\text{CO}_2\text{H}$, и CO_2 -алкила, где «» указывает на точку присоединения. В некоторых вариантах реализации  представляет собой , где R_{101f} представляет собой метокси, «» указывает на точку присоединения. В некоторых вариантах реализации  представляет собой , где «» указывает на точку присоединения.

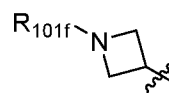
[00133] В некоторых вариантах реализации , R_{101f} представляет собой алкенил. В некоторых вариантах реализации R_{101f} представляет собой , где «» указывает на точку присоединения.

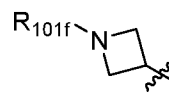
[00134] В некоторых вариантах реализации , R_{101f} представляет собой -C(=O)-гетероциклоалкил, «» указывает на точку присоединения. В некоторых вариантах реализации  представляет собой , где R_{101f}

представляет собой необязательно замещенный пирролидинил, где « $\sim$ » указывает на точку присоединения.

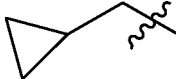
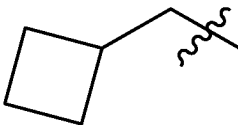
[00135] В некоторых вариантах реализации  R_{101f} представляет собой C(=O)-алкилен- R_{101f} , где R_{101f} выбран из группы, состоящей из H, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила и $-NR_xR_{x'}$, где « $\sim$ » указывает на точку присоединения. В некоторых вариантах реализации R_{101f} выбран из группы, состоящей из $-C(=O)-CH_2-R_{101f}$, $-C(=O)-CH_2CH_2-R_{101f}$, $-C(=O)-CH(Me)-R_{101f}$, $-C(=O)-CH_2CH_2CH_2-R_{101f}$, $-C(=O)-C(Me)_2-R_{101f}$, и $-C(=O)-CH_2C(Me)_2CH_2-R_{101f}$. В некоторых вариантах реализации R_{101f} выбран из группы, состоящей из H, $-C(=O)-CH_2$ -гетероарила, $-C(=O)-CH_2$ -гетероцикло и $C(=O)-CH_2-NR_xR_{x'}$. В некоторых вариантах реализации R_{101f} выбран из группы, состоящей из H, изоиндолинила, необязательно замещенного азетидинила и необязательно замещенного пирролидинила. В некоторых вариантах реализации R_{101f} 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, изопропил, , бутил, изобутил, трет-бутил или , где « $\sim$ » указывает на точку присоединения.

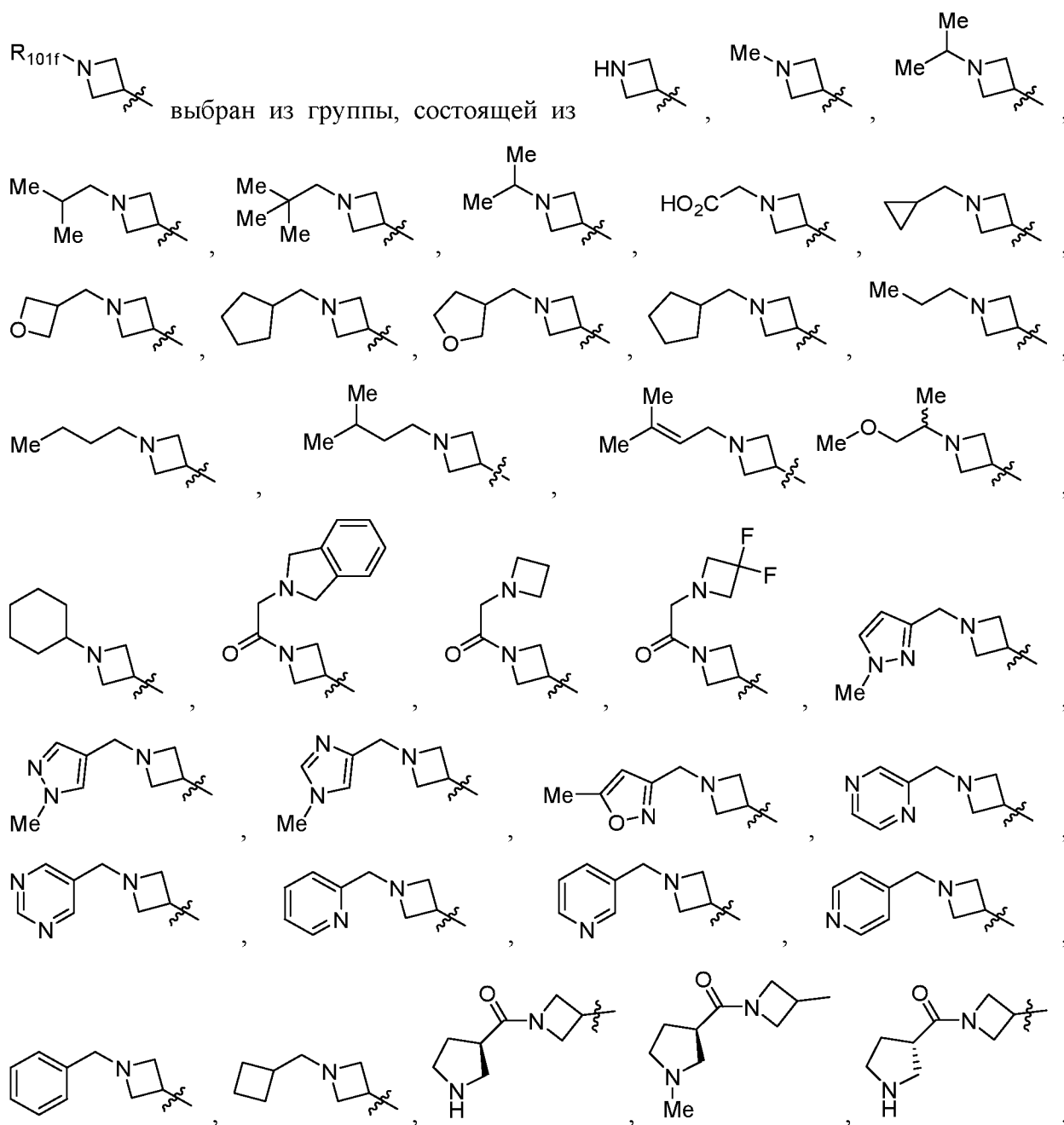
[00136] В некоторых вариантах реализации  R_{101f} представляет собой $-CH_2-C(=O)-NR_xR_{x'}$. В некоторых вариантах реализации один из R_x и $R_{x'}$ представляет собой H или метил, а другой из R_x и $R_{x'}$ представляет собой бензил, изопропил или R_x и $R_{x'}$ объединены вместе с азотом, к которому они присоединены, с образованием кольца. В некоторых вариантах реализации R_x и $R_{x'}$ объединены вместе с азотом, к которому они присоединены, с образованием пирролидинового или пиперидинового кольца

[00137] В некоторых вариантах реализации  R_{101f} представляет собой $-CH_2-C(=O)$ -алкилен- R_{101f} , где R_{101f} выбран из группы, состоящей из H, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила и $-NR_xR_{x'}$, где « $\sim$ » указывает на точку присоединения. В некоторых вариантах реализации R_{101f} выбран из группы, состоящей из $-CH_2-C(=O)-CH_2-R_{101f}$, $-CH_2-C(=O)-CH_2CH_2-R_{101f}$, $-CH_2-C(=O)-CH(Me)-R_{101f}$, $-CH_2-C(=O)-CH_2CH_2CH_2-R_{101f}$, $-CH_2-C(=O)-C(Me)_2-R_{101f}$ и $-CH_2-C(=O)-CH_2C(Me)_2CH_2-R_{101f}$. В некоторых вариантах реализации R_{101f} выбран из группы, состоящей из H, $-CH_2-C(=O)-CH_2$ -гетероарила, $-CH_2-C(=O)-CH_2$ -гетероцикло и $-CH_2-C(=O)-CH_2-NR_xR_{x'}$. В некоторых

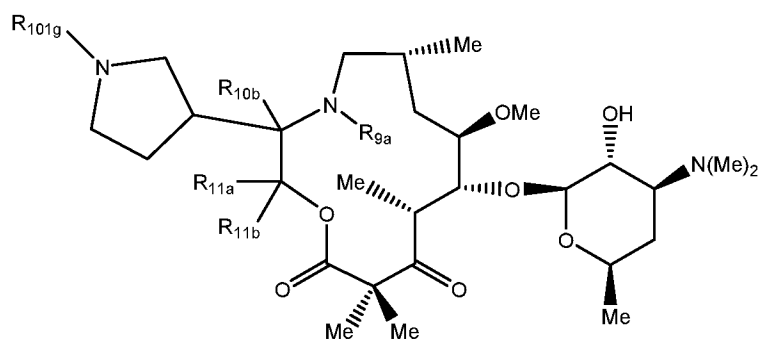
вариантах реализации R_{101f} выбран из группы, состоящей из H, изоиндолинила, необязательно замещенного азетидинила и необязательно замещенного пирролидинила. В некоторых вариантах реализации R_{101f} представляет собой $NR_xR_{x'}$, где один из R_x и $R_{x'}$ представляет собой H, метил или этил, а другой из R_x и $R_{x'}$ представляет собой H, метил,

этил, изопропил, , , где «» указывает на точку присоединения.

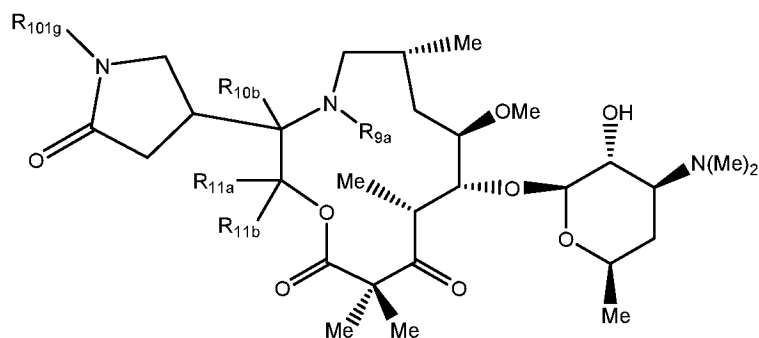
[00138] В некоторых вариантах реализации R_{10b} представляет собой H или Me и



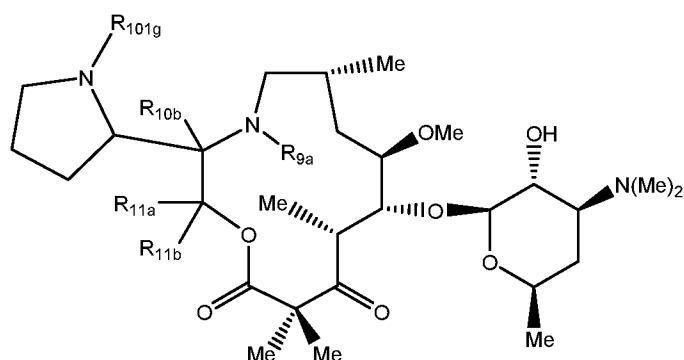
[00139] Другой вариант реализации соединения формулы I и II представляет собой соединение формулы IXa, IXb или IXc:



IXa



IXb



IXc

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{101g} выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, -C(=O)-алкила и -C(=O)-алкилен- $NR_xR_{x'}$, где:

R_x и $R_{x'}$ каждый независимо выбраны из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, -C(=O)-алкила, -C(=O)-алкила и -C(=O)-алкилен- $N(R_y)_2$; или

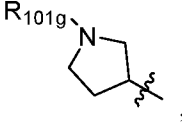
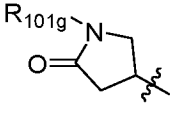
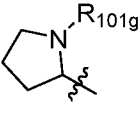
R_x и $R_{x'}$ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, S, SO, SO_2 , NR_y и $N-C_1-C_{10}$ алкила; и где

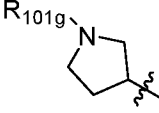
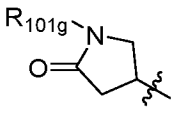
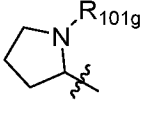
каждый R_y независимо выбран из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного C_{1-10} алкила; или

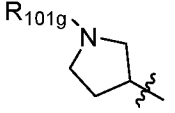
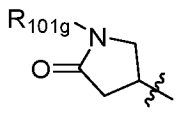
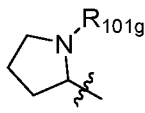
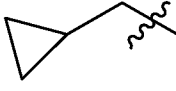
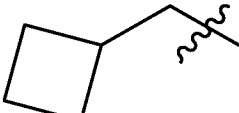
каждый R_y вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, S, SO, SO_2 , NH и $N-C_1-C_{10}$ алкила.

[00140] В некоторых вариантах реализации формулы IXA, IXB и IXC, R_{9a}

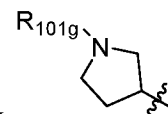
представляет собой -H, метил, этил, пропил, изопропил, бутил или изобутил. В некоторых вариантах реализации формулы XI, IXB и IXC, R_{9a} представляет собой -H или метил R_{10b} представляет собой H или метил. В некоторых вариантах реализации R_{11a} и R_{11b} , каждый независимо, представляет собой H или метил. В некоторых вариантах реализации R_{10b} представляет собой H, а каждый R_{11a} и R_{11b} независимо представляет собой H.

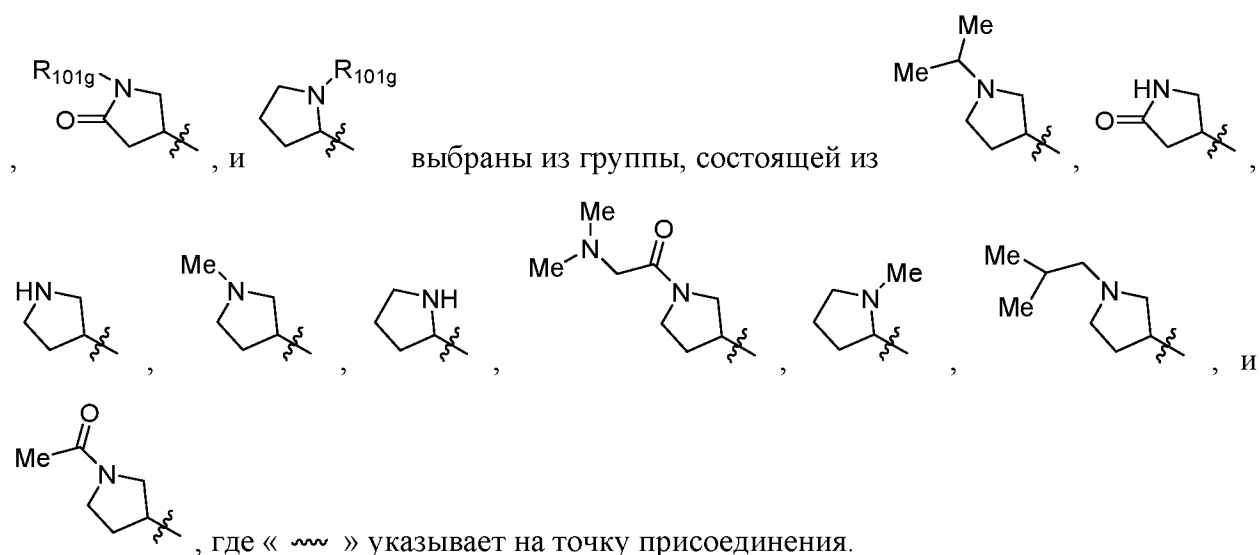
[00141] В некоторых вариантах реализации формулы IXa, IXb и IXc, , , и , R_{101g} представляет собой H, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил и гептил, где « ~~~ » указывает на точку присоединения.

[00142] В некоторых вариантах реализации, , , и , R_{101g} представляет собой -(C=O)-алкил, где « ~~~ » указывает на точку присоединения. В некоторых вариантах реализации R_{101g} представляет собой - (C=O)-метил, -(C=O)-этил или -(C=O)-пропил.

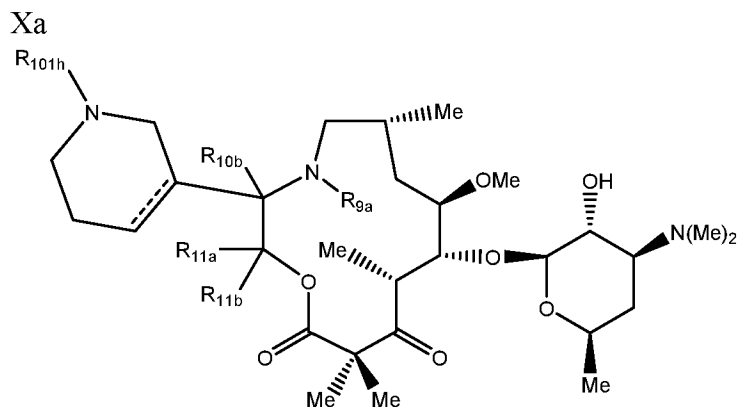
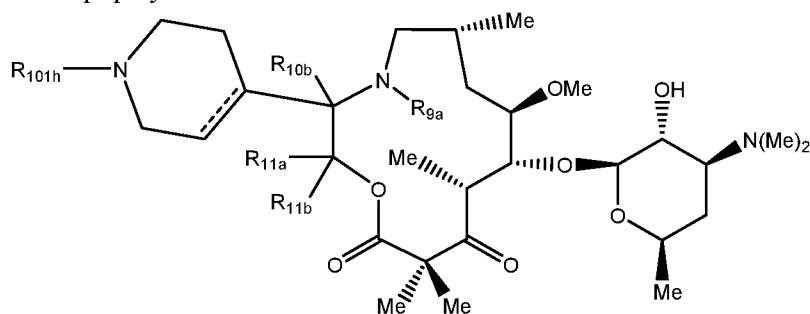
[00143] В некоторых вариантах реализации, , , и , R_{101g} представляет собой -(C=O)-алкилен- $NR_xR_{x'}$, где « ~~~ » указывает на точку присоединения. В некоторых вариантах реализации R_{101g} представляет собой -(C=O)- $CH_2-NR_xR_{x'}$, где один из R_x и $R_{x'}$ представляет собой H или метил, а другой из R_x и $R_{x'}$ представляет собой H, метил, этил, изопропил, , бутил, изобутил, трет-бутил, , где « ~~~ » указывает на точку присоединения.

[00144] В некоторых вариантах реализации R_{10b} представляет собой H и





[00145] Другой вариант реализации соединения формулы I и II представляет собой соединение формулы Xa или Xb:



Xb

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{101h} выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного галогеналкила, необязательно замещенного алкокси, необязательно замещенного гидроксильного алкила, необязательно замещенного алкенила, необязательно замещенного -алкилен-циклоалкила, необязательно замещенного -алилен-гетероциклоалкила, необязательно замещенного алкилен-арила, необязательно замещенного алкилен-гетероарила, -SO₂-необязательно замещенного алкила, -C(=O)-необязательно замещенного алкила, -C(=O)-необязательно замещенного алкилен-циклоалкила, -C(=O)-необязательно замещенного алкилен-гетероциклоалкила и -C(=O)-

необязательно замещенного алкилен- $\text{NR}_x\text{R}_{x'}$; где

R_x и $\text{R}_{x'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, -C(=O)-алкила, -C(=O)-алкила и -C(=O)-алкилен- $\text{N}(\text{R}_y)_2$; или

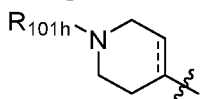
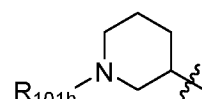
R_x и $\text{R}_{x'}$ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, S, SO, SO_2 , NR_y и $\text{N-C}_1\text{-C}_{10}$ алкила; и где

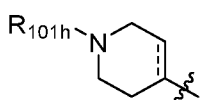
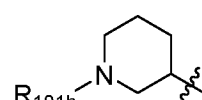
каждый R_y независимо выбран из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного C_{1-10} алкила; или

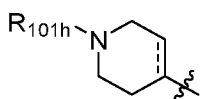
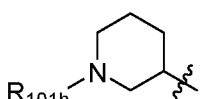
каждый R_y вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, S, SO, SO_2 , NH и $\text{N-C}_1\text{-C}_{10}$ алкила.

[00146] В некоторых вариантах реализации формулы XA или XB, R_{9a} представляет собой -H, метил, этил, пропил, изопропил, бутил или изобутил. В некоторых вариантах реализации формулы XA или XB, R_{9a} представляет собой -H или метил R_{10b} представляет собой H или метил. В некоторых вариантах реализации R_{11a} и R_{11b} , каждый независимо, представляет собой H или метил. В некоторых вариантах реализации R_{10b} представляет собой H; и каждый R_{11a} и R_{11b} независимо представляет собой H.

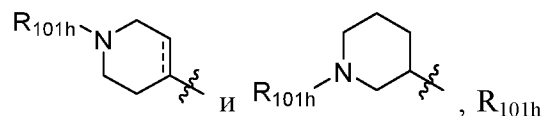
[00147] В некоторых вариантах реализации R_{10b} представляет собой H или метил.

[00148] В некоторых вариантах реализации  и , R_{101h} представляет собой H, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил и гептил, где «  » указывает на точку присоединения.

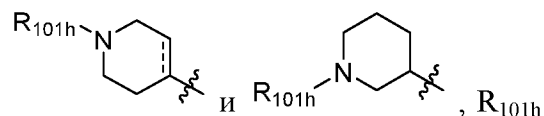
[00149] В некоторых вариантах реализации  и , R_{101h} представляет собой необязательно замещенный алкил, выбранный из группы, состоящей из - $\text{CH}_2\text{-CHON-CH}_2\text{OH}$, - $\text{CH}_2\text{-CHNH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$ и - $\text{CH}_2\text{-CHN(Me)}_2\text{-CH}_2\text{OH}$,

[00150] В некоторых вариантах реализации атом азота  или  может быть кватернизован R_q с образованием четвертичного иона аммония, где R_q представляет собой метил, этил, $\text{CF}_2\text{H-CH}_2\text{-}$, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил и гептил, где «  » указывает на точку присоединения.

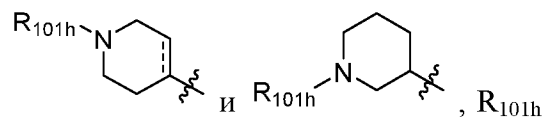
[00151] В некоторых вариантах реализации представляет собой -алкилен-циклоалкил, -алкилен-гетероциклоалкил, -алкилен-арил или -алкилен-гетероарил, где «  » указывает на точку присоединения. В некоторых вариантах реализации R_{101h} представляет собой -CH₂-имидазолил.



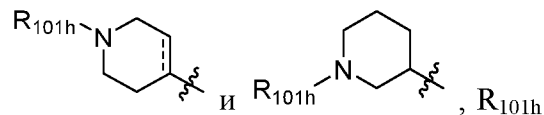
[00152] В некоторых вариантах реализации представляет собой -алкилен-алкокси, где «  » указывает на точку присоединения. В некоторых вариантах реализации R_{101h} представляет собой -CHMe-CH₂-OMe.



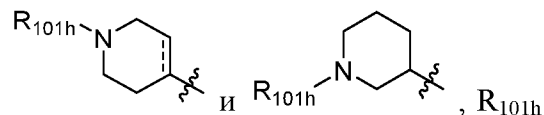
[00153] В некоторых вариантах реализации представляет собой алкенил, где «  » указывает на точку присоединения. В некоторых вариантах реализации R_{101h} представляет собой пропенил.



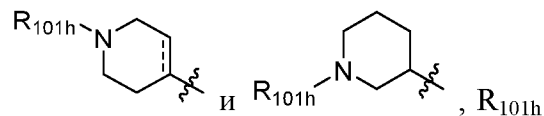
[00154] В некоторых вариантах реализации представляет собой -SO₂-алкил, где «  » указывает на точку присоединения. В некоторых вариантах реализации R_{101h} представляет собой -SO₂-метил.



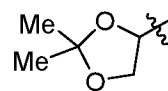
[00155] В некоторых вариантах реализации представляет собой -(C=O)-алкил, где «  » указывает на точку присоединения. В некоторых вариантах реализации R_{101h} представляет собой -(C=O)-этил.

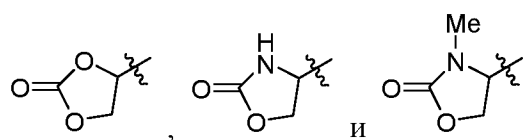


[00156] В некоторых вариантах реализации представляет собой -(C=O)- $R_{101h'}$, где $R_{101h'}$ представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил или NR_xR_{x'}, где «  » указывает на точку присоединения. В некоторых вариантах реализации R_{101h} выбран из группы, состоящей из -C(=O)-CH₂- $R_{101h'}$, -C(=O)-CH₂CH₂- $R_{101h'}$, -C(=O)-CH(Me)- $R_{101h'}$, -C(=O)-CH₂CH₂CH₂- $R_{101h'}$, -C(=O)-C(Me)₂- $R_{101h'}$ и -C(=O)-CH₂C(Me)₂CH₂- $R_{101h'}$. В некоторых вариантах реализации R_{101h} выбран из группы, состоящей из -C(=O)-CH₂-гетероарил, -C(=O)-CH₂-циклоалкил, -C(=O)-CH₂-гетероцикло и C(=O)-CH₂-NR_xR_{x'}, В некоторых вариантах реализации $R_{101h'}$ выбран из группы, состоящей



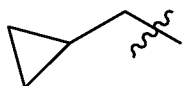
из H, изоиндолинила, имидазолила, циклобутила, пирролидинила,



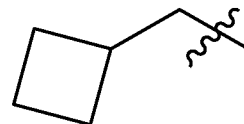


, где «  » указывает на точку присоединения. В некоторых вариантах реализации R_{101h} представляет собой $NR_xR_{x'}$, где один из R_x и $R_{x'}$ представляет собой H, метил или этил, а другой из R_x и $R_{x'}$ представляет собой H, метил,

этил, изопропил,

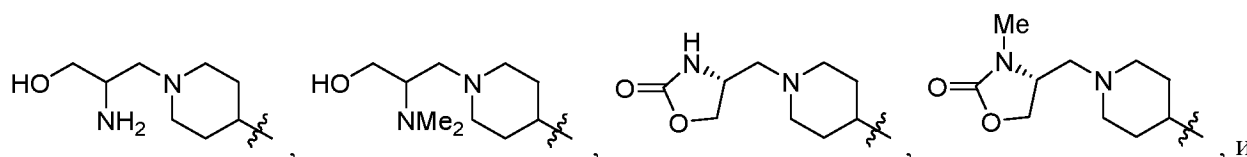
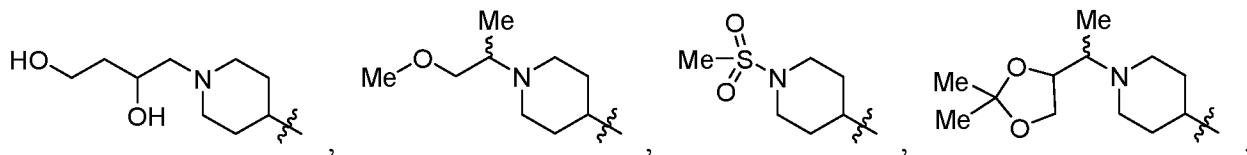
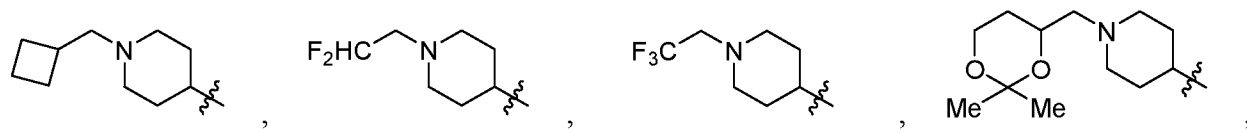
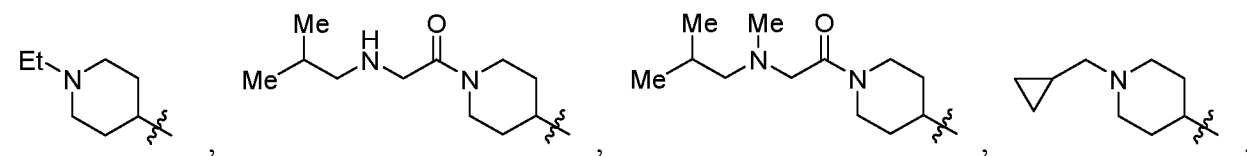
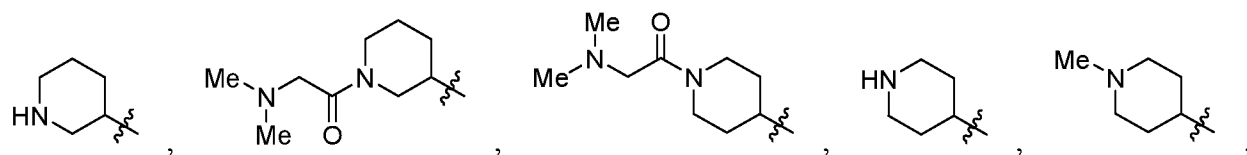
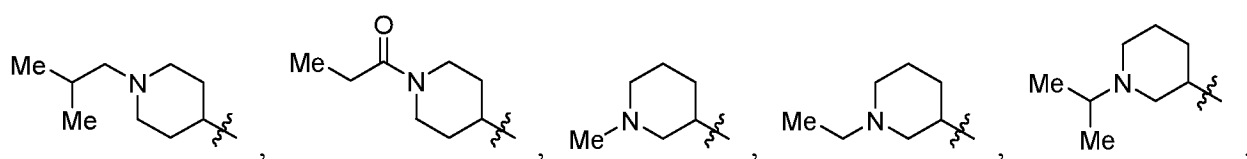
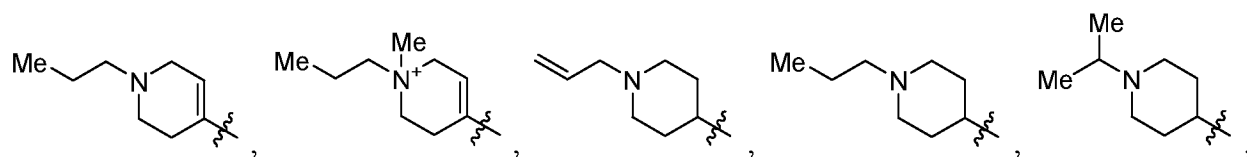
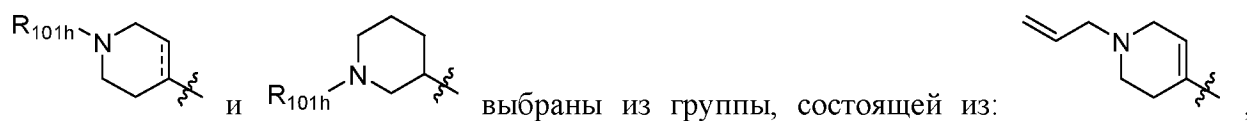


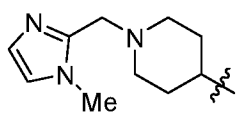
, бутил, изобутил, трет-бутил или



«  » указывает на точку присоединения.

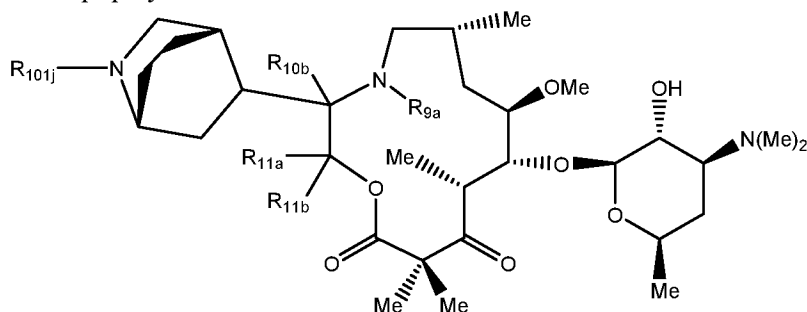
[00157] В некоторых вариантах реализации R_{10b} представляет собой H и





, где « ~ » указывает на точку присоединения.

[00158] Другой вариант реализации соединения формулы I и II представляет собой соединение формулы XI:



XI

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{101j} выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, галогеналкила, алкокси, гидроксиалкила, необязательно замещенного алкенила, -алкилен- необязательно замещенного циклоалкила, -алкилен-необязательно замещенного гетероциклоалкила, -алкилен-необязательно замещенного арила, -алкилен- необязательно замещенного гетероарила, -SO₂-алкила, -C(=O)-алкила, -C(=O)-алкилен- необязательно замещенного циклоалкила, -C(=O)-алкилен-гетероциклоалкила и -C(=O)-алкилен-NR_xR_{x'}; где

R_x и R_{x'} каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, -C(=O)-алкила, -C(=O)-алкила и -C(=O)-алкилен-N(R_y)₂; или

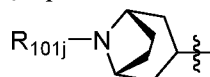
R_x и R_{x'} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, S, SO, SO₂, NR_y и N-C₁-C₁₀ алкила; и где

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

каждый R_y 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, NH и N-C₁-C₁₀ алкила.

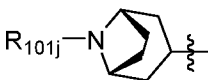
[00159] В некоторых вариантах реализации формулы XI, R_{10b} представляет собой -H, метил, этил, пропил, изопропил, бутил или изобутил. В некоторых вариантах реализации формулы XI, R_{9a} представляет собой -H или метил R_{10b} представляет собой H или метил. В некоторых вариантах реализации R_{11a} и R_{11b}, каждый независимо, представляет собой H или метил. В некоторых вариантах реализации R_{10b} представляет собой H; и каждый R_{11a} и R_{11b} независимо представляет собой H.

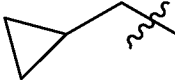
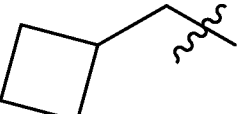
[00160] В некоторых вариантах реализации R_{10b} представляет собой H или метил.

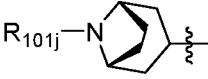
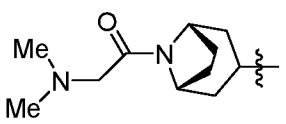
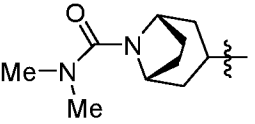
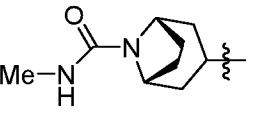
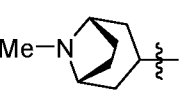
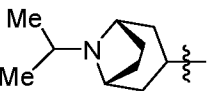
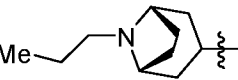
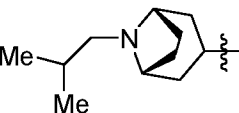


[00161] В некоторых вариантах реализации , R_{101j} представляет

собой H, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил и гептил, где «  » указывает на точку присоединения.

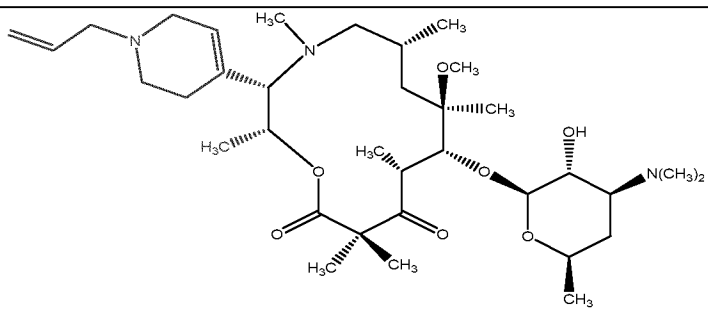
[00162] В некоторых вариантах реализации , R_{101j} представляет собой $-C(=O)-$ алкилен- $R_{101j'}$, где $R_{101j'}$ выбран из циклоалкила, гетероциклоалкила и $NR_xR_{x'}$, где «  » указывает на точку присоединения. В некоторых вариантах реализации R_{101j} представляет собой $-C(=O)-CH_2-R_{101j'}$. В некоторых вариантах реализации $R_{101j'}$ представляет собой $NR_xR_{x'}$, где один из R_x и $R_{x'}$ представляет собой H, метил или этил, а

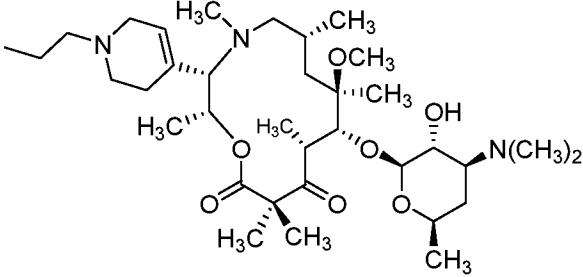
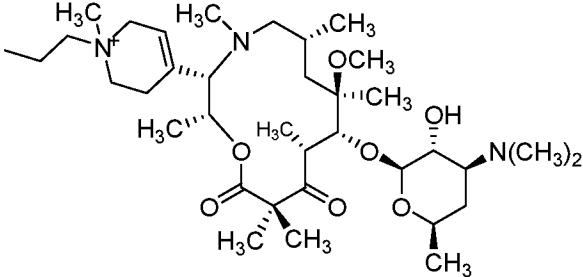
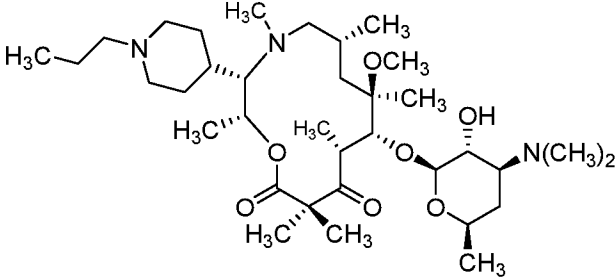
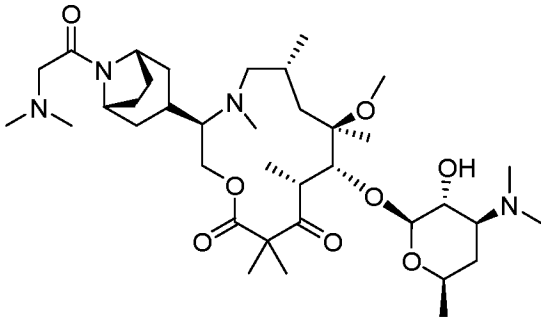
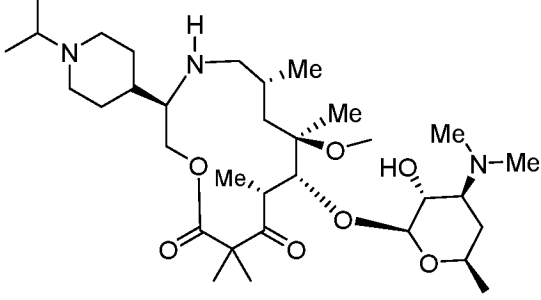
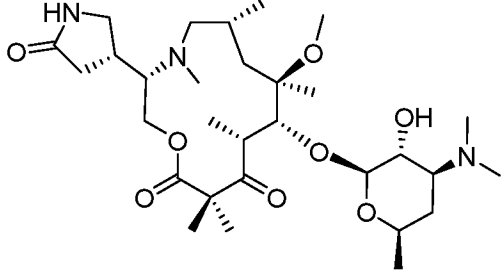
другой из R_x и $R_{x'}$ представляет собой H, метил, этил, изопропил, , бутил, изобутил, трет-бутил или , где «  » указывает на точку присоединения

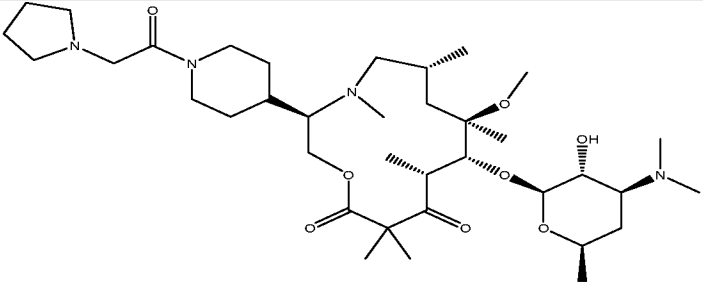
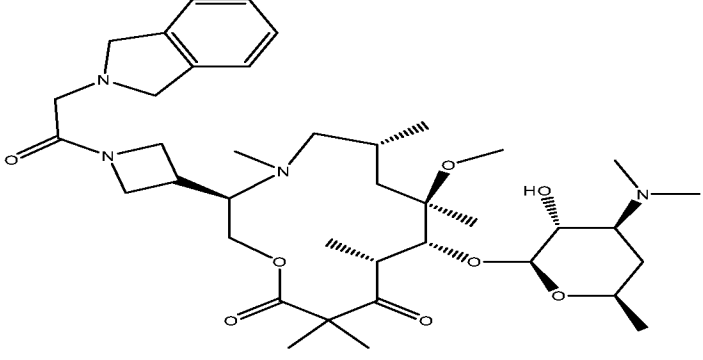
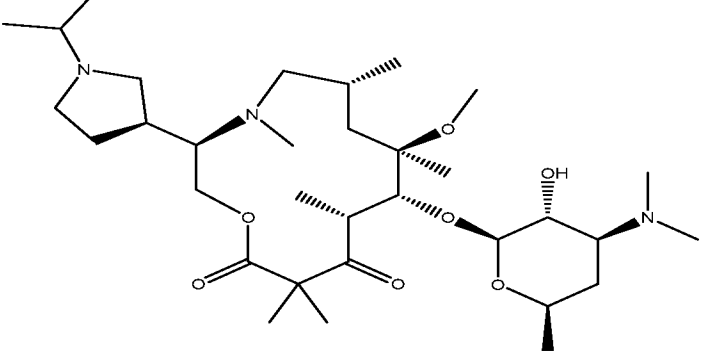
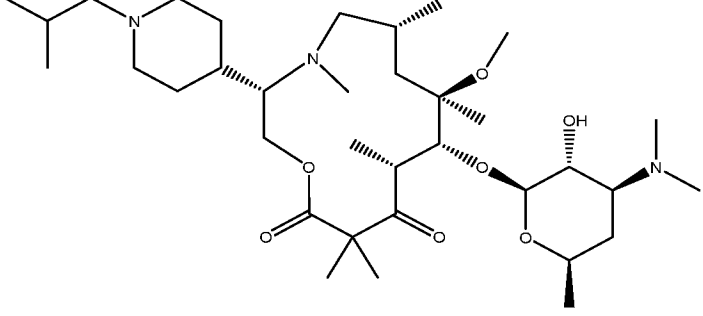
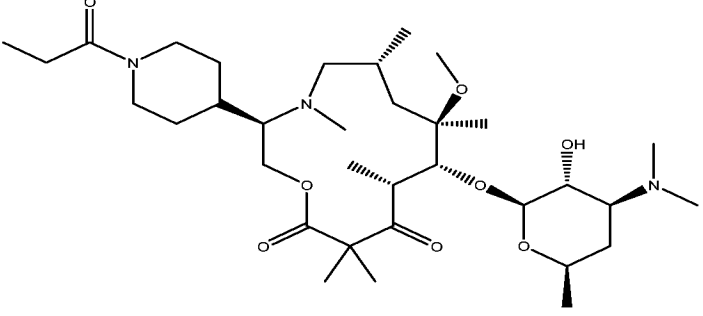
[00163] R_{10b} представляет собой H и  выбран из группы, состоящей из , , , , , , , и , где «  » указывает на точку присоединения.

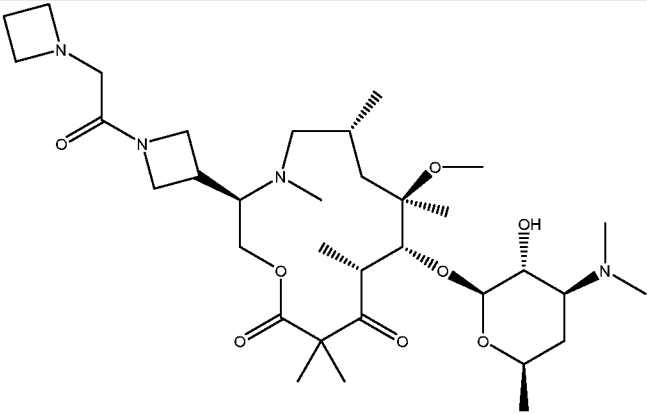
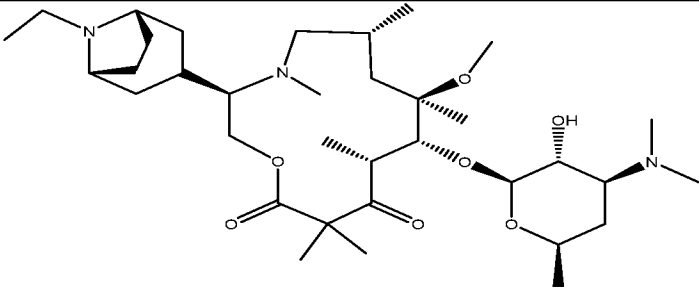
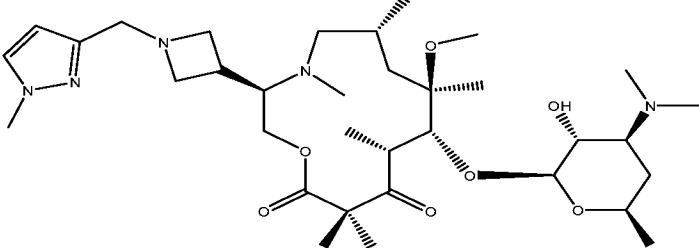
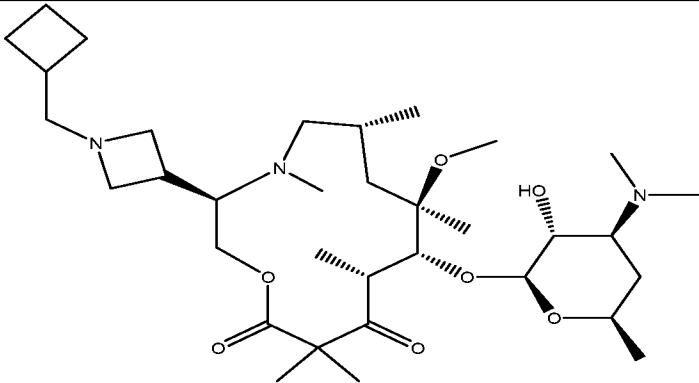
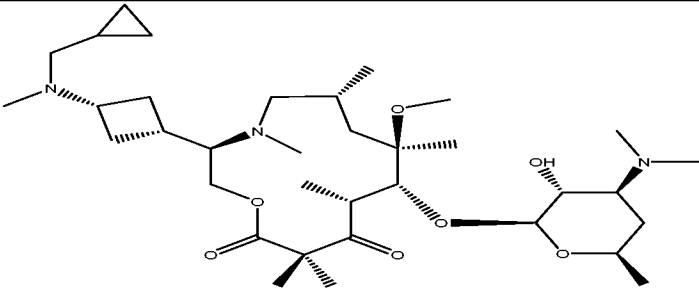
[00164] Другой вариант реализации соединения формулы I и II представляет собой соединение, обозначенное w, или его фармацевтически приемлемая соль.

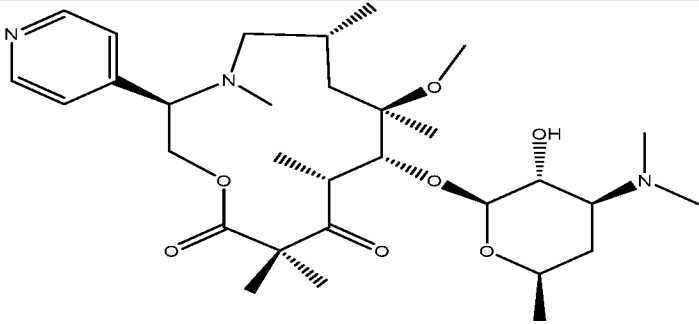
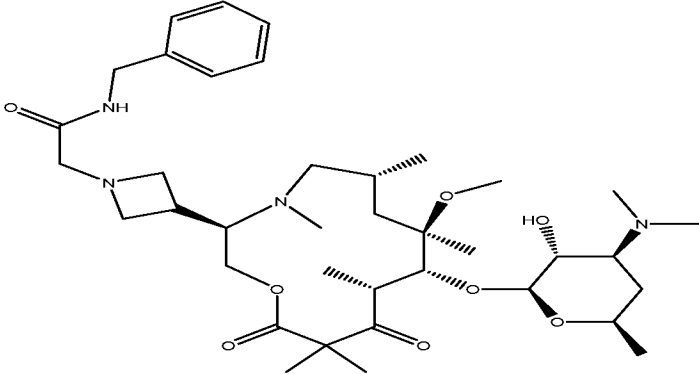
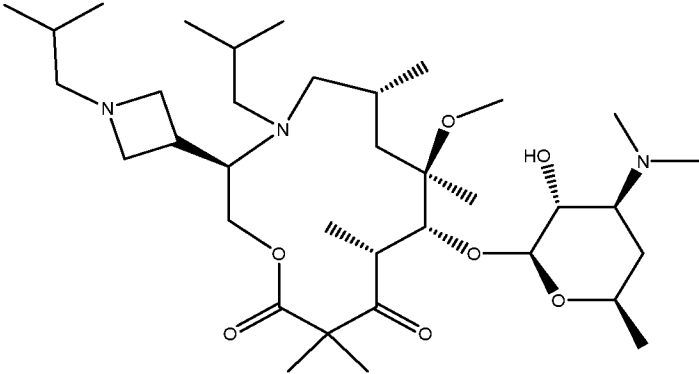
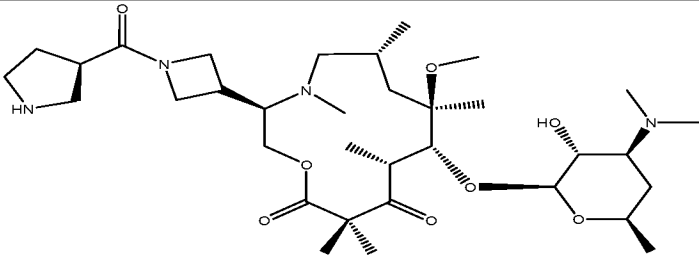
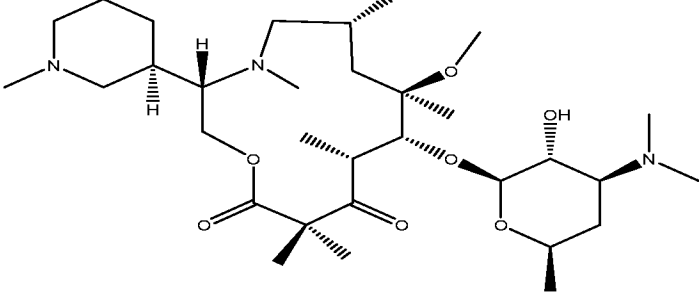
Таблица А

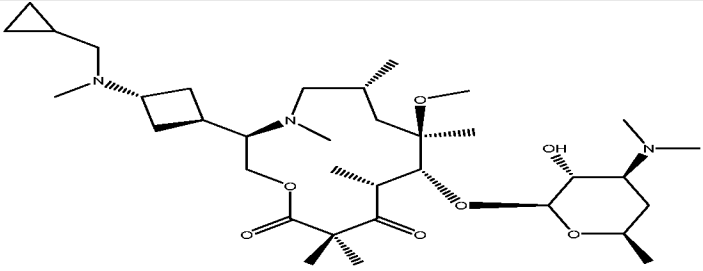
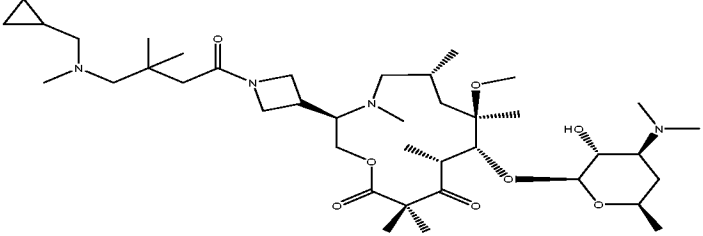
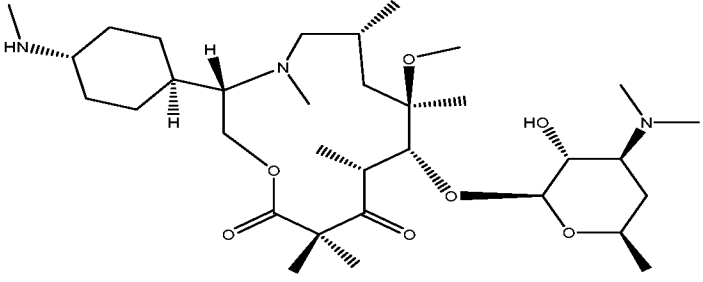
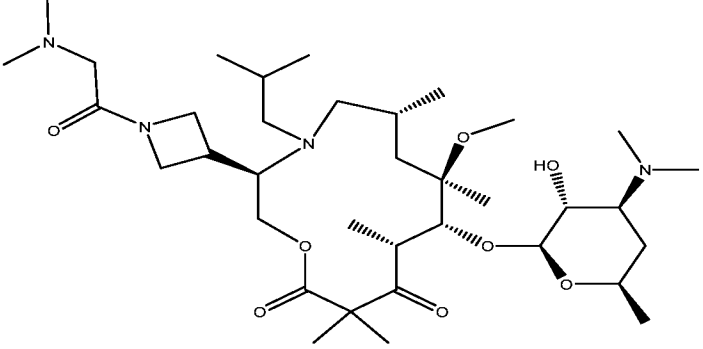
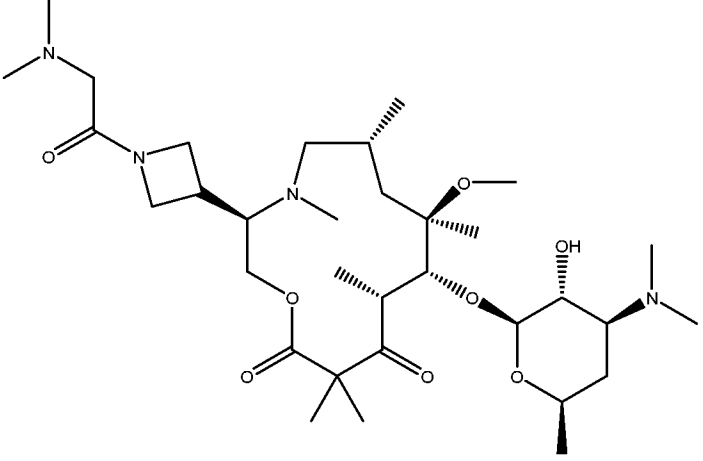
Соединение #	Структура
1	

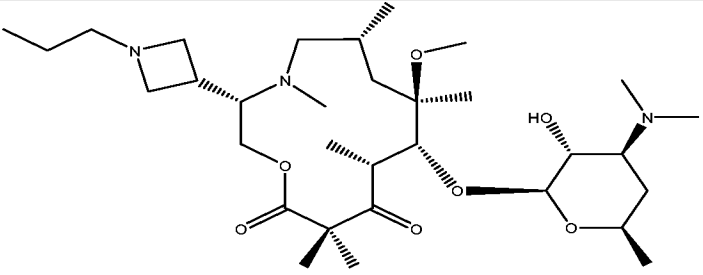
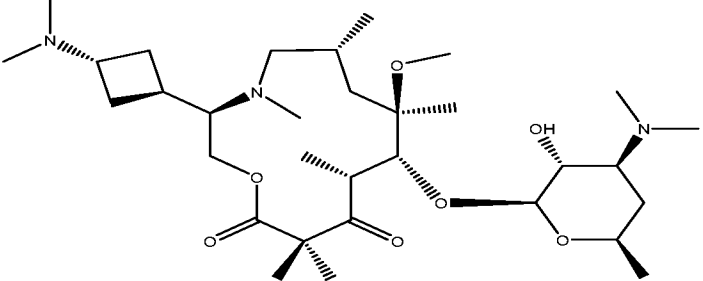
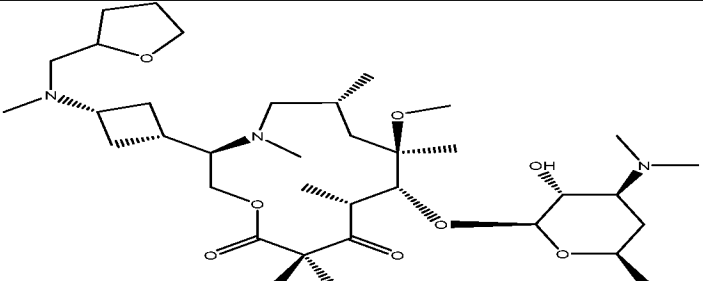
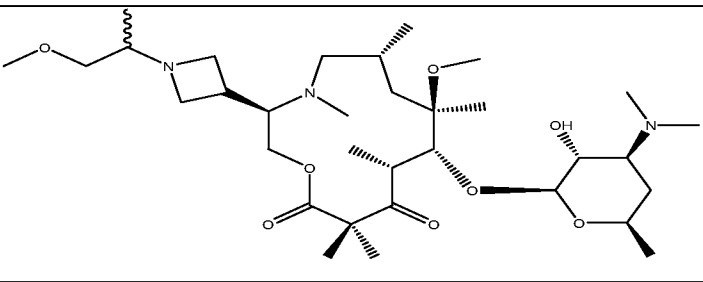
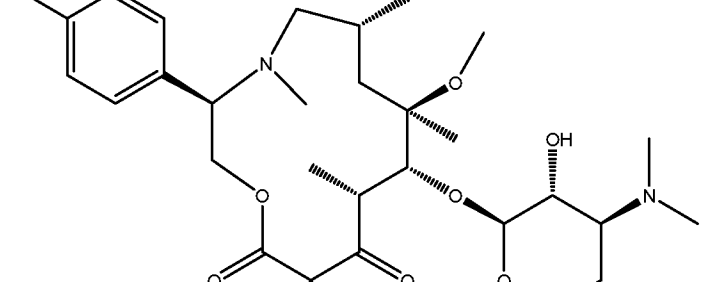
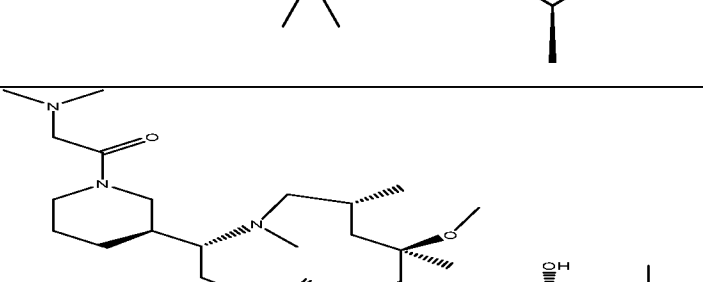
2	
4	
5	
6	
7	
8	

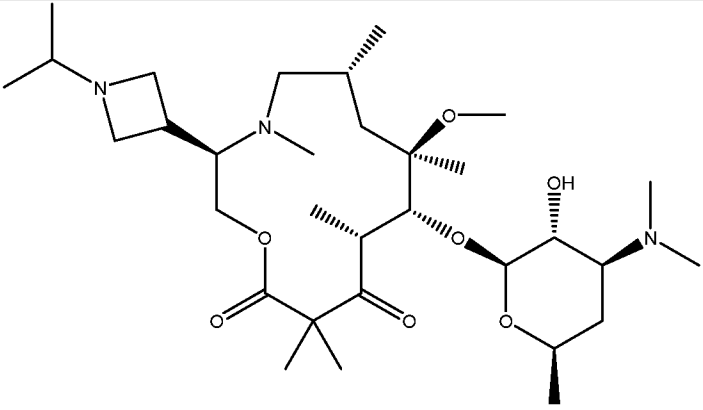
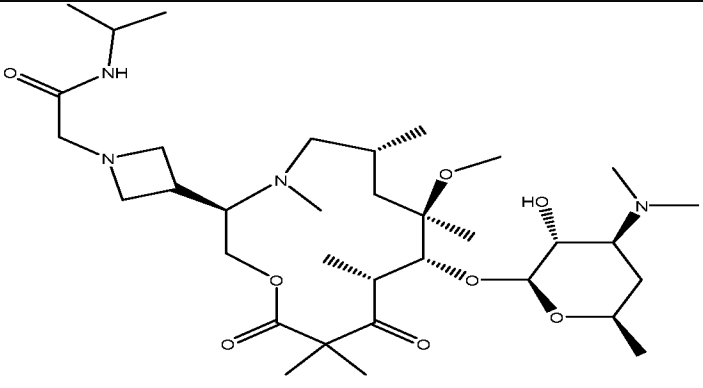
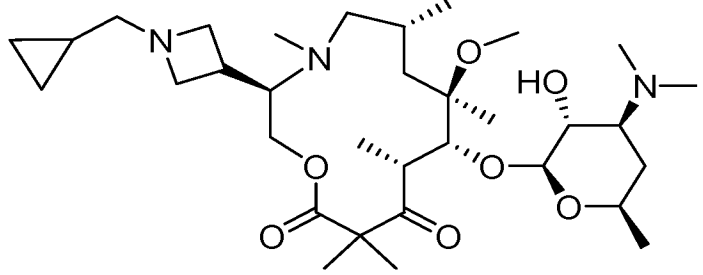
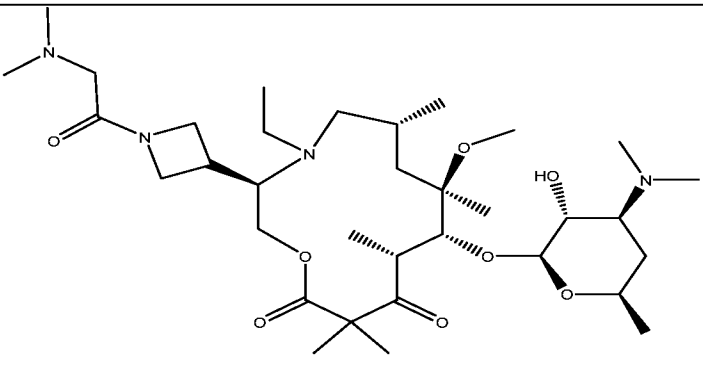
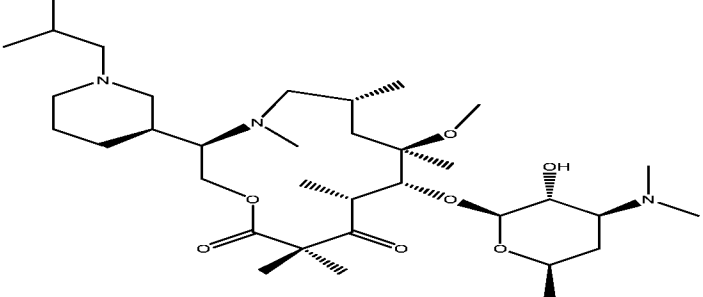
9	
10	
11	
12	
13	

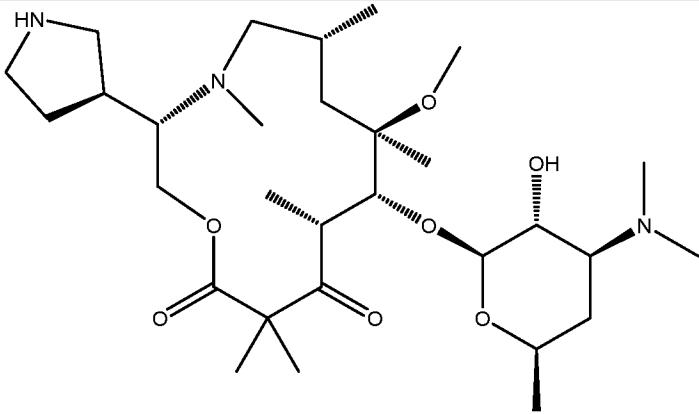
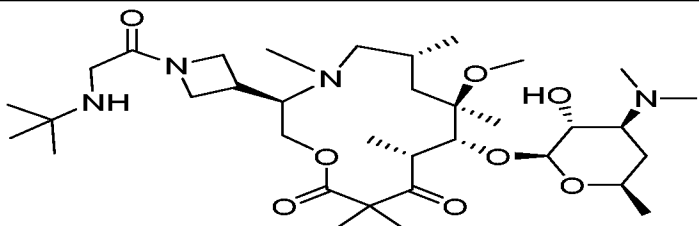
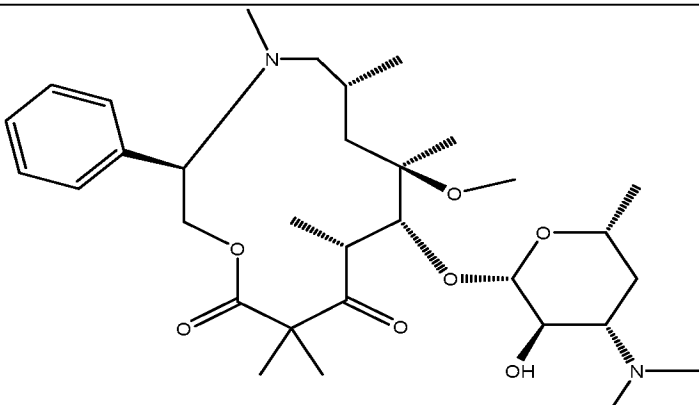
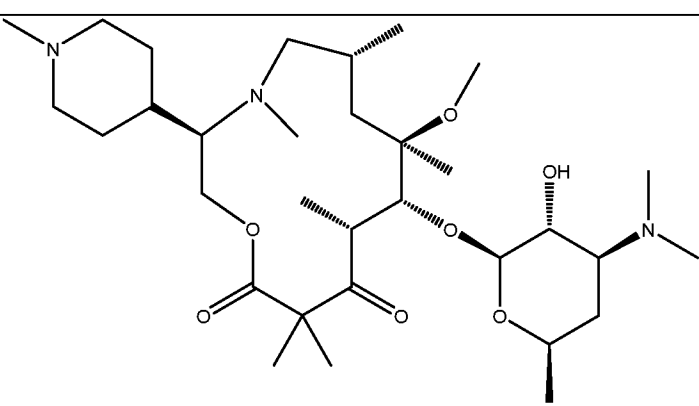
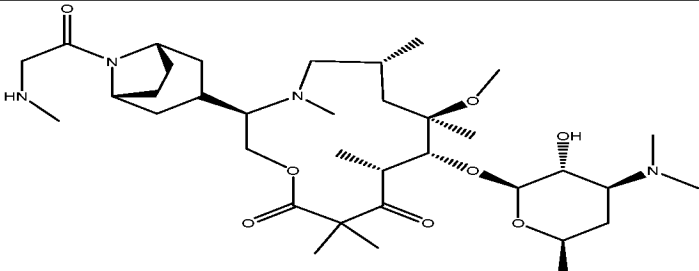
14	
15	
16	
17	
18	

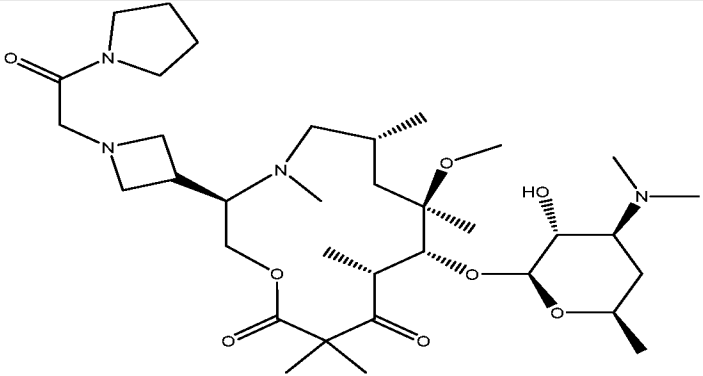
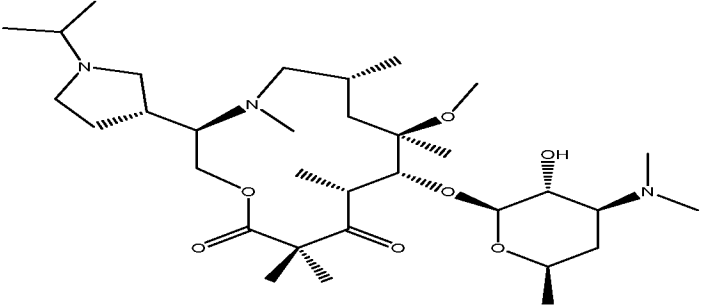
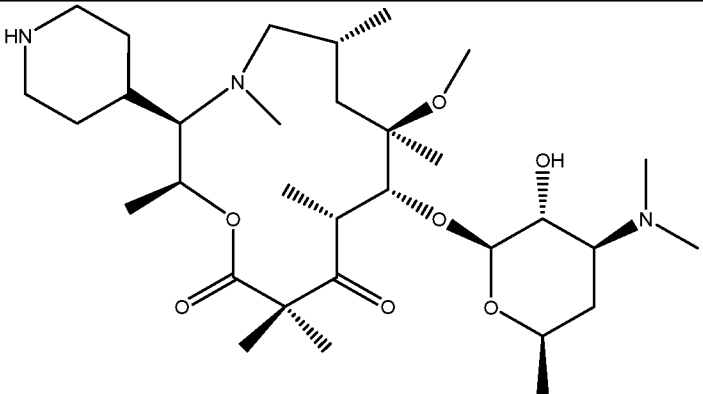
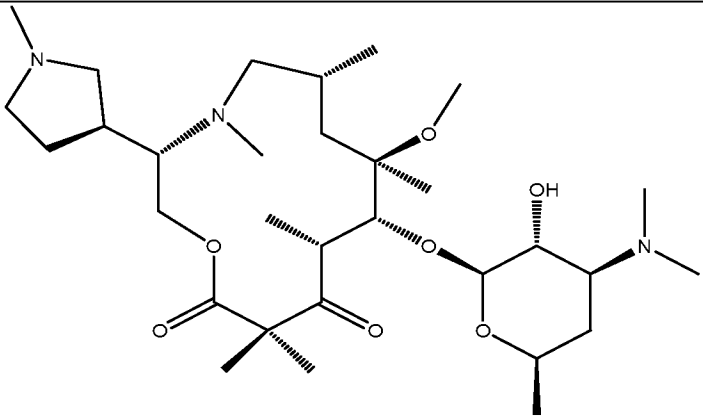
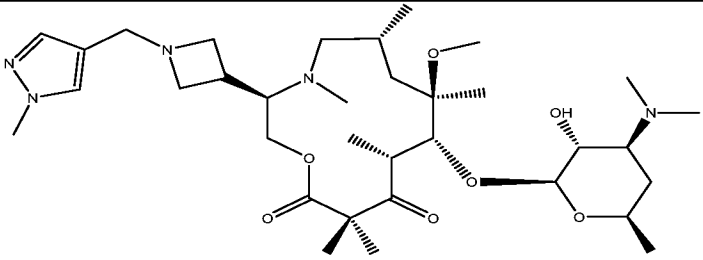
19	
20	
21	
22	
23	

24	
25	
26	
27	
28	

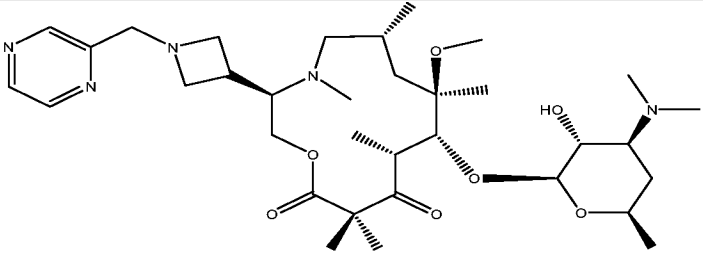
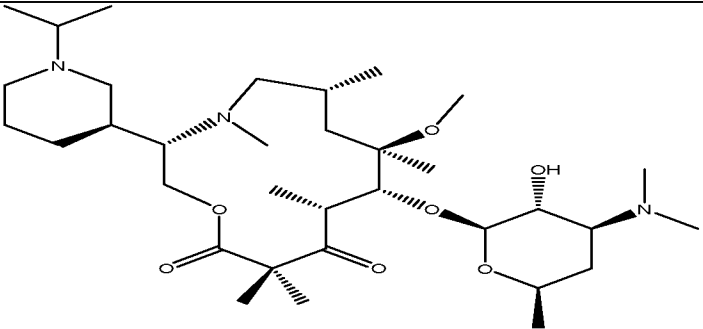
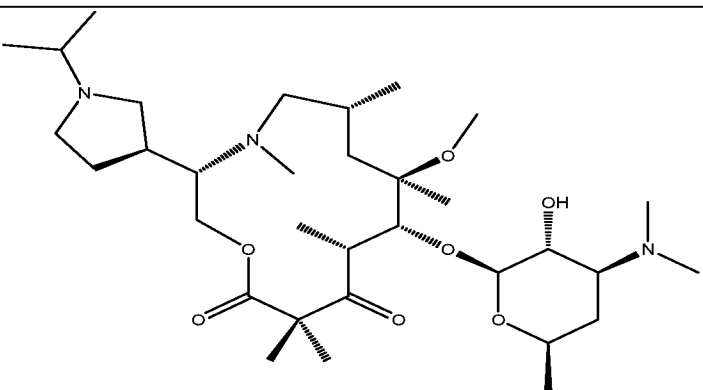
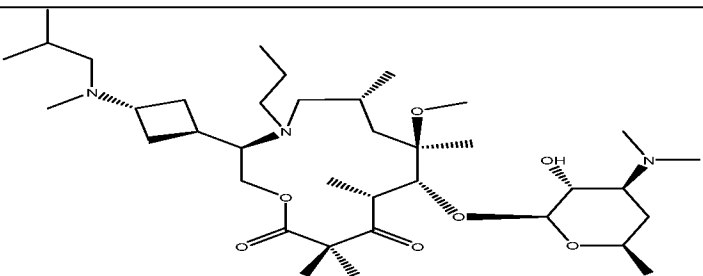
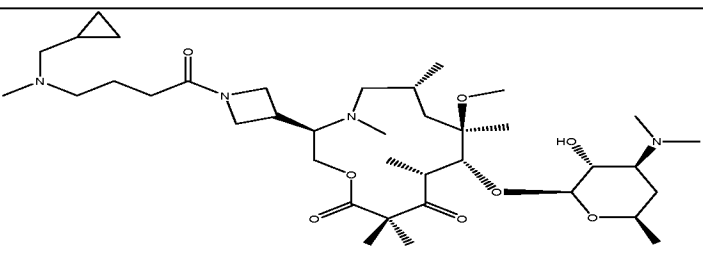
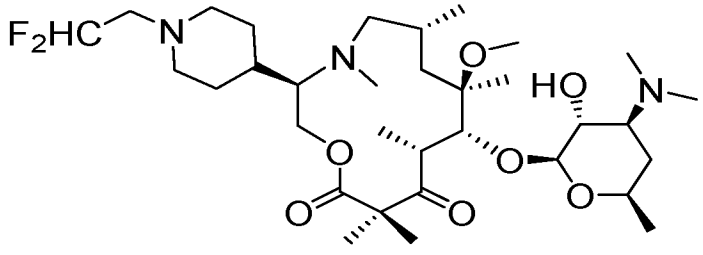
29	
30	
31	
32	
33	
34	

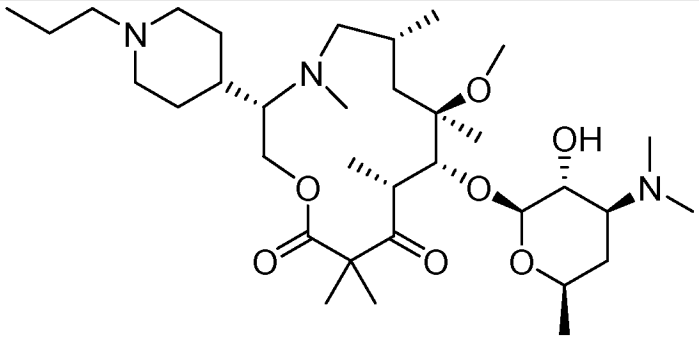
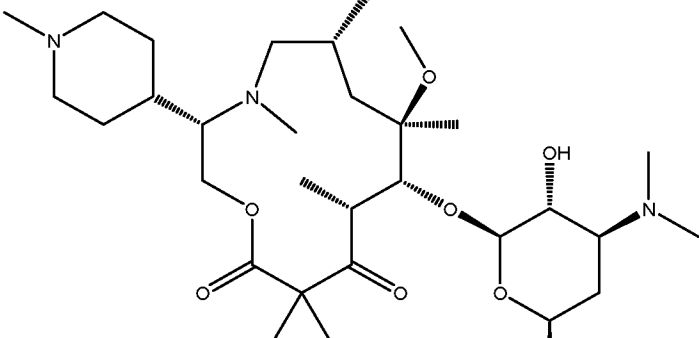
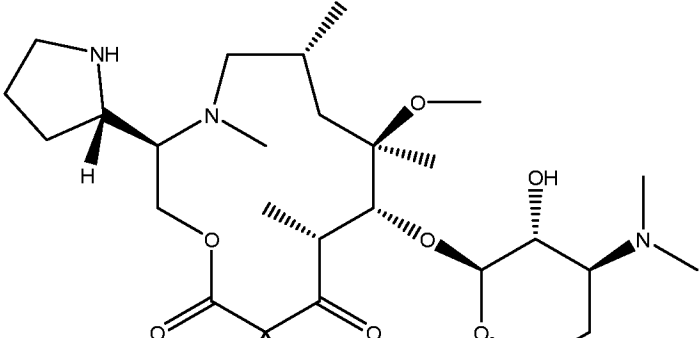
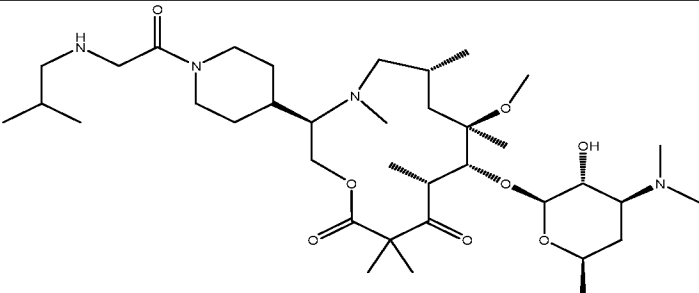
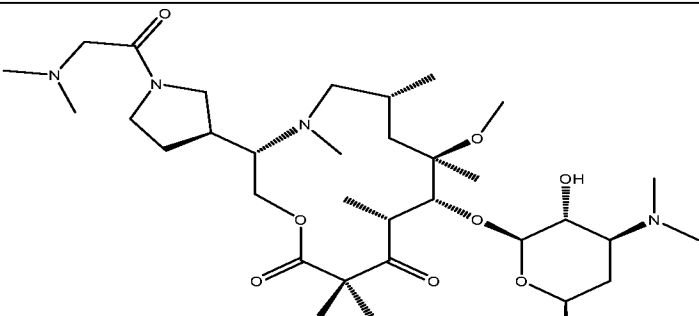
35	
36	
37	
38	
39	

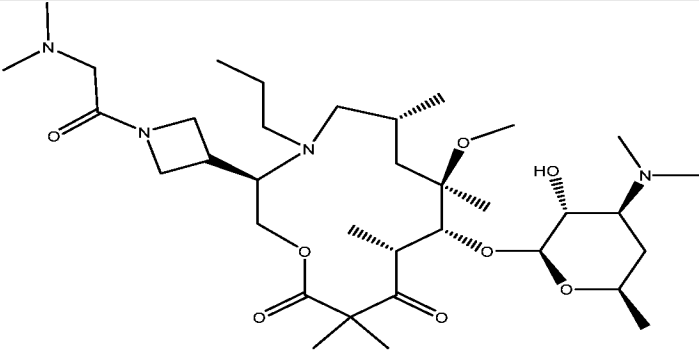
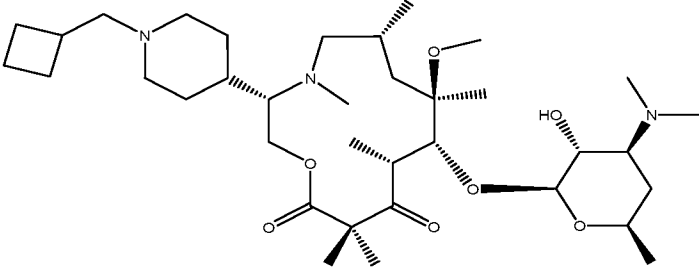
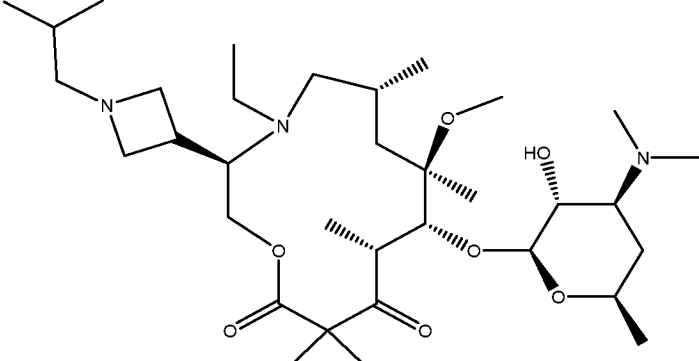
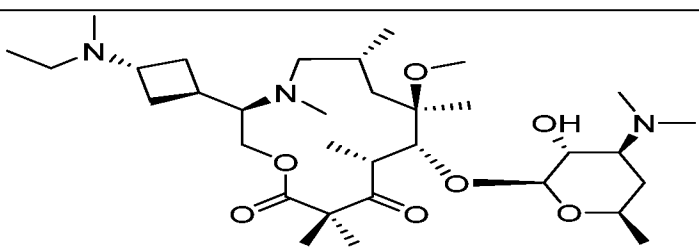
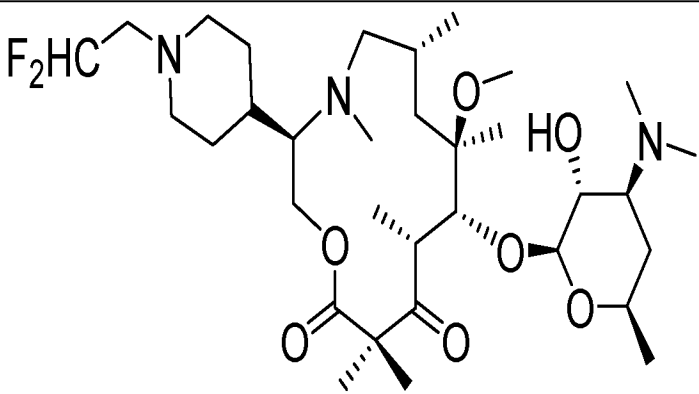
40	
41	
42	
43	
44	

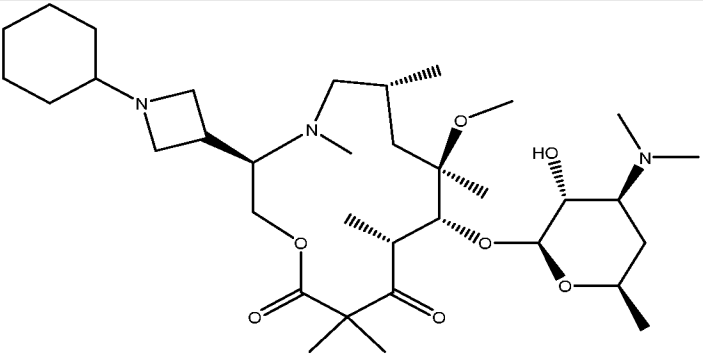
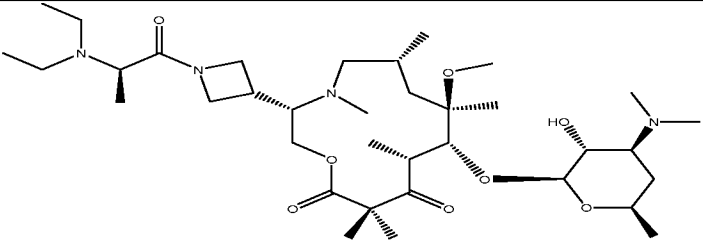
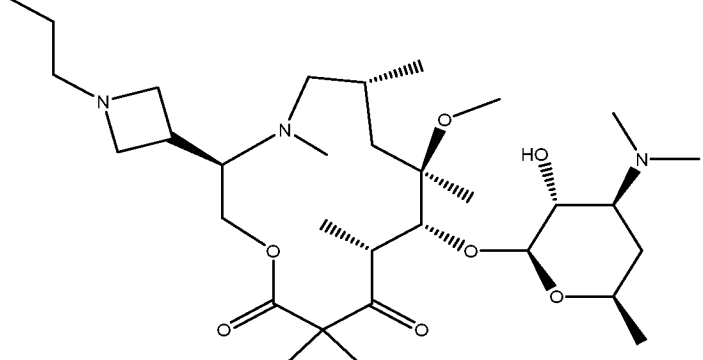
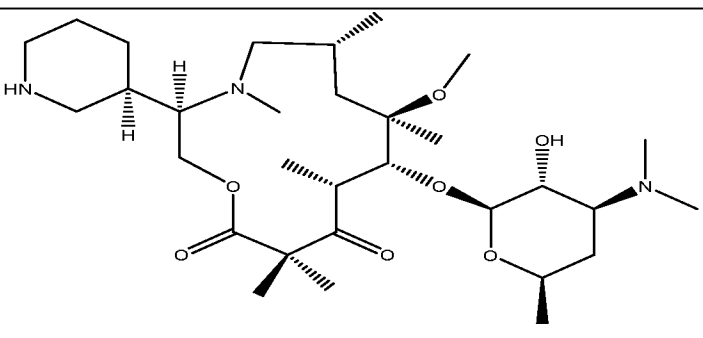
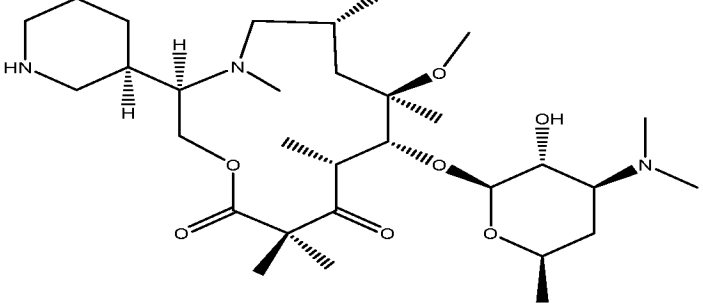
45	
46	
47	
48	
49	

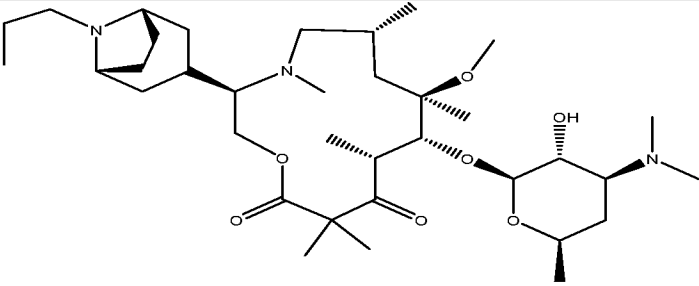
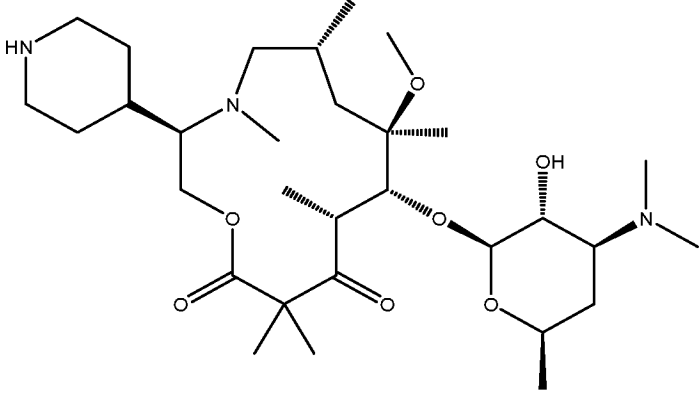
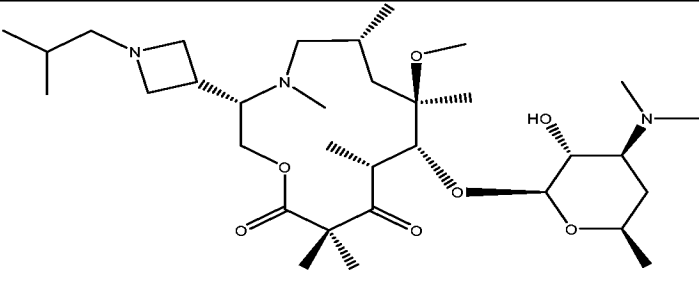
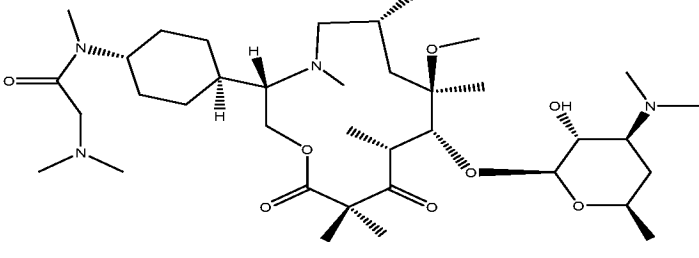
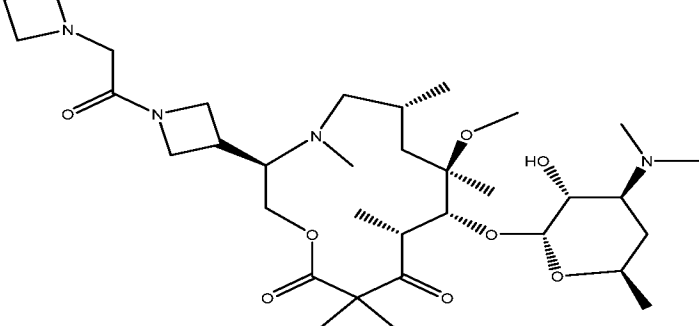
50	
51	
52	
53	
54	

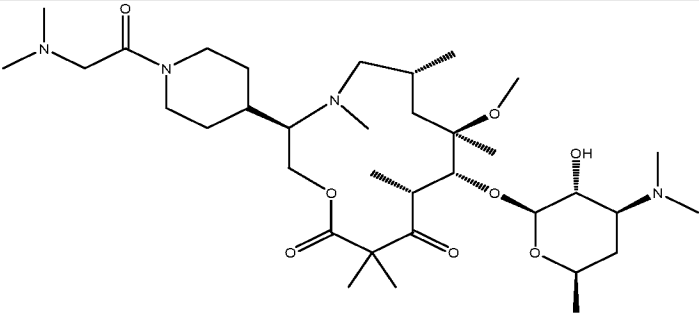
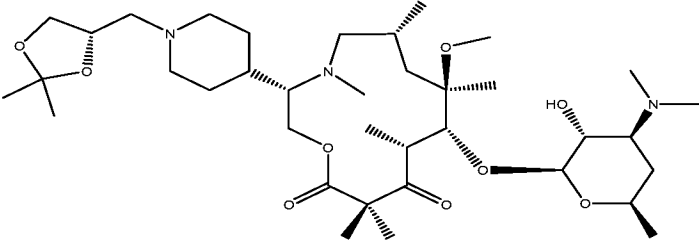
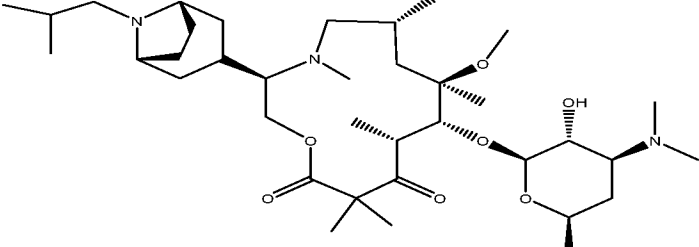
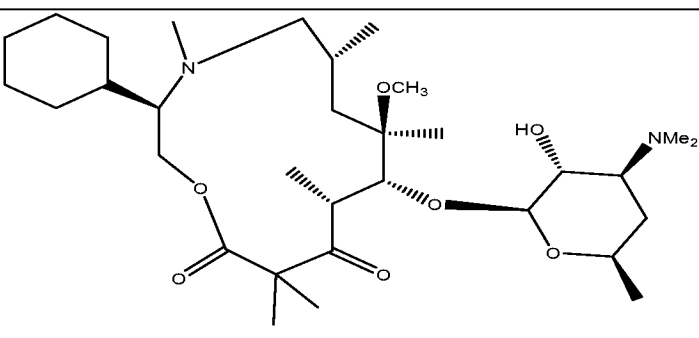
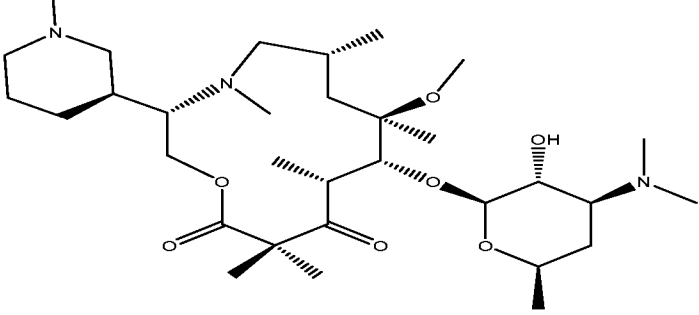
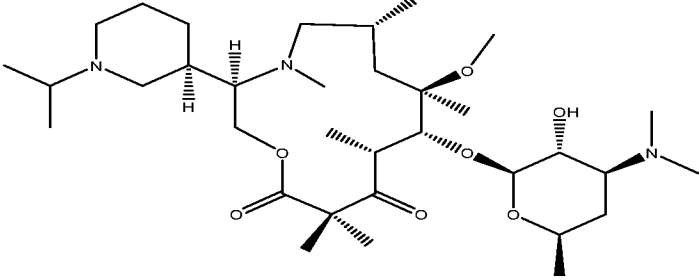
55	
56	
57	
60	
61	
62	

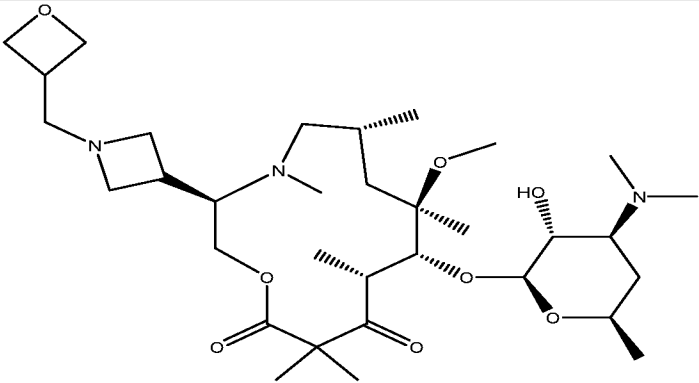
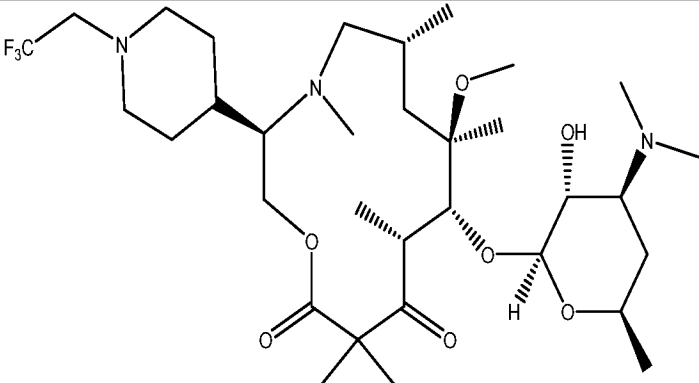
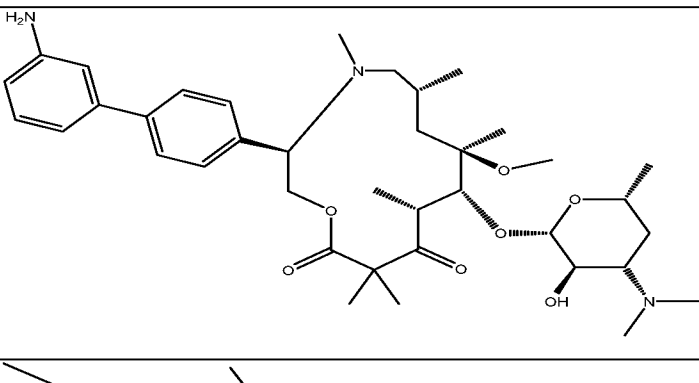
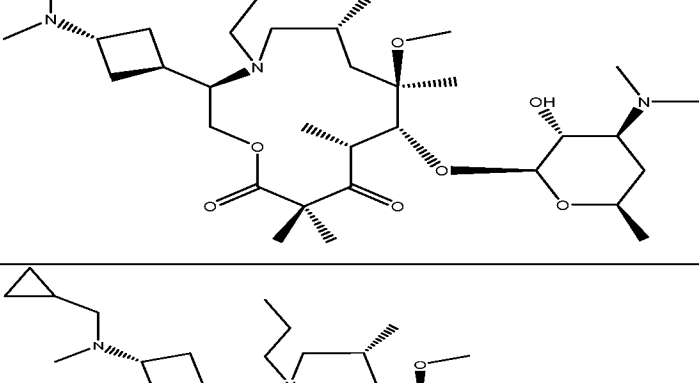
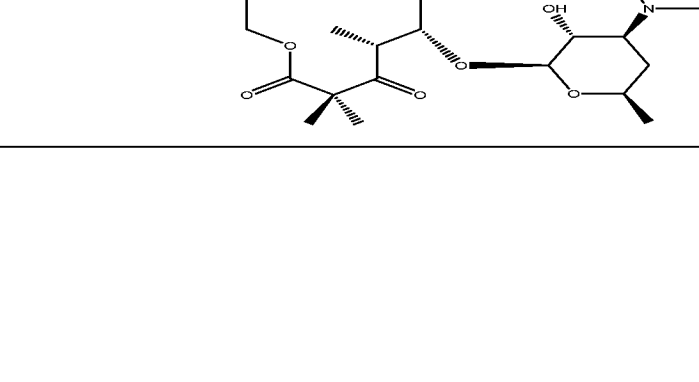
63	
64	
65	
66	
67	

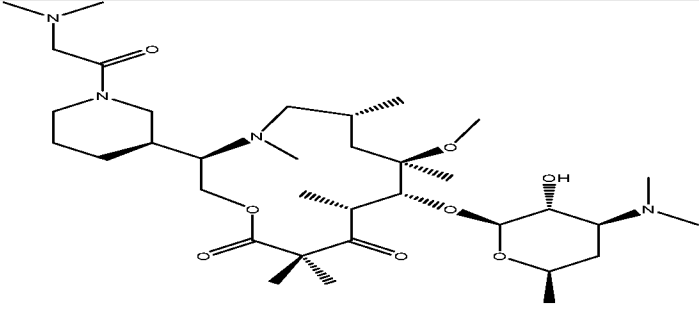
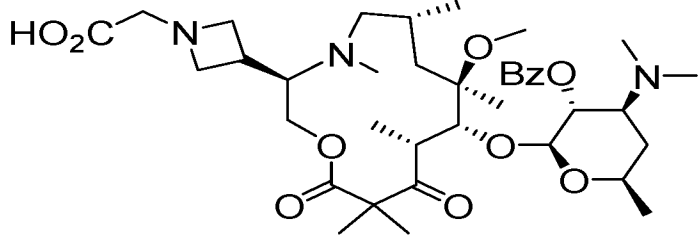
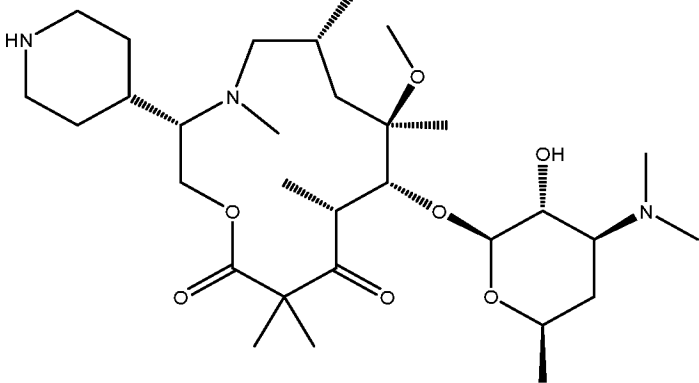
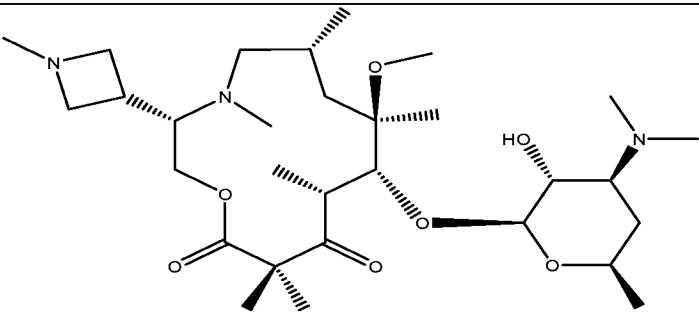
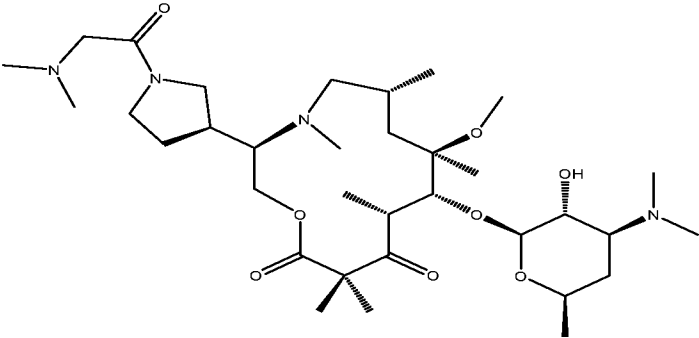
68	
69	
70	
71	
72	

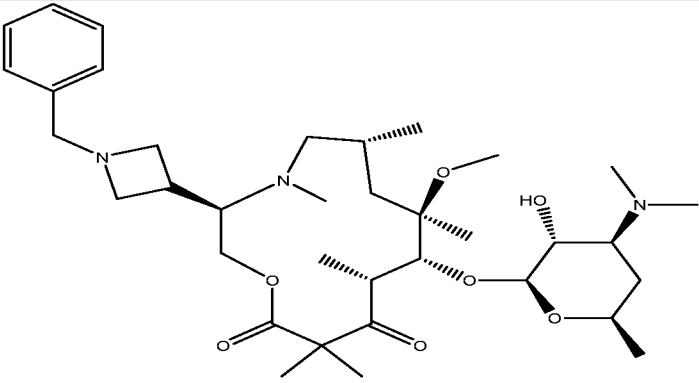
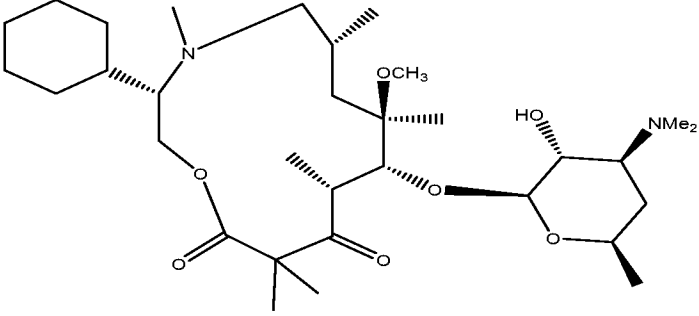
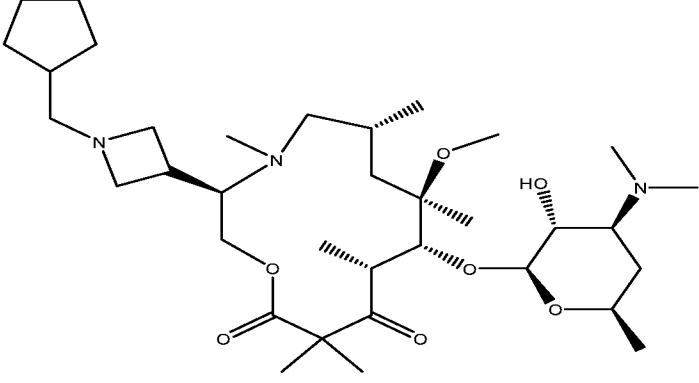
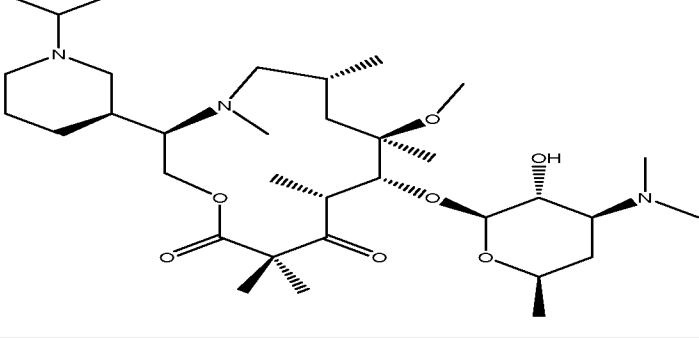
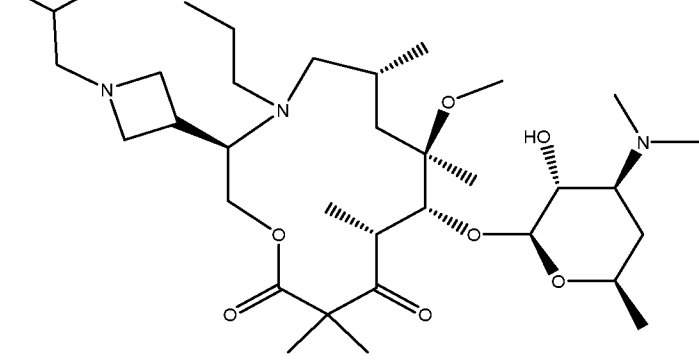
73	
74	
76	
77	
78	

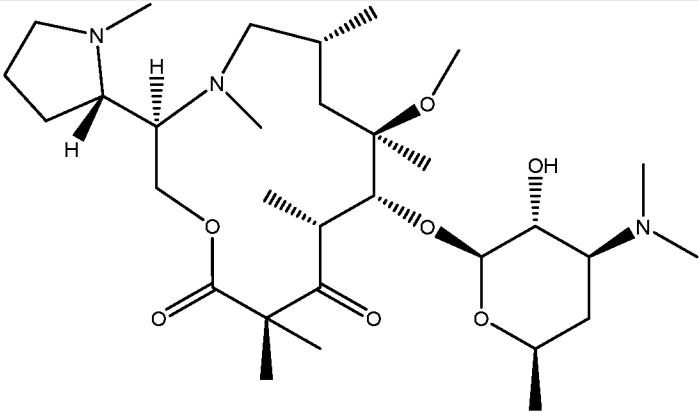
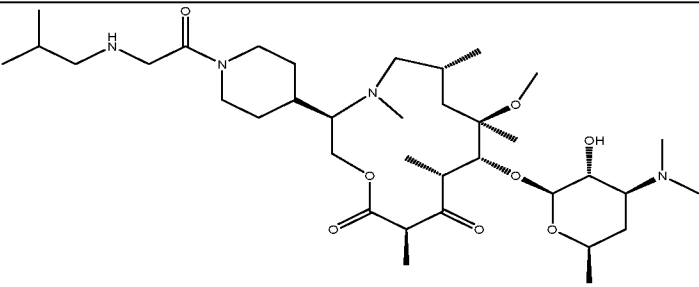
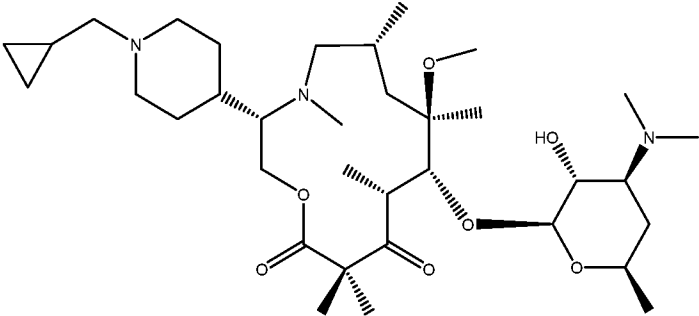
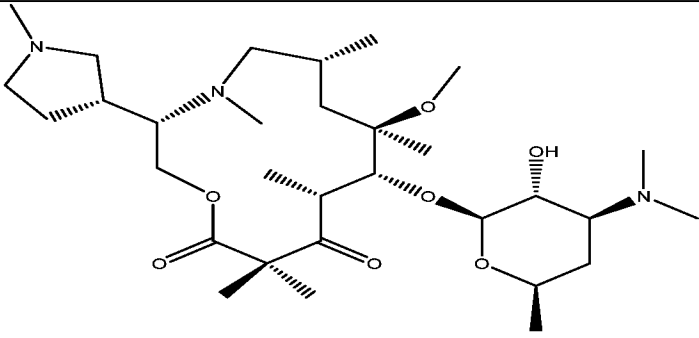
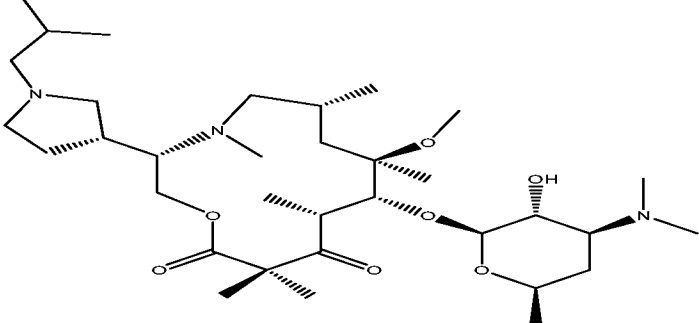
79	
80	
81	
82	
84	

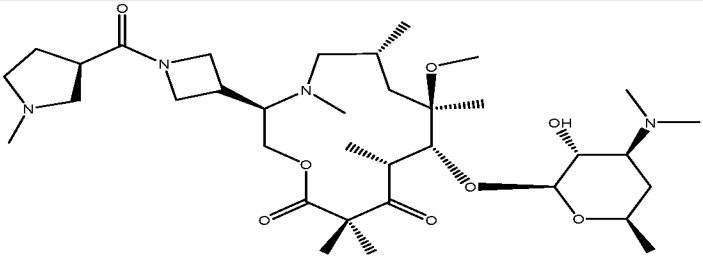
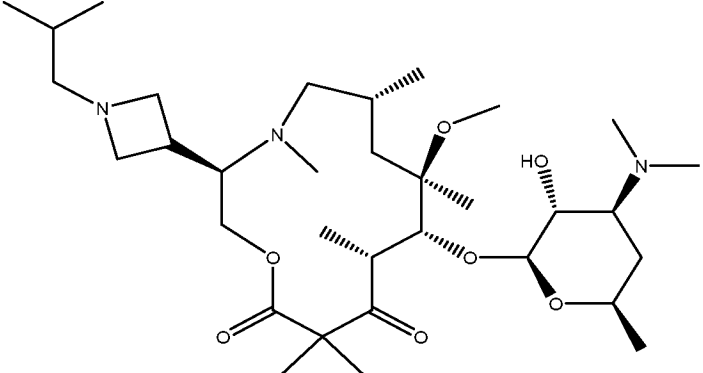
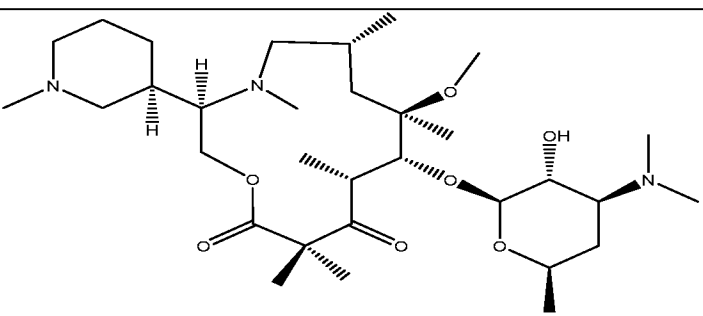
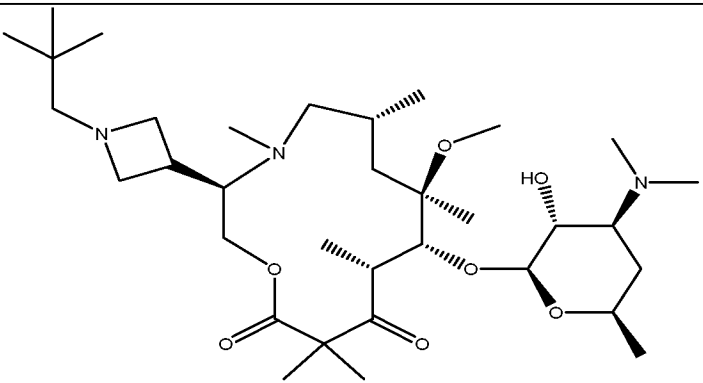
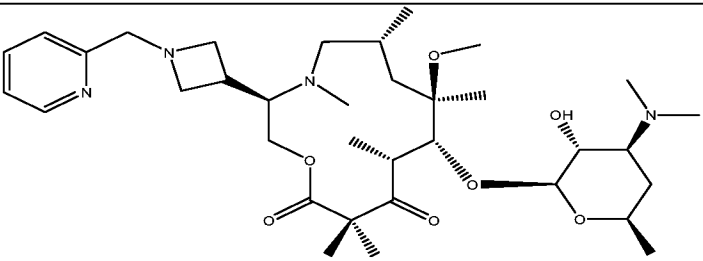
85	
86	
87	
88	
89	
90	

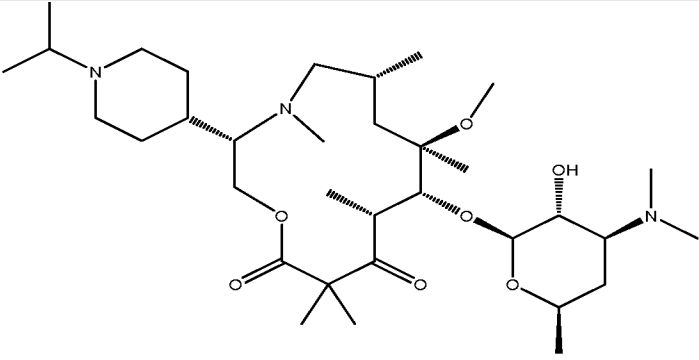
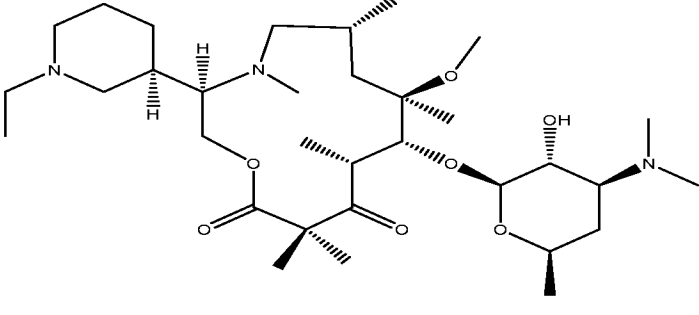
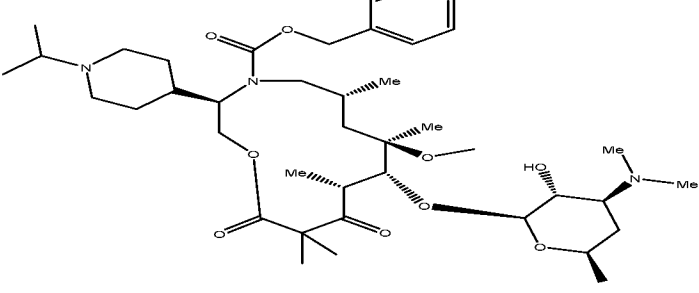
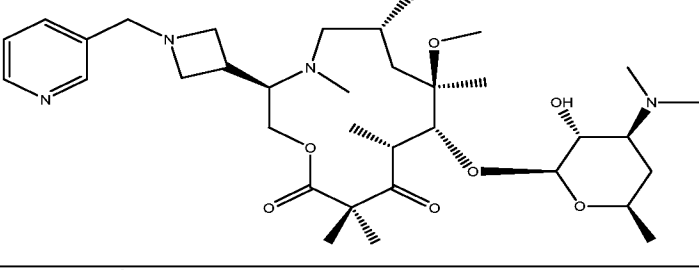
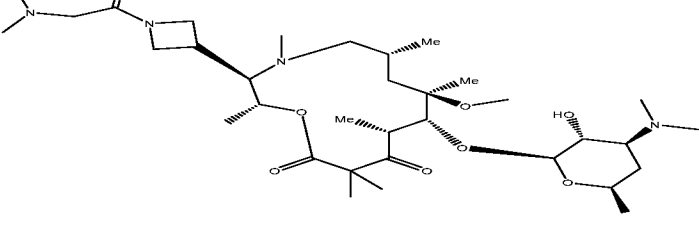
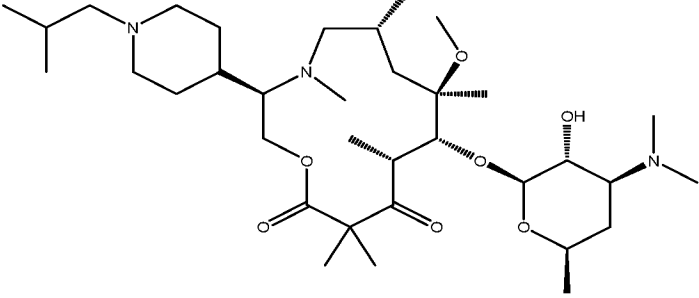
91	
92	
93	
94	
95	

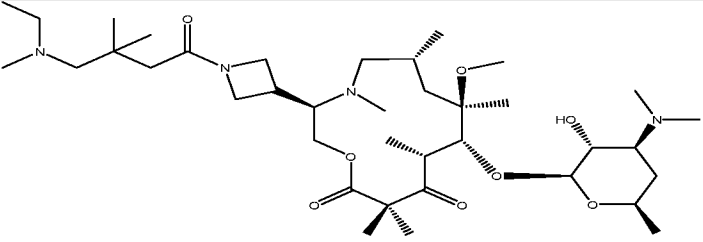
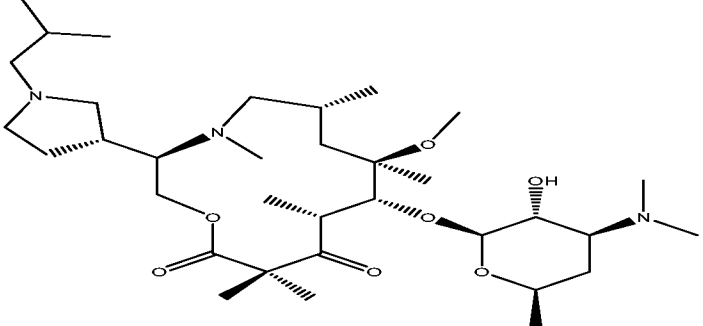
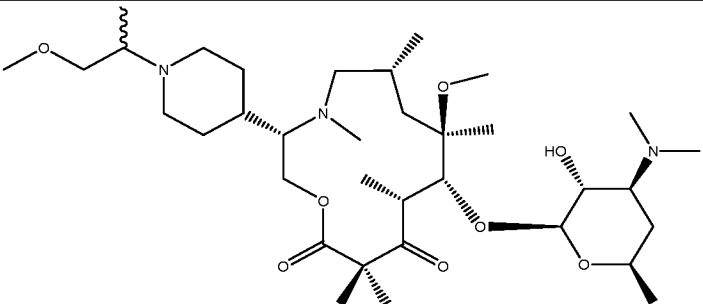
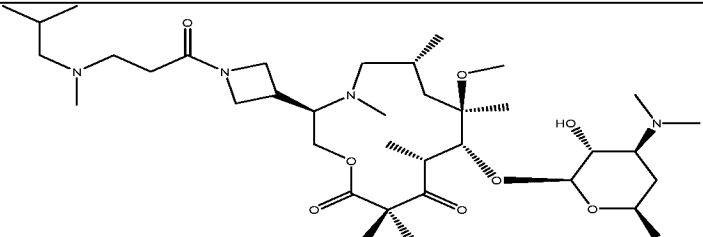
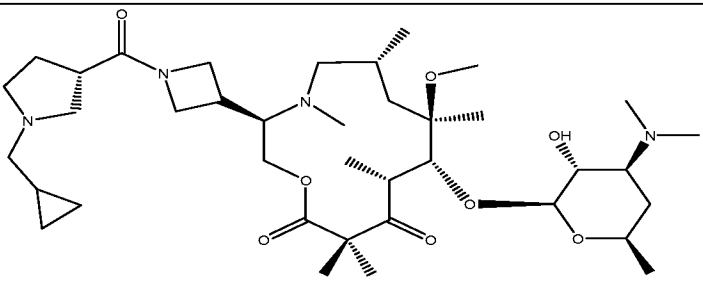
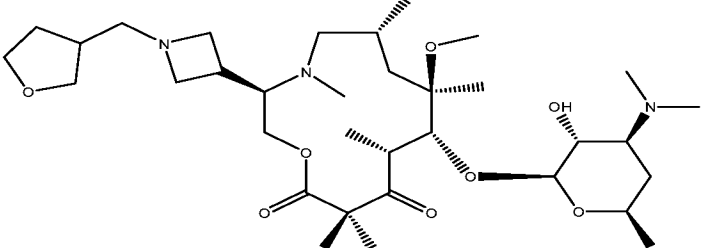
96	
97	
98	
99	
100	

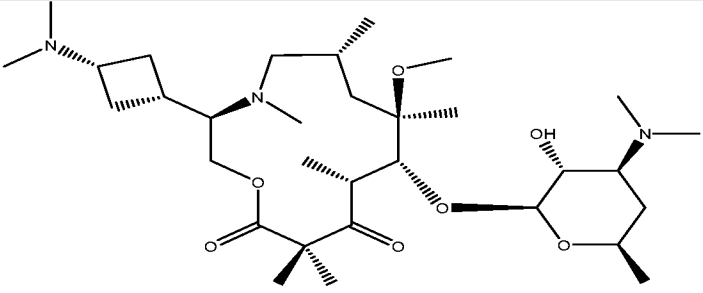
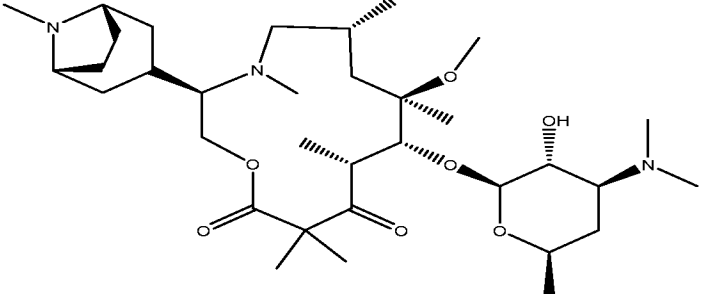
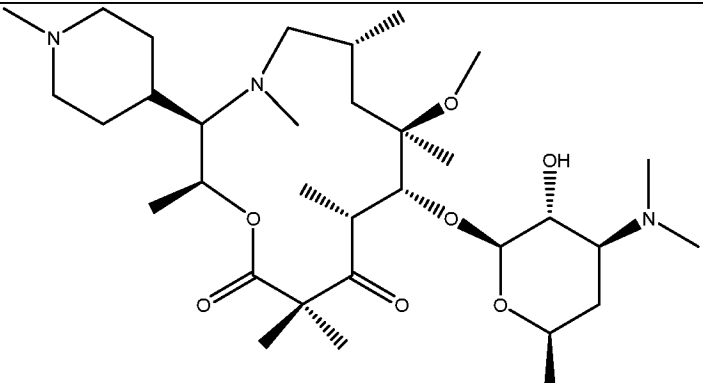
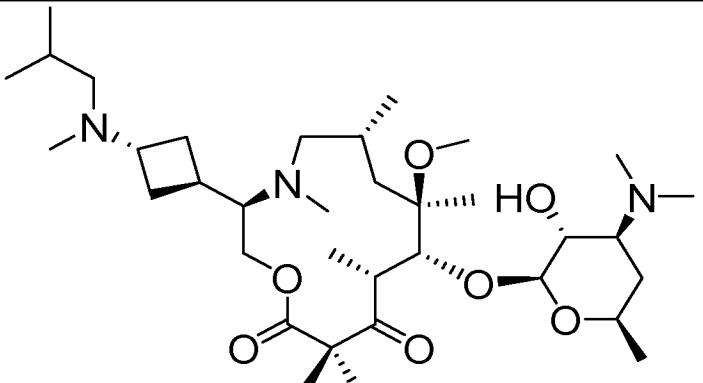
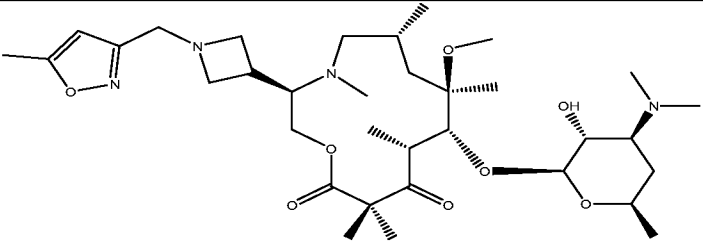
101	
102	
103	
104	
105	

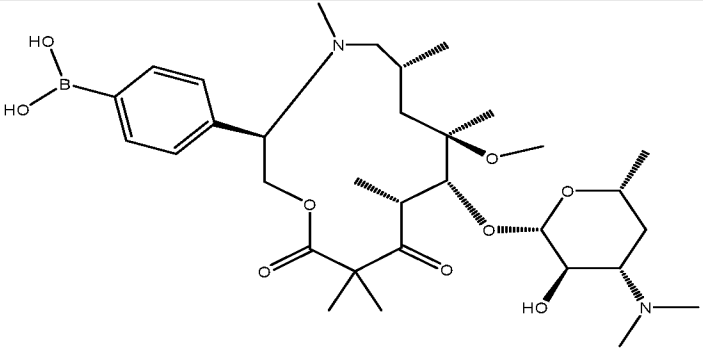
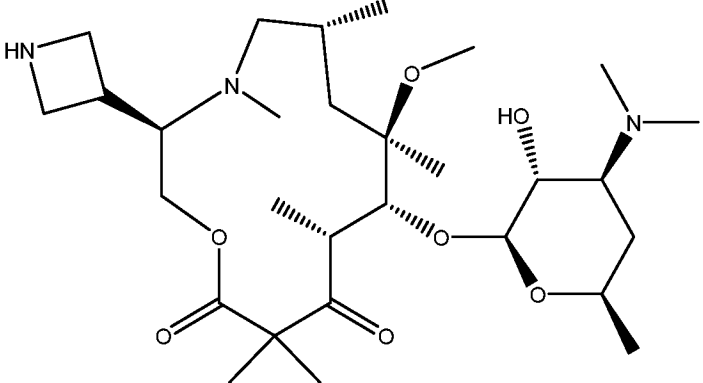
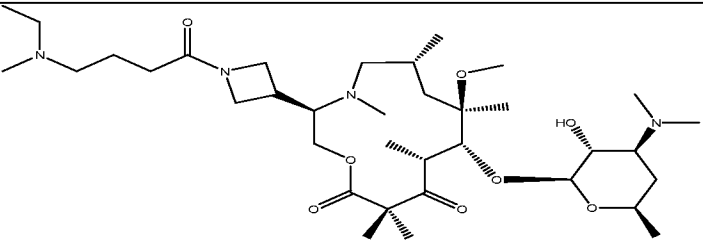
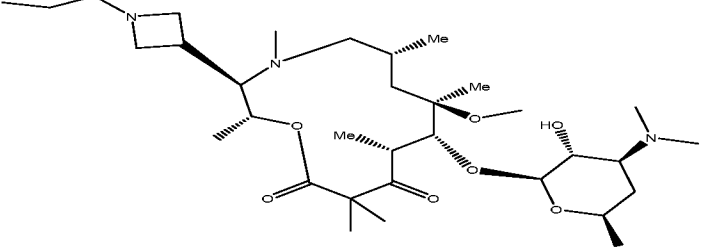
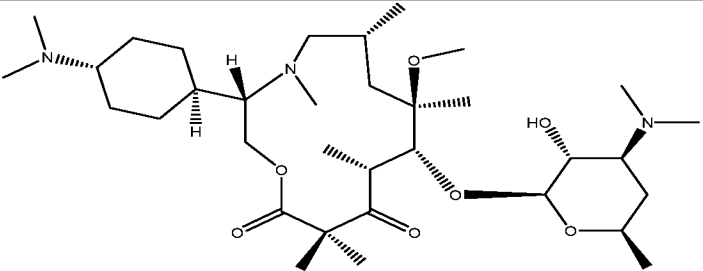
106	
107	
108	
109	
110	

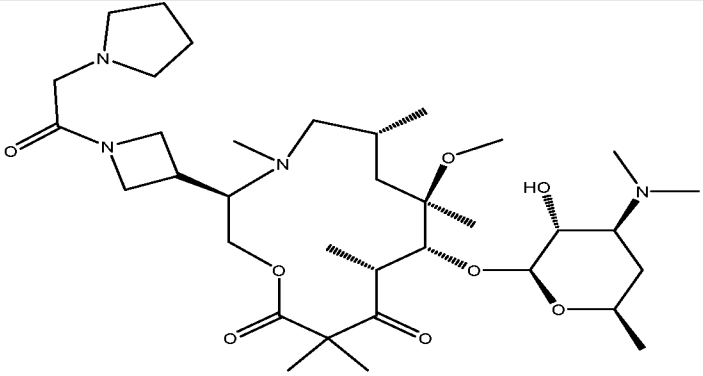
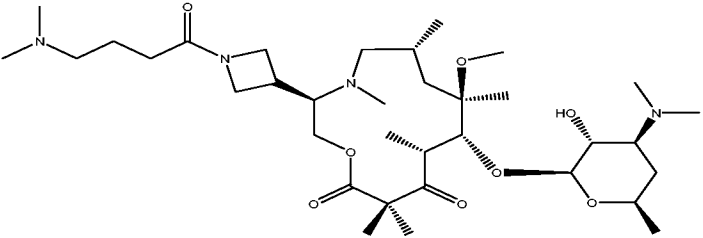
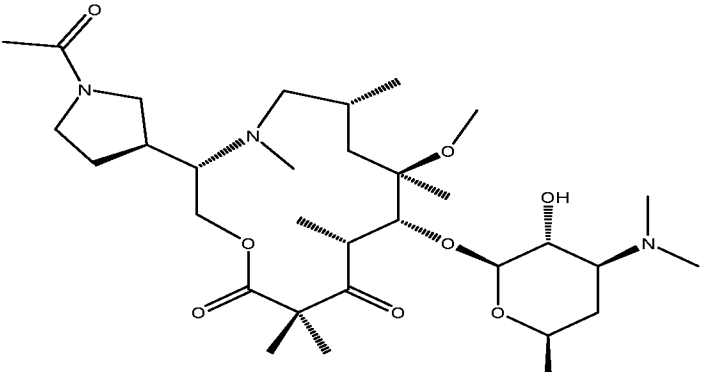
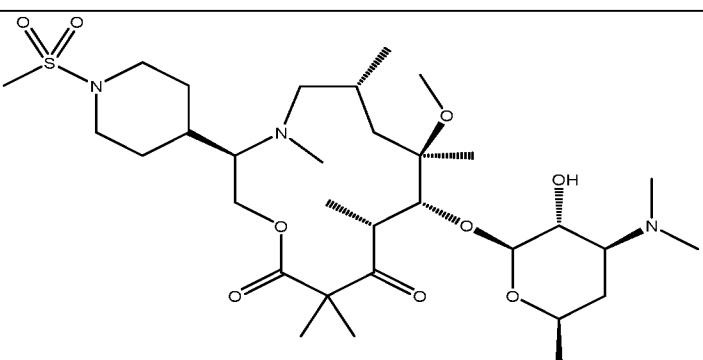
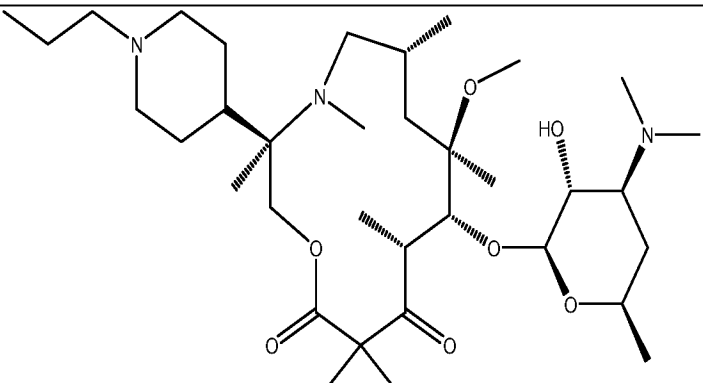
111	
112	
113	
114	
115	

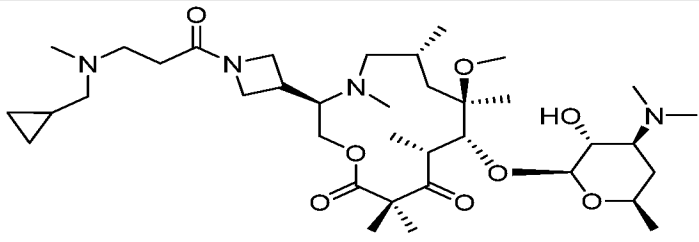
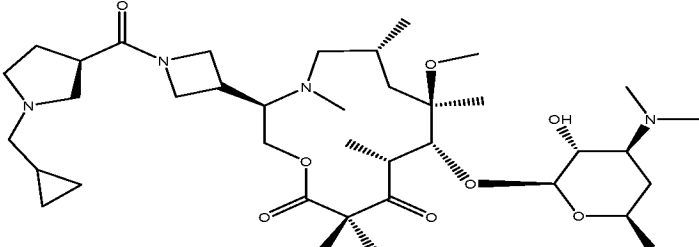
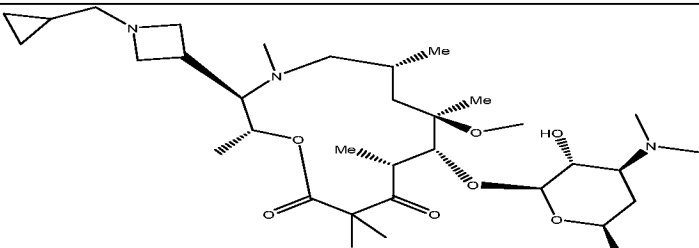
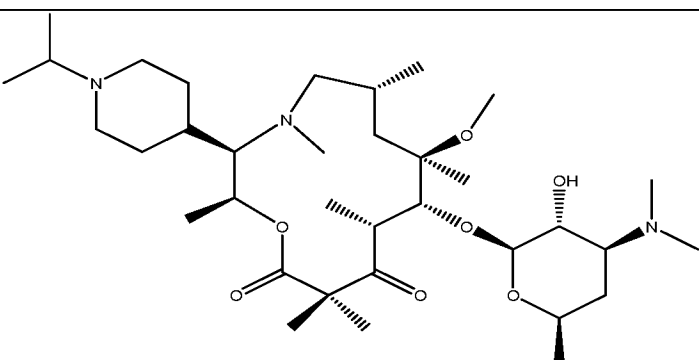
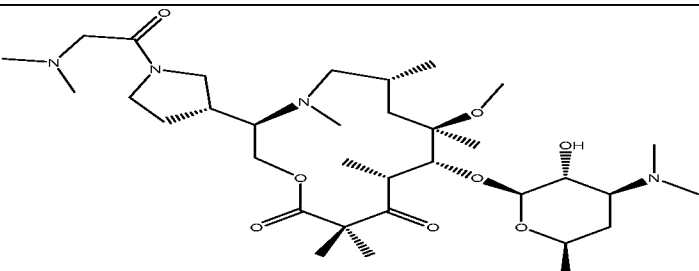
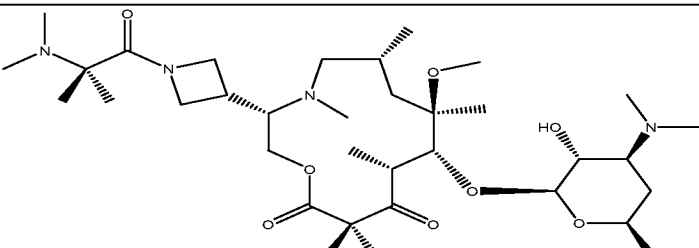
116	
117	
118	
119	
120	
121	

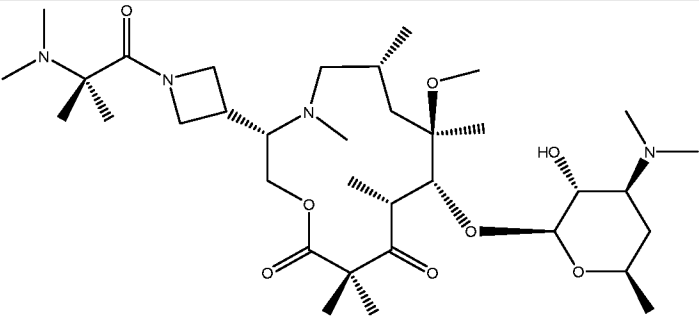
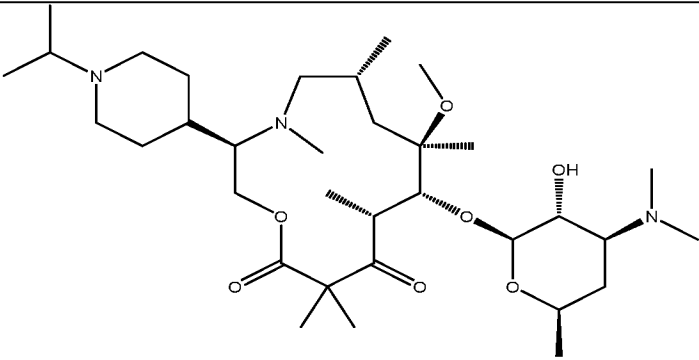
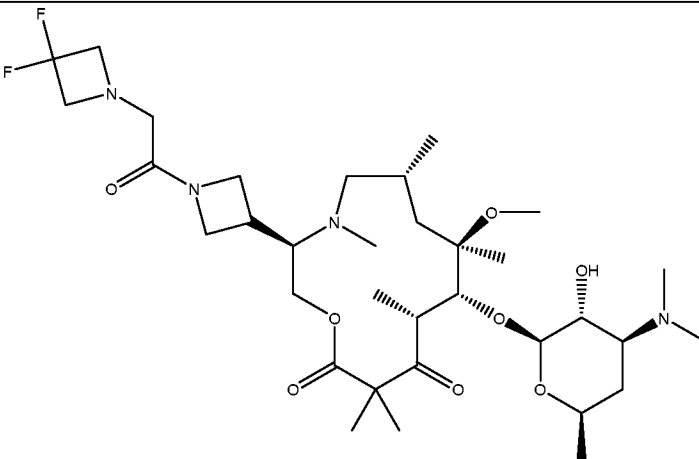
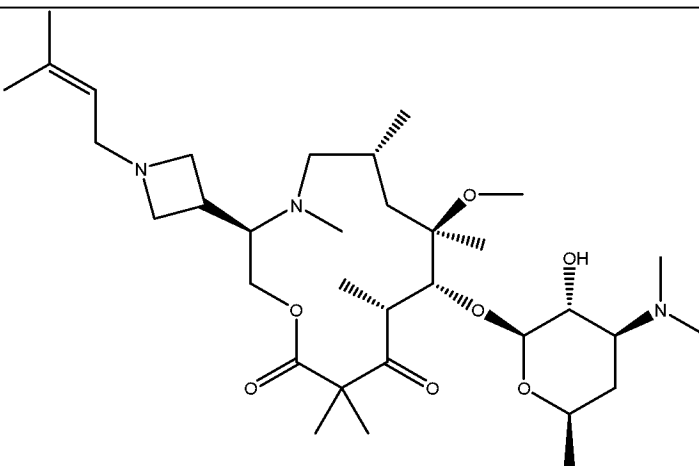
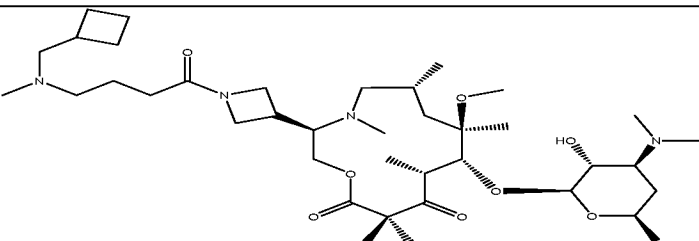
122	
123	
124	
125	
126	
127	

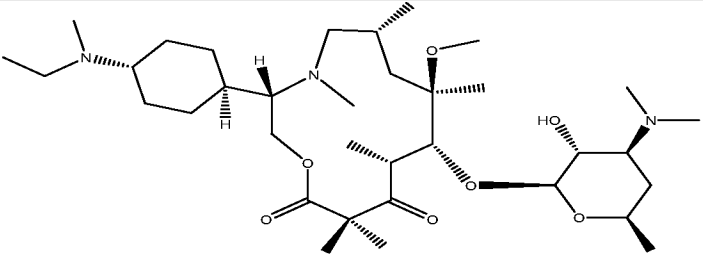
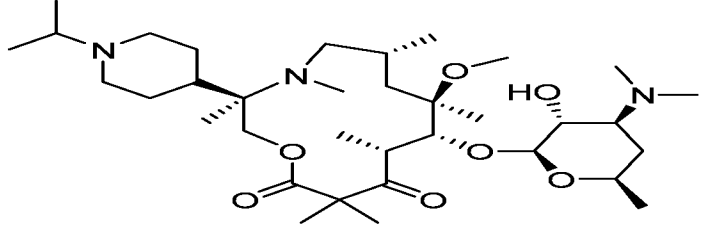
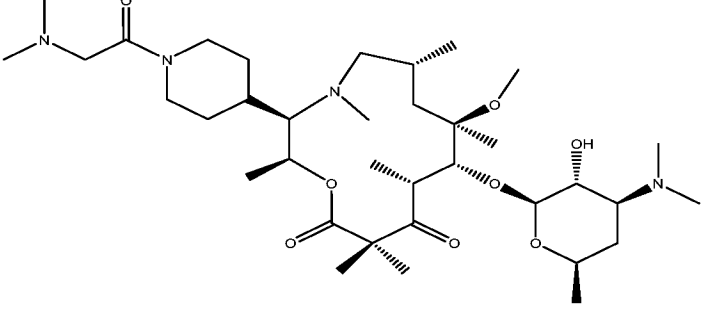
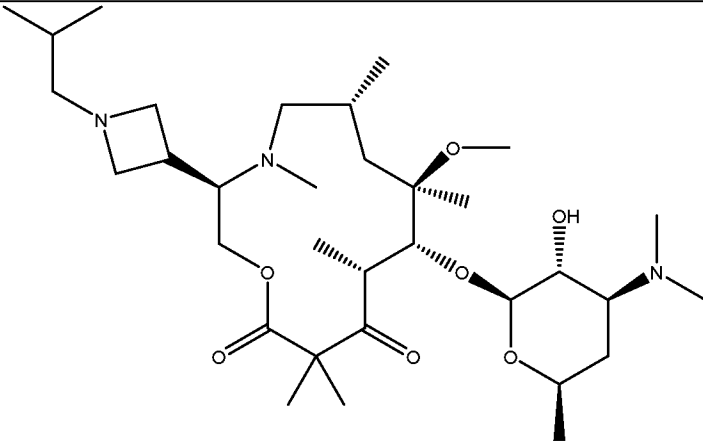
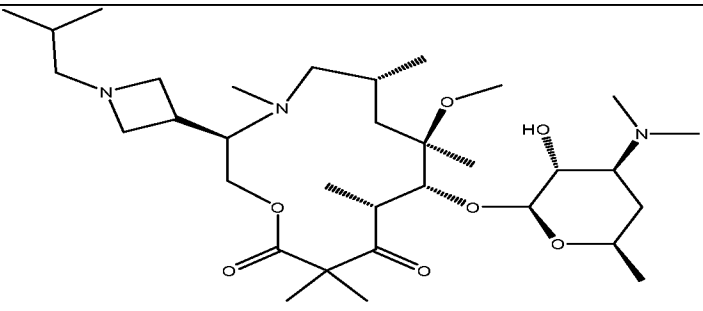
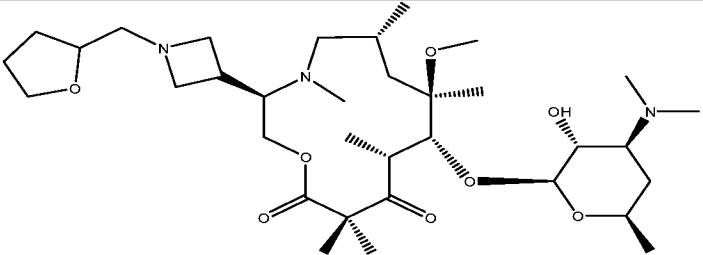
128	
129	
130	
131	
132	

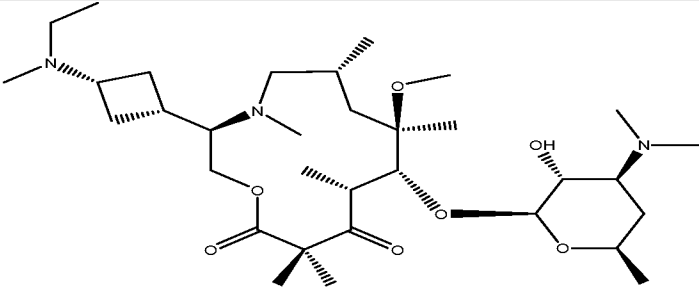
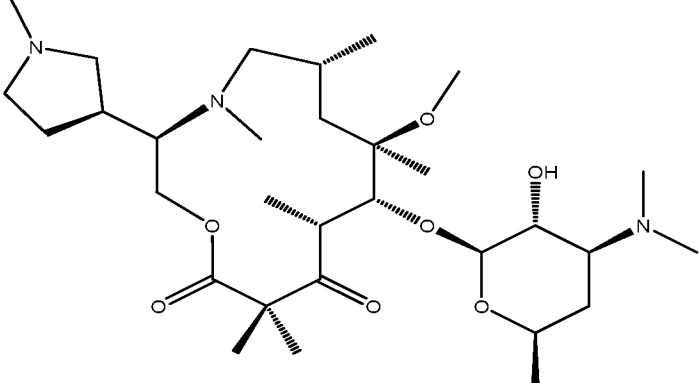
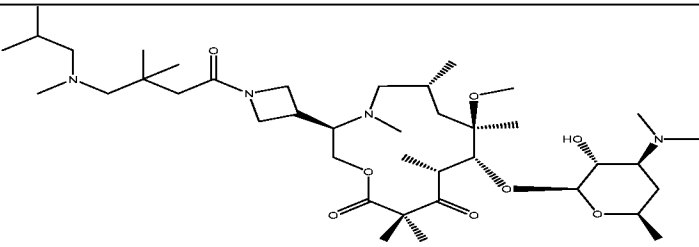
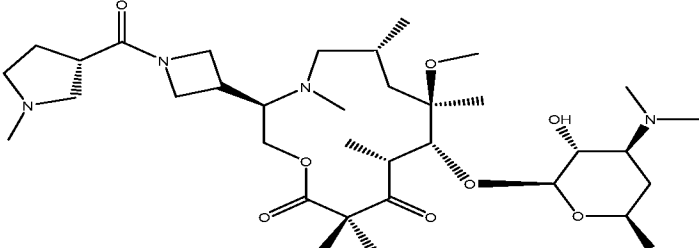
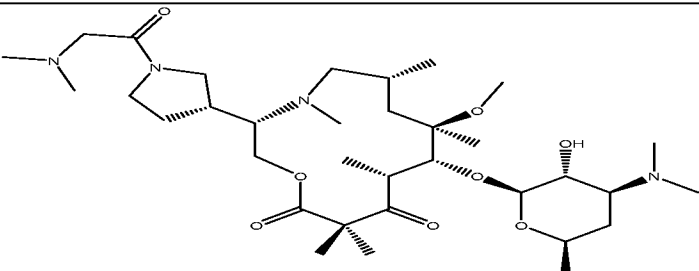
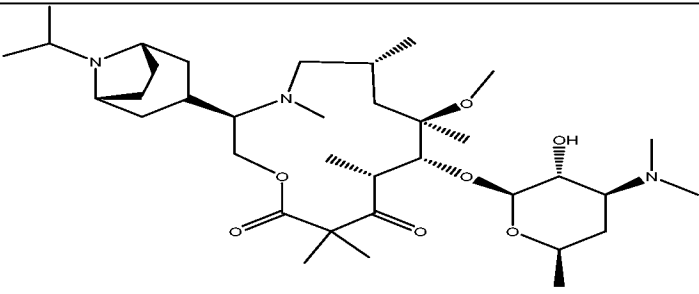
133	
133	
135	
136	
137	

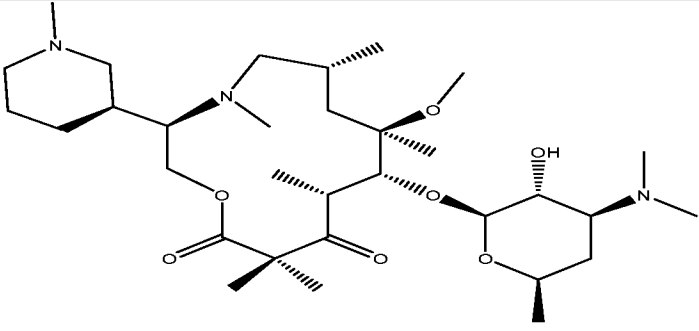
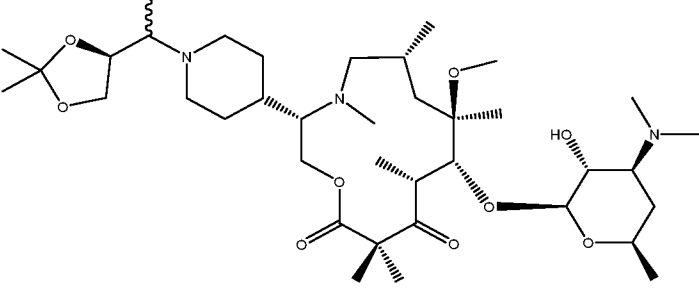
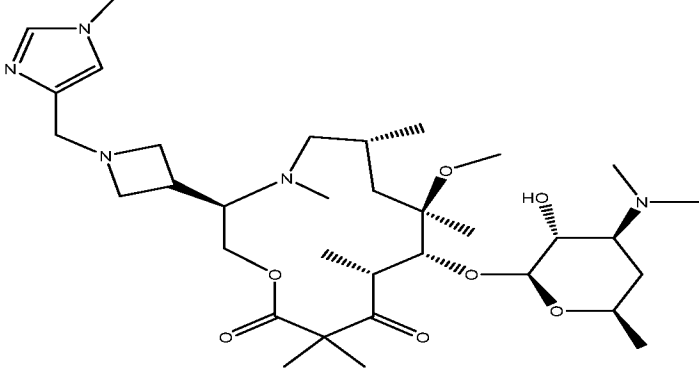
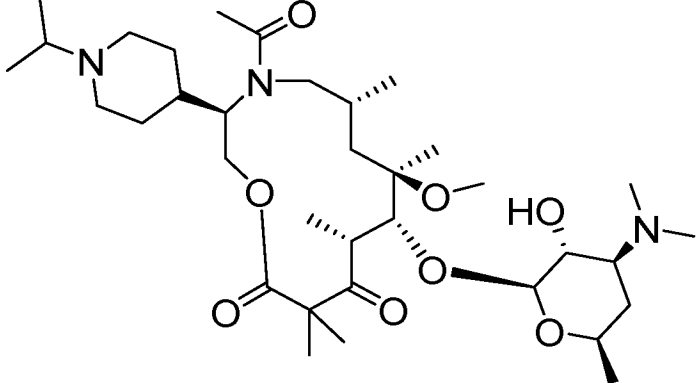
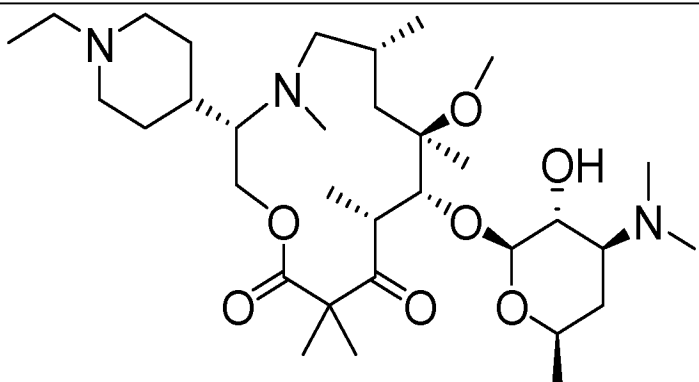
138	
139	
140	
142	
143	

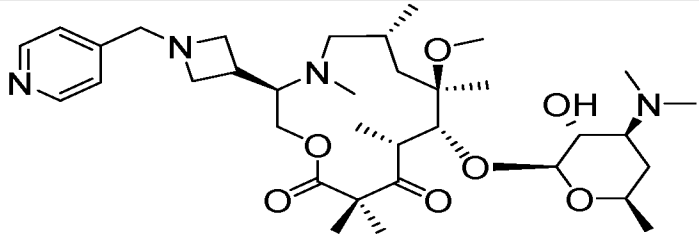
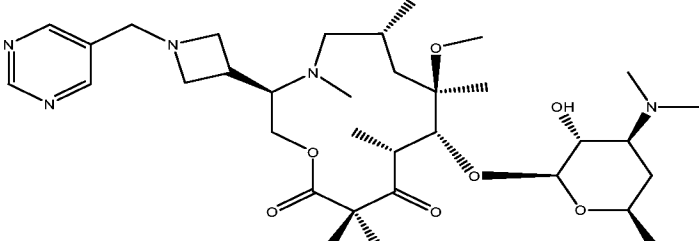
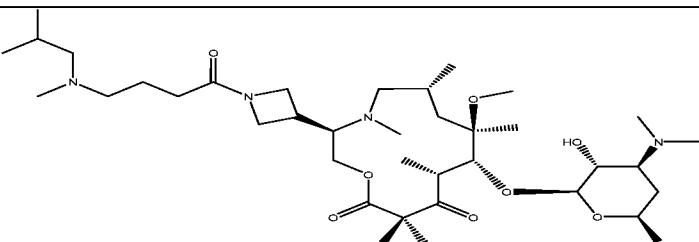
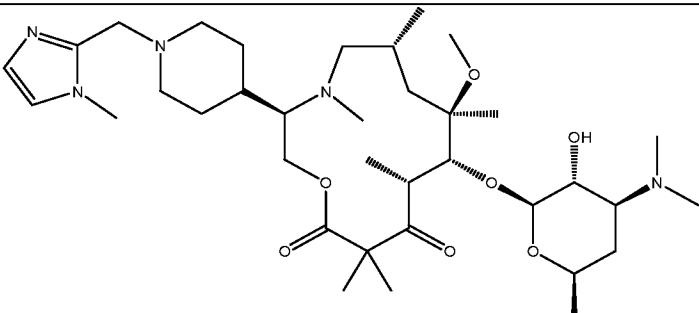
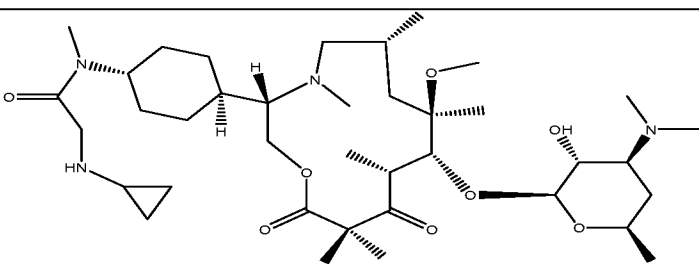
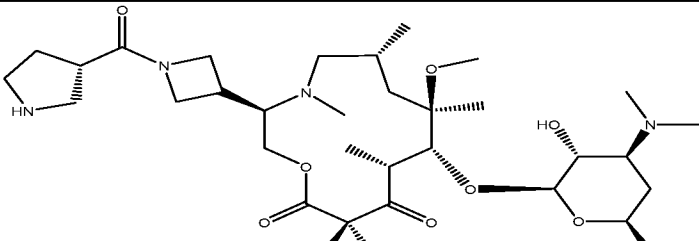
144	
145	
146	
147	
148	
149	

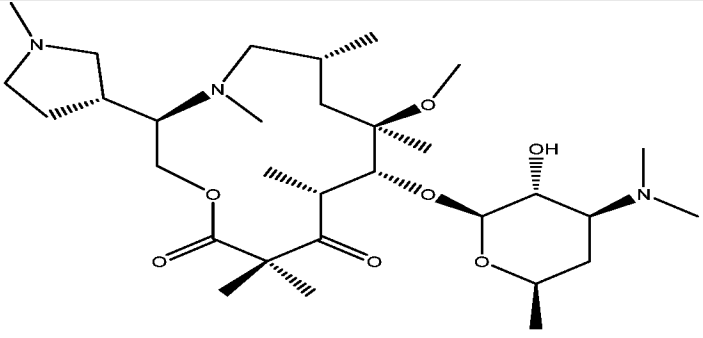
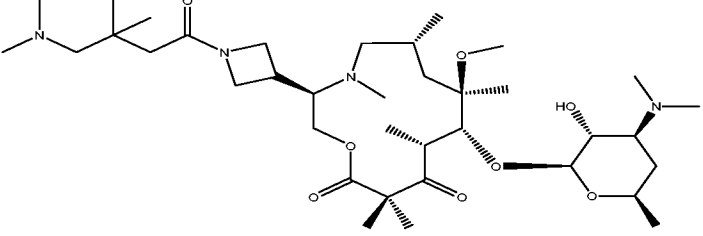
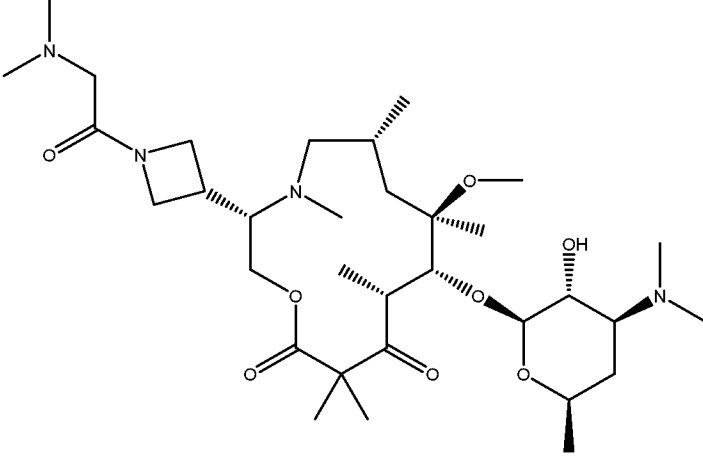
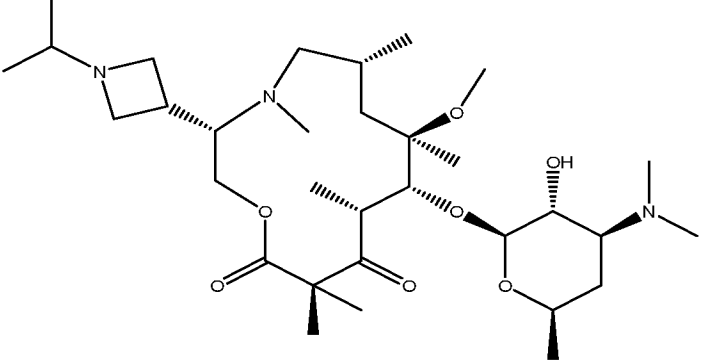
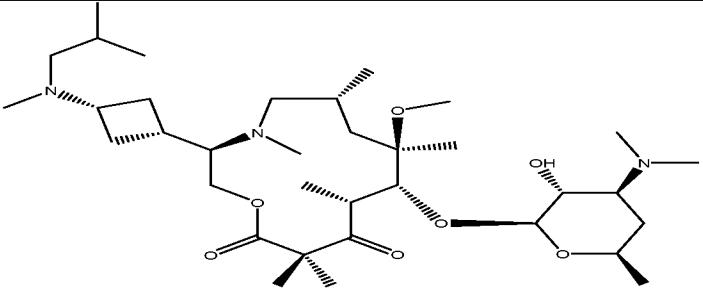
150	
151	
154	
155	
156	

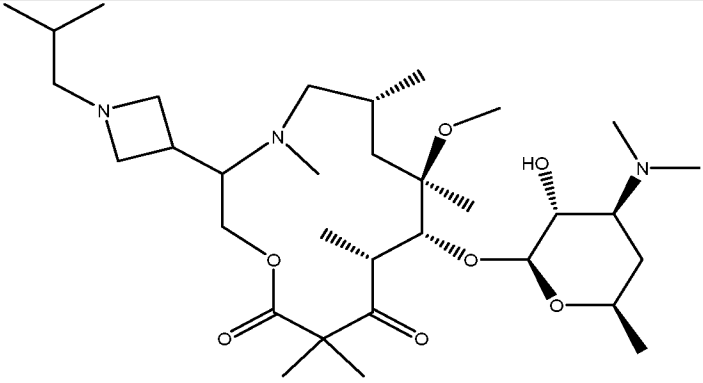
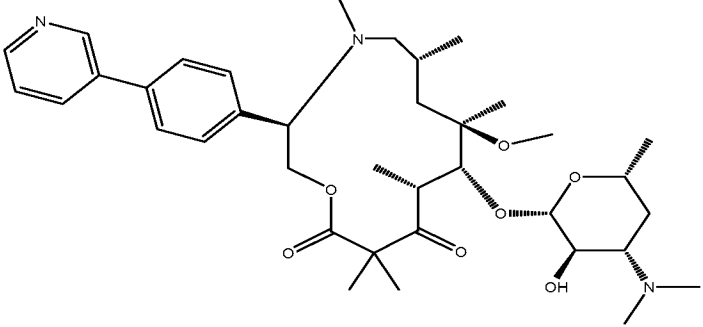
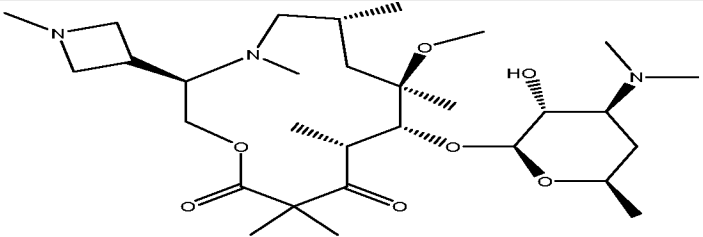
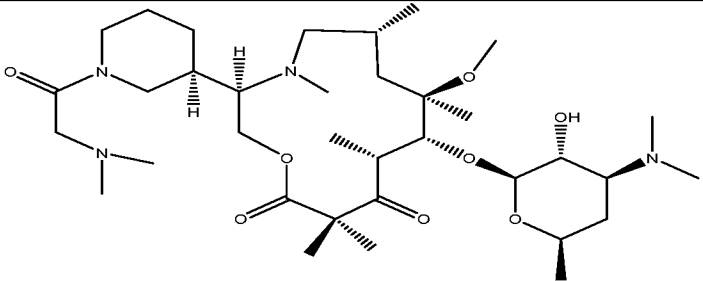
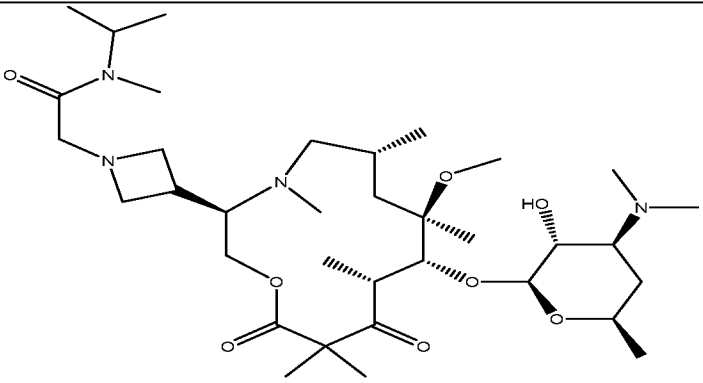
157	
158	
159	
160	
161	
164	

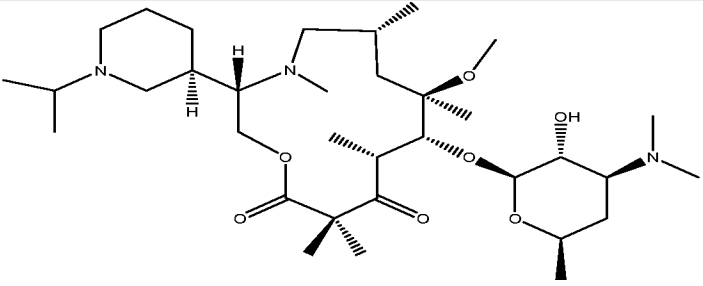
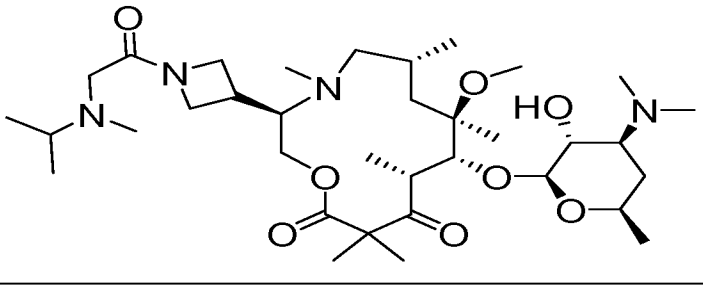
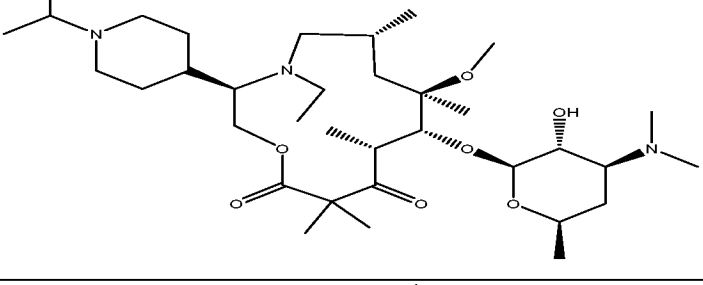
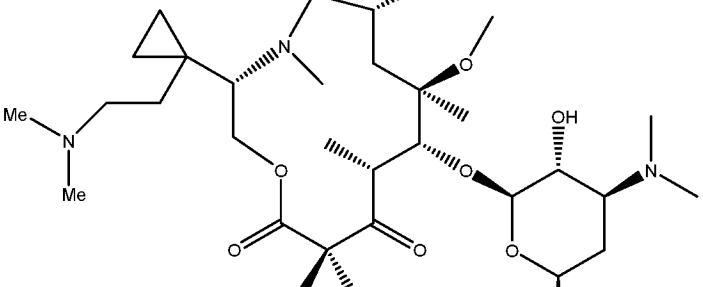
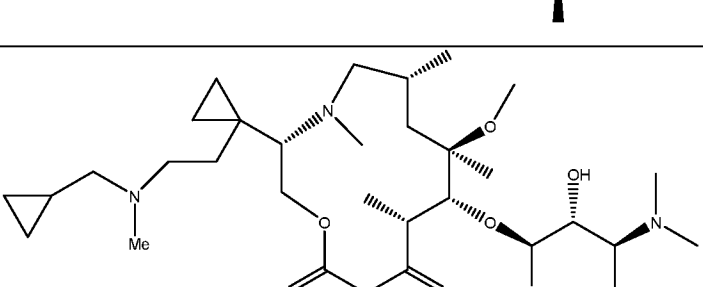
165	
166	
167	
168	
169	
170	

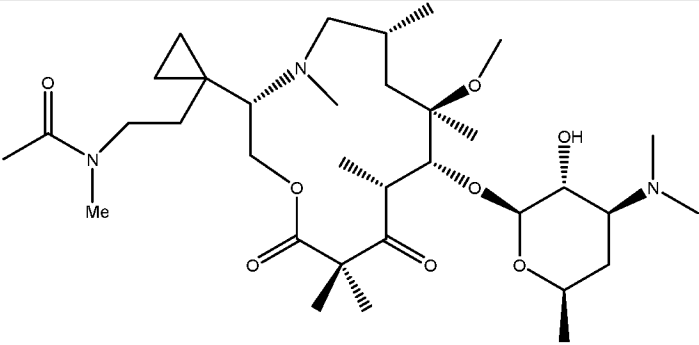
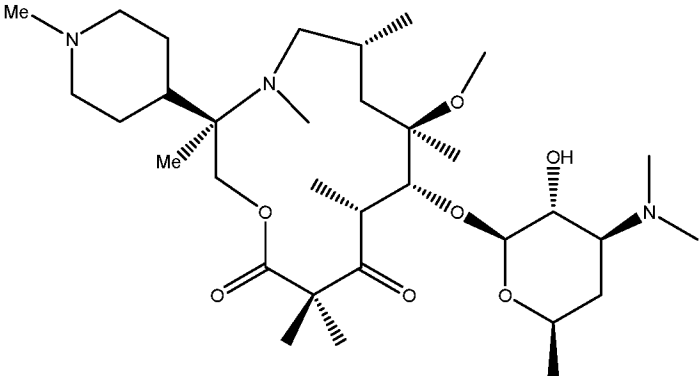
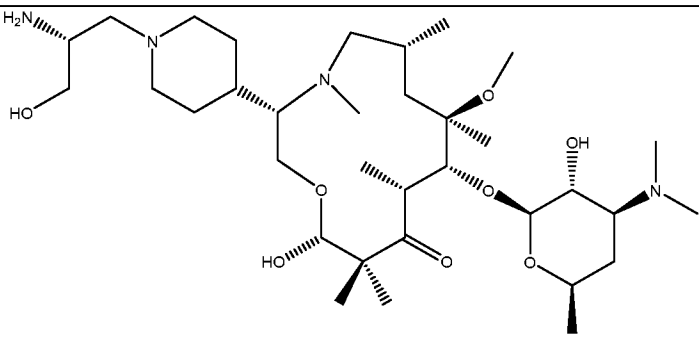
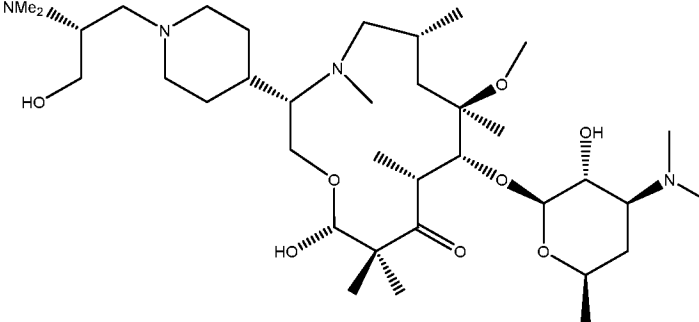
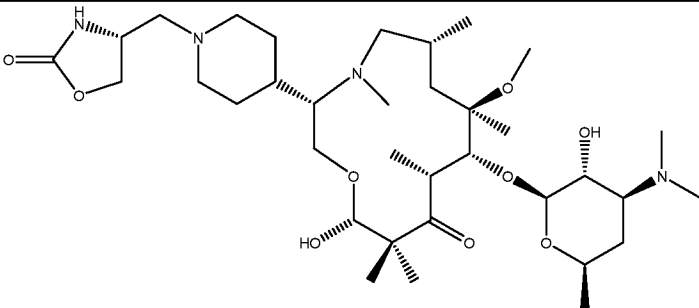
171	
172	
173	
174	
175	

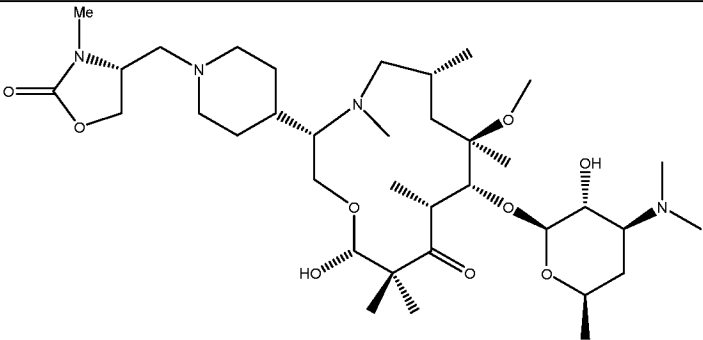
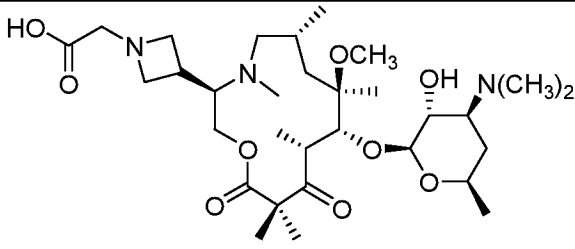
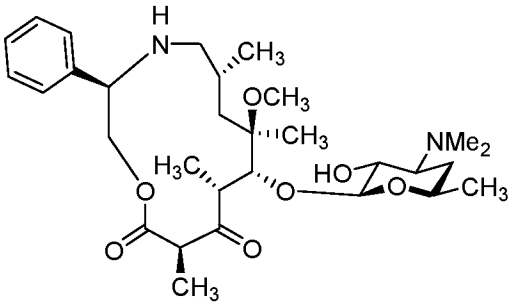
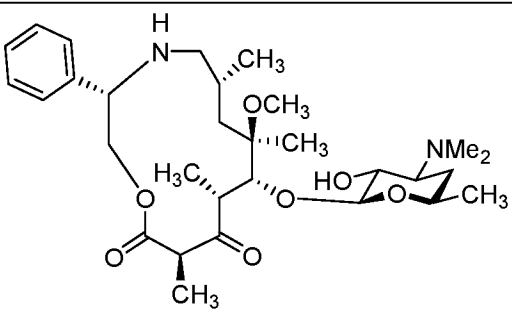
176	
177	
178	
179	
180	
181	

182	
183	
184	
185	
186	

187	
188	
189	
190	
191	

192	
193	
194	
195	
196	

197	
198	
199	
200	
201	

202	
203	
204	
205	

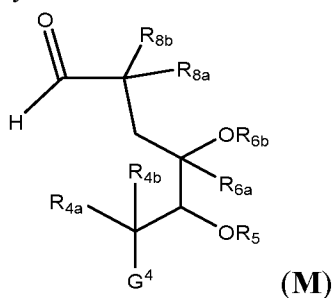
[00165] Если не указано иное, любые описанные в данном документе формулы также включают соли, сольваты, гидраты, полиморфы, сокристаллы, таутомеры, стереоизомеры и их производные, меченые изотопами. В некоторых вариантах реализации предлагаемое соединение представляет собой соль любой из формул, описанных в данном документе. В некоторых вариантах реализации предлагаемое соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль любой из формул, описанных в данном документе. В некоторых вариантах реализации предлагаемое соединение представляет собой сольват любой из формул, описанных в данном документе. В некоторых вариантах реализации предлагаемое соединение представляет собой гидрат любой из формул, описанных в данном документе. В некоторых вариантах реализации предлагаемое соединение представляет собой полиморф любой из формул, описанных в данном документе. В некоторых вариантах реализации предлагаемое соединение представляет собой сокристалл любой из формул, описанных в данном документе. В некоторых вариантах реализации

предлагаемое соединение представляет собой таутомер любой из формул, описанных в данном документе. В некоторых вариантах реализации предлагаемое соединение представляет собой стереоизомер любой из формул, описанных в данном документе. В некоторых вариантах реализации предлагаемое соединение представляет собой изотопно меченую форму любой из формул, описанных в данном документе. Например, соединения, имеющие данные структуры, за исключением замены водорода дейтерием или тритием, замены ^{19}F на ^{18}F или замены ^{12}C на ^{13}C или ^{14}C , находятся в пределах объема раскрытия. В некоторых вариантах реализации предлагаемое соединение представляет собой дейтерированную форму любой из формул или соединений, описанных в данном документе.

Дополнительные формулы

[00166] В настоящем документе предусмотрены определенные промежуточные соединения, которые могут быть получены во время получения описанного в данном документе макролида. Такие промежуточные продукты включают восточную половину макролида до связывания и нециклизованные предшественники до макролактонизации.

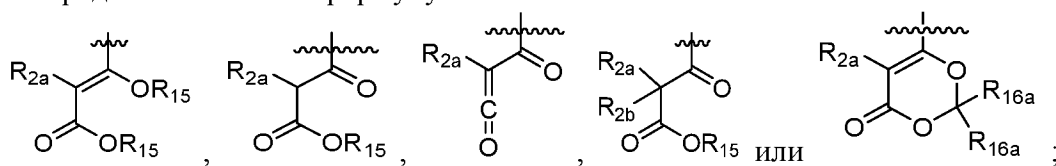
[00167] В одном аспекте данное раскрытие представляет макролидный промежуточный восточный полупродукт формулы (M):



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;

G^4 представляет собой формулу:

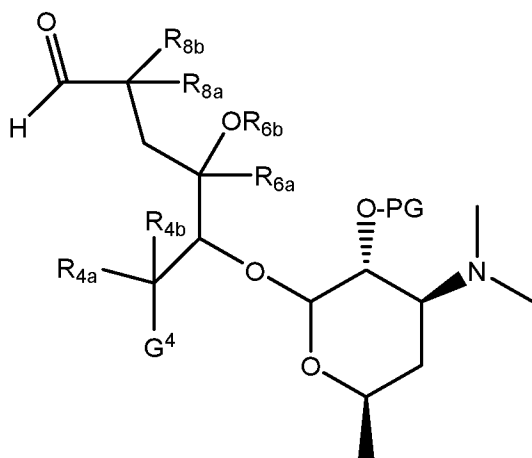


каждый случай R^{15} независимо представляет собой силил, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил,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

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.

[00168] В другом аспекте данное раскрытие относится к нециклизованному промежуточному продукту макролида формулы (N):



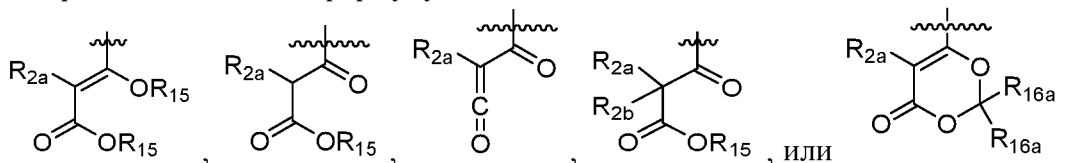
(N),

или его соли, где:

PG представляет собой защитную группу;

R_{4a} , R_{4b} , R_5 , R_{6a} , R_{6b} , R_{8a} , и R_{8b} являются такими, как определено в данном документе;

G^4 представляет собой формулу:

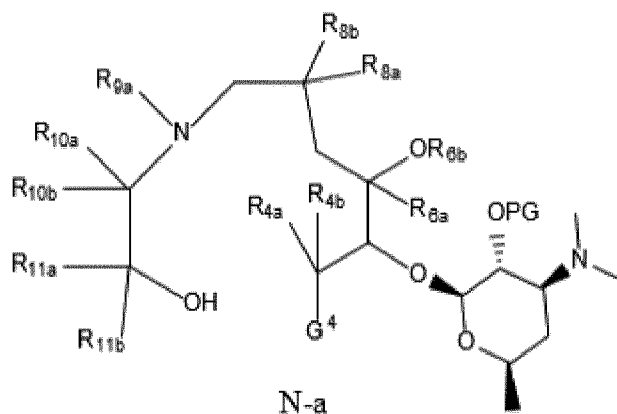


каждый случай R^{15} независимо представляет собой силил, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил,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

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.

[00169] В некоторых вариантах реализации -OPG представляет собой -OBz.

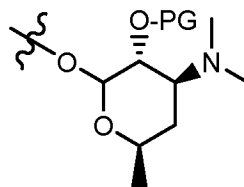
[00170] В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (N) представляет собой соединение Формулы (N-a):



или его соль, где переменные такие, как определено в данном документе.

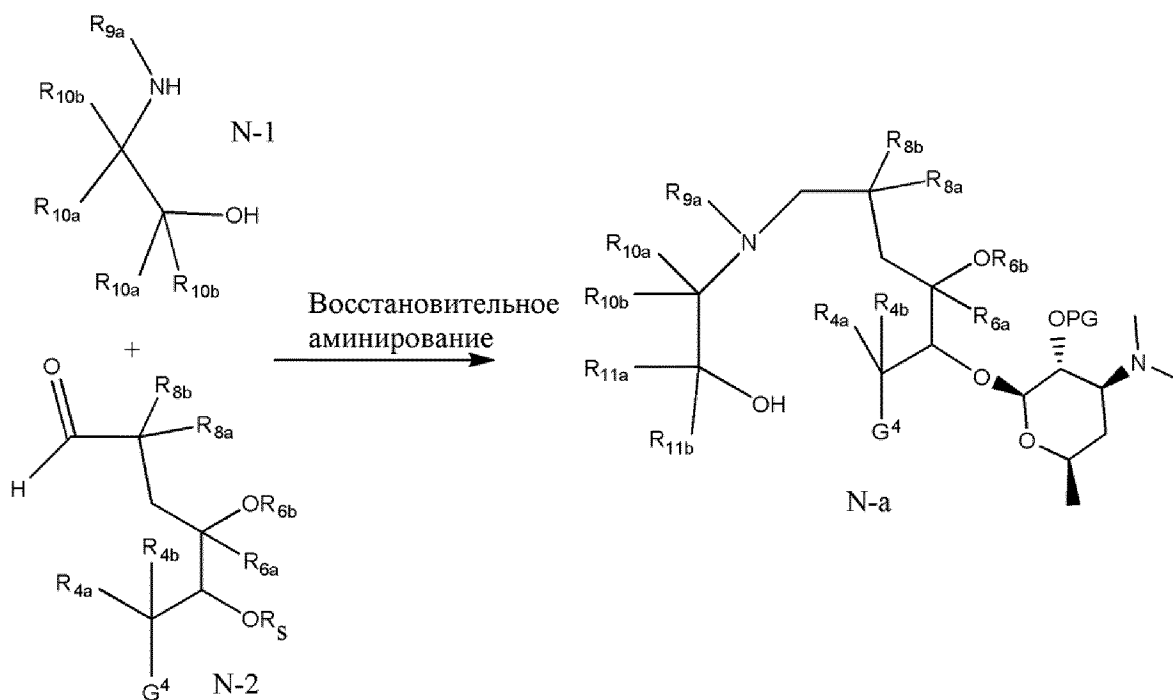
Подготовка путем сочетания и макролактонизации

[00171] В некоторых вариантах реализации макролиды согласно данному раскрытию получают сочетанием соединения Формулы (N-2) (восточная половина), где R_s



представляет собой остаток сахара, где PG представляет собой защитную группу, а « *wavy* » указывает на точку присоединения, и соединения Формулы (N-1) (западная половина) с получением нециклизованного предшественника макролида Формулы (N-a), как показано на Схеме 1.

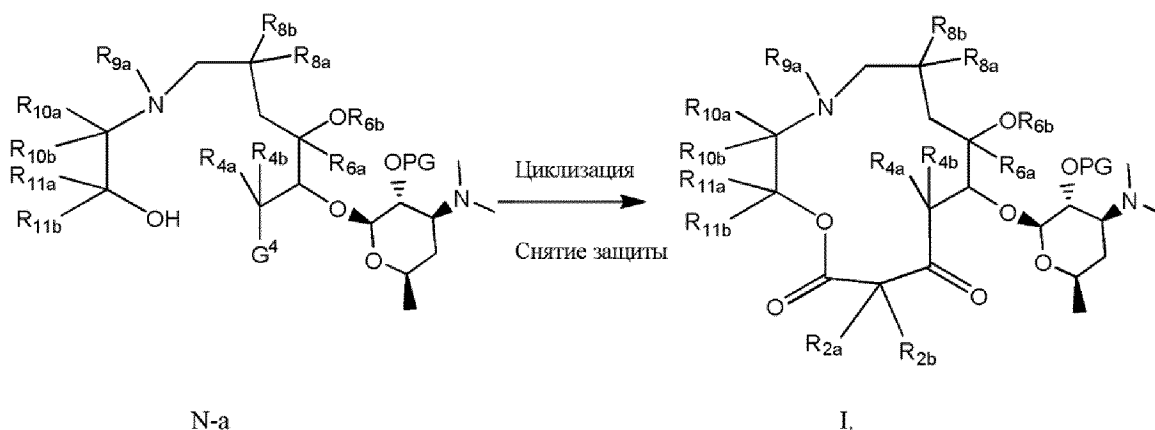
Схема 1.



[00172] Состав (N-a) подвергается циклизации с получением после снятия защиты с

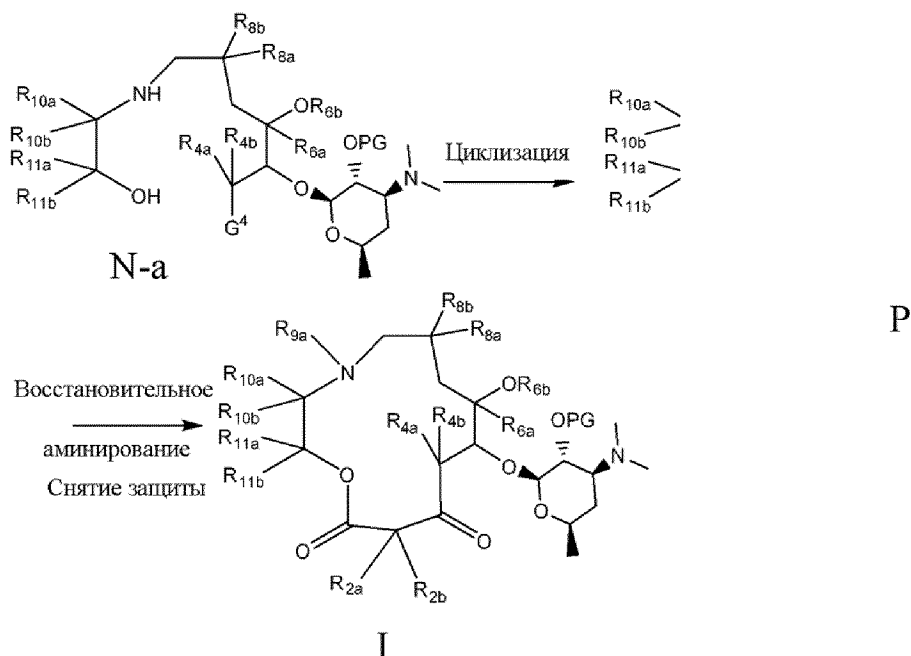


Схема 2.



[00173] В альтернативном варианте предшественник макролида Формулы (N-a) циклизуется с получением макролида Формулы (P) (*m.e.*, соединения Формулы (I), где R_{9a} представляет собой водород), который может подвергаться восстановительному аминированию с получением соединения Формулы (I), как показано на Схеме 3.

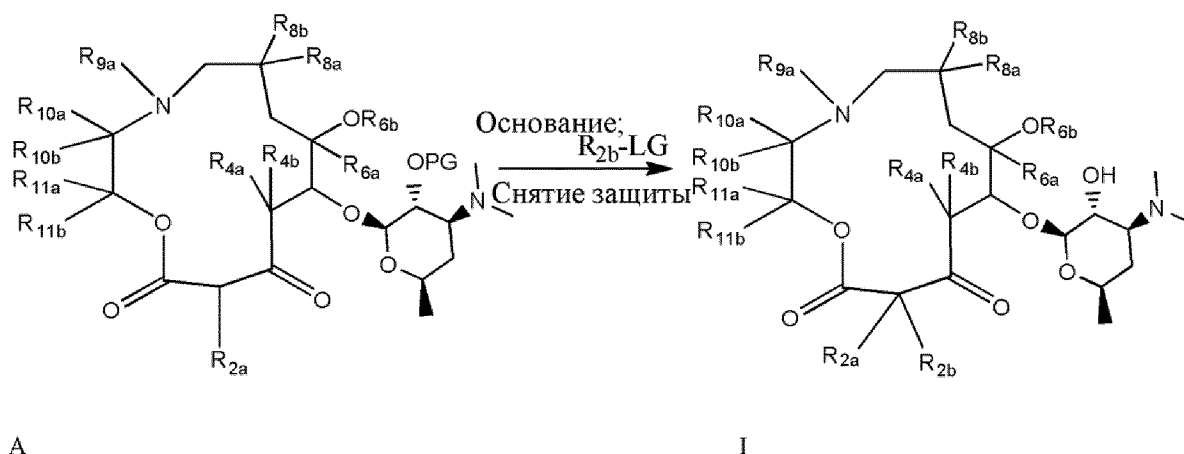
Схема 3.



[00174] Поздняя стадия внедрения группы R_{2b} может быть достигнута путем обработки соединения Формулы (A), полученного, как предусмотрено выше, основанием и подходящей электрофильной группой (например, галогенирующим агентом или R₂-LG, где LG представляет собой уходящую группу), как показано на Схеме 4. Соединение Формулы (A) может быть получено таким же способом, как соединение Формулы (I), как показано на

Схема 2 и 3, за исключением того, что один из R_{2a} или R_{2b} представляет собой водород.

Схема 4.



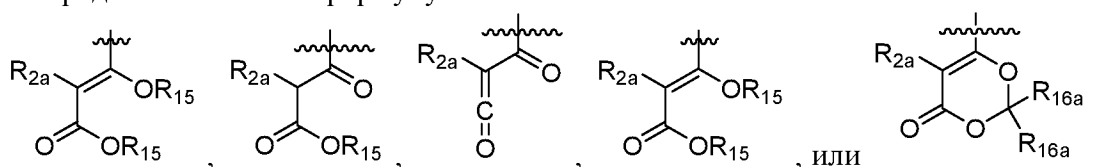
[00175] Для всех промежуточных соединений переменные такие, как определено в данном документе для соединения Формулы (I).

[00176] Другие переменные, указанные для промежуточных продуктов и прекурсоров, определены следующим образом:

R_{2a} представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоцикл или необязательно замещенный гетероцикл;

LG представляет собой уходящую группу;

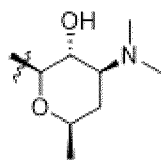
G^4 представляет собой формулу:



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; и

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.

[00177] В некоторых вариантах реализации R_s представляет собой фрагмент сахара



. Фрагмент сахара обычно присоединяется к каркасу макролида 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 некоторых вариантах реализации сахарный фрагмент присоединен к каркасу макролида в виде тиогликозида. В некоторых вариантах реализации заместители сахарного фрагмента модифицируются после гликозилирования макролида или предшественника макролида (*например*, восточная половина).

Фармацевтические композиции и введение

[00178] В данном описании представлены фармацевтические композиции, содержащие макролид, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый наполнитель.

[00179] Фармацевтически приемлемые наполнители 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, смазывающие вещества и тому подобное, в зависимости от конкретной желаемой лекарственной формы. Общие рекомендации 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), and *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

[00180] Описанные в данном документе фармацевтические композиции могут быть приготовлены любым способом, известным в области фармакологии. В общем, такие подготовительные методы включают стадии объединения макролида по данному изобретению с носителем и/или одним или более другими вспомогательными ингредиентами, а затем, если необходимо и/или желательно, формования и/или упаковки продукта в желаемую однократную или многодозовую единицу.

[00181] Фармацевтические композиции могут быть приготовлены, упакованы и/или продаваться оптом, как разовая стандартная доза и/или как множество разовых стандартных доз. Используемый в данном документе термин «стандартная доза» означает дискретное количество фармацевтической композиции, содержащей заранее определенное количество макролида по данному изобретению. Количество макролида обычно равно дозировке макролида, которую следует вводить субъекту, и/или удобной части такой дозировки, такой как, например, половина или треть такой дозы.

[00182] Относительные количества макролида, фармацевтически приемлемого

наполнителя и/или любых дополнительных ингредиентов в фармацевтической композиции по изобретению будут варьироваться в зависимости от идентичности, размера и/или состояния субъекта, которого лечат, и, кроме того, в зависимости от пути, которым композиция должна быть введена. В качестве примера композиция может содержать от 0,1% до 100% (мас./мас.) макролида.

[00183] Фармацевтически приемлемые эксципиенты, 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 эксципиенты, такие как масло какао и воски для суппозиторий, красители, покрывающие вещества, подсластители, ароматизаторы и отдушки.

[00184] 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, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, а также их смеси. Помимо инертных разбавителей, пероральные композиции могут включать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы и отдушки. В некоторых вариантах осуществления для парентерального введения конъюгаты по изобретению смешаны с солюбилизующими агентами и их смесями.

[00185] Препараты для инъекций, например стерильные водные или масляные суспензии для инъекций, могут быть составлены в соответствии с известными методами с применением подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный препарат для инъекций может представлять собой стерильный раствор, суспензию или эмульсию для инъекций в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. К приемлемым носителям и растворителям, которые можно использовать, относятся вода, раствор Рингера, U.S.P. и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла обычно используются в качестве растворителя или суспендирующей среды.

[00186] Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах макролид смешан по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым наполнителем или носителем, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или а) наполнителями или заменителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, b) связующими, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и гуммиарабик, c) увлажнителями, такими как глицерин, d) дезинтегрирующими агентами, такими как агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая

кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, е) замедлителями растворения, такими как парафин, f) ускорителями абсорбции, такими как соединения четвертичного аммония, g) смачивающими веществами, такими как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина и i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма может содержать буферные агенты.

[00187] 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.

[00188] Хотя описания фармацевтических композиций, представленных в данном документе, в основном направлены на фармацевтические композиции, которые подходят для введения людям, квалифицированному специалисту будет понятно, что такие композиции обычно подходят для введения животным всех видов. Модификация фармацевтических композиций, подходящих для введения людям, чтобы сделать композиции подходящими для введения различным животным, хорошо известна, и ветеринар-фармаколог с обычной квалификацией может разработать и/или выполнить такую модификацию с помощью обычных экспериментов.

[00189] Предоставленные 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, нарушение или состояние, подлежащее лечению, и тяжесть нарушения; активность конкретного применяемого макролида; конкретного используемого состава; возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола и диеты субъекта; времени введения, пути введения и скорости выведения конкретного применяемого макролида; продолжительности лечения; препаратов, применяемых в комбинации или одновременно с конкретным применяемым макролидом; и подобные факторы, хорошо известные в области медицины.

[00190] Макролиды и композиции, представленные в данном документе, могут вводиться 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), через слизистую оболочку, носовой, букальный, 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 некоторых вариантах реализации субъект может быть не в состоянии переносить пероральное введение, и, следовательно, внутривенное, внутримышечное и/или ректальное введение также являются предпочтительными альтернативными способами введения.

[00191] Эффективное количество может быть включено в разовую дозу (*например*, разовую пероральную дозу) или множественные дозы (*например*, множественные пероральные дозы). В некоторых вариантах реализации, когда несколько доз вводят субъекту или наносят на ткань или клетку, любые две дозы множественных доз включают разные или по существу одинаковые количества соединения, описанного в данном документе. В некоторых вариантах реализации, когда несколько доз вводят субъекту или наносят на ткань или клетку, частота введения нескольких доз субъекту или применения многократных доз к ткани или клетке составляет три дозы в день, две дозы в день, одна доза в день, одна доза через день, одна доза через два дня, одна доза каждую неделю, одна доза каждые две недели, одна доза каждые три недели или одна доза каждые четыре недели. В некоторых вариантах реализации доза (*например*, разовая доза или любая доза из нескольких доз), описанная в данном документе, включает независимо 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 мкг. мг, от 1 до 3 мг, от 3 до 10 мг, от 10 до 30 мг, от 30 до 100 мг, от 100 до 300 мг, от 300 до 1000 мг или от 1 до 10 г, включительно, соединения, описанного в данном документе.

[00192] Также будет понятно, что макролид или композицию, как описано в данном документе, можно вводить в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтически активными агентами. Макролид или композицию можно вводить одновременно с одним или несколькими дополнительными терапевтически активными агентами, до или после них. В общем, каждый агент будет вводиться в дозе и/или по расписанию, определенному для этого 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 использования в схеме будет учитывать совместимость макролида по изобретению с дополнительным терапевтически активным агентом и/или желаемым терапевтическим эффектом, который должен быть достигнут. В общем, ожидается, что дополнительные терапевтически активные агенты, используемые в комбинации, будут использоваться на уровнях, которые не превышают уровни, на которых они используются индивидуально. В некоторых вариантах реализации уровни, используемые в комбинации, будут ниже, чем уровни, используемые по отдельности.

[00193] 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, иммунодепрессивные агенты,

антигены, 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, нуклеопротейны, 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.

[00194] В некоторых вариантах реализации 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*, цiproфлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин), сульфонамиды (*например*, ко-тримоксазол, триметоприм), тетрациклины (*например*, тетрациклин, хлортетрациклин, окситетрациклин, демеклоциклин, метациклин, санциклин, доксиклин, ауреомицин, тетраамицин, миноциклин, 6-дезокситетрациклин, лимециклин, меклоциклин, метациклин, ролитетрациклин и глицилциклиновые антибиотики (*например*, тигециклин)), аминогликозиды (*например*, гентамицин, тобрамицин, паромомицин), аминоциклитол (*например*, спектиномицин), хлорамфеникол, спарсомицин и хинупристин/далфопризин (Syndercid™).

[00195] Изобретение также охватывает наборы (*например*, фармацевтические упаковки). Предоставленные наборы могут включать фармацевтическую композицию или макролид согласно изобретению и контейнер (*например*, флакон, ампулу, бутылку, шприц и/или дозирующую упаковку, или другой подходящий контейнер). В некоторых вариантах реализации предоставленные наборы могут необязательно дополнительно включать второй контейнер, содержащий фармацевтический эксципиент для разведения или суспендирования фармацевтической композиции или макролида по изобретению. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция по изобретению или макролид, содержащиеся в контейнере и втором контейнере, объединены с образованием одной стандартной лекарственной формы.

Методы лечения и использование

[00196] Данное раскрытие предполагает использование макролидов по данному изобретению для лечения инфекционных заболеваний, например грибковых, бактериальных, вирусных или паразитарных инфекций, а также 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 воспалительные синдромы легких).

[00197] Таким образом, как в целом описано в данном документе, предоставляется способ лечения инфекционного заболевания, включающий введение эффективного количества макролида по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в этом. Такой способ можно проводить *in vivo* (*m.e.*, путем введения субъекту) или *in vitro* (*например*, при контакте с патогеном, тканью или культурой клеток). В контексте данного документа «лечение» включает терапевтическое лечение и профилактическое лечение.

[00198] В некоторых вариантах реализации эффективное количество представляет собой терапевтически эффективное количество. Например, в некоторых вариантах реализации способ замедляет развитие инфекционного заболевания у субъекта. В некоторых вариантах реализации способ улучшает состояние субъекта, страдающего инфекционным заболеванием. В некоторых вариантах реализации у субъекта подозревается или подтверждено инфекционное заболевание.

[00199] В некоторых вариантах реализации 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 данному изобретению нуждающемуся в этом субъекту в количестве, достаточном для предотвращения или уменьшения вероятности инфекционного заболевания. В некоторых вариантах реализации субъект подвержен риску инфекционного заболевания (*например*, подвергался воздействию другого субъекта, у которого есть подозрение или подтвержденное инфекционное заболевание или он подвергался воздействию или предположительно подвергался воздействию патогена).

[00200] В другом аспекте предложен способ ингибирования роста патогенов *in vitro*, включающий контактирование эффективного количества макролида по данному изобретению с патогеном (*например*, бактериями, вирусом, грибом или паразитом) в культуре клеток.

[00201] В контексте данного документа термины «инфекционное заболевание» и «микробная инфекция» используются взаимозаменяемо и относятся к инфекции, вызванной патогеном, таким как грибок, бактерия, вирус или паразит. В некоторых вариантах реализации инфекционное заболевание вызывается патогеном, устойчивым к другим видам лечения. В некоторых вариантах реализации инфекционное заболевание вызывается 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.

[00202] В некоторых вариантах реализации инфекционное заболевание представляет собой бактериальную инфекцию. Например, в определенных вариантах реализации предлагается способ лечения бактериальной инфекции, включающий введение эффективного количества макролида по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в этом.

[00203] В некоторых вариантах реализации макролид имеет среднюю ингибирующую концентрацию (МИК) по отношению к конкретному бактериальному изоляту менее 50 мкг/мл, менее 25 мкг/мл, менее 20 мкг/мл, менее 10 мкг/мл, менее 5 мкг/мл или менее 1 мкг/мл.

[00204] В некоторых вариантах реализации бактериальный изолят чувствителен (*например*, реагирует на) или устойчив к известным коммерческим макролидам, таким как азитромицин, клиндамицин, телитромицин, эритромицин, спирамицин и т.п. В некоторых вариантах реализации бактериальный изолят устойчив к известному макролиду. Например, в некоторых вариантах реализации бактерия является устойчивой к эритромицину (ER). В некоторых других вариантах реализации бактерия устойчива к азитромицину (AR).

[00205] В некоторых вариантах реализации бактериальная инфекция устойчива к терапии другими антибиотиками (*например*, немакролидными). Например, в некоторых вариантах патоген устойчив к ванкомицину (VR). В некоторых вариантах реализации патоген является устойчивым к метициллину (MR), *например*, в определенных вариантах реализации бактериальная инфекция представляет собой устойчивую к метициллину *S. aureus* инфекцию (MRSA инфекция). В некоторых вариантах патоген устойчив к хинолонам (QR). В некоторых вариантах патоген устойчив к фторхинолонам (FR).

[00206] В некоторых вариантах реализации бактериальные изоляты имеют генотип оттока (*например*, *mef*, *msr*). В некоторых вариантах реализации бактерии имеют генотип метилазы (*например*, *erm*). В некоторых вариантах бактериальные изоляты имеют конститутивный генотип. В некоторых вариантах реализации бактериальные изоляты имеют индуцибельный генотип.

[00207] Примеры бактериальных инфекций включают, но не ограничиваются ими, инфекции вызванные грамположительными бактериями (*например*, из филы *Actinobacteria*, филы *Firmicutes*, или филы *Tenericutes*); грамотрицательными бактериями (*например*, из филы *Aquificae*, филы *Deinococcus-Thermus*, филы *Fibrobacteres/Chlorobi/Bacteroidetes* (FCB), филы *Fusobacteria*, филы *Gemmatimonadetes*, филы *Nitrospirae*, филы *Planctomycetes/Verrucomicrobia/Chlamydiae* (PVC), филы *Proteobacteria*, филы *Spirochaetes*, или филы *Synergistetes*); или другими бактериями (*например*, из филы *Acidobacteria*, филы *Chloroflexi*, филы *Chrysiogenetes*, филы *Cyanobacteria*, филы *Deferribacteres*, филы *Dictyoglomi*, филы *Thermodesulfobacteria*, или филы *Thermotogae*).

[00208] В некоторых вариантах реализации бактериальная инфекция представляет собой инфекцию грамположительными бактериями.

[00209] В некоторых вариантах реализации грамположительная бактерия представляет собой бактерию из филы *Firmicutes*.

[00210] В некоторых вариантах реализации бактерии являются членами филы *Firmicutes* и рода *Enterococcus*, т.е., 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*.

[00211] В некоторых вариантах реализации бактерии являются членами филы *Firmicutes* и рода *Staphylococcus*, т.е., 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. lenus*, *S. lugdunensis*, *S. lutrae*, *S. lyticans*, *S. massiliensis*, *S. microti*, *S. muscae*, *S. nepalensis*, *S. pasteurii*, *S. penttenkoferi*, *S. piscifermentans*, *S. pseudointermedius*, *S. pseudolugdunensis*, *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 некоторых вариантах реализации инфекция, вызванная *Staphylococcus*, представляет собой инфекцию, вызванную *S. aureus*. В некоторых вариантах реализации *S. aureus* имеет генотип оттока (например, *mef*, *msr*). В некоторых вариантах реализации *S. aureus* имеет генотип метилазы (например, *erm*).

[00212] В некоторых вариантах реализации бактерии являются членами филы *Firmicutes* и рода *Bacillus*, т.е., 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 некоторых вариантах реализации инфекция, вызванная *Bacillus*, представляет собой инфекцию, вызванную *B. Subtilis*. В некоторых вариантах реализации *B. subtilis* имеет генотип оттока (например, *mef*, *msr*). В некоторых вариантах реализации *B. subtilis* имеет генотип метилазы (например, *erm*).

[00213] В некоторых вариантах реализации бактерии являются членами филы *Firmicutes* и рода *Streptococcus*, т.е., 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 некоторых вариантах реализации инфекция *Streptococcus* представляет собой инфекцию *S. pyogenes*. В некоторых вариантах реализации

Streptococcus инфекция представляет собой *S. pneumoniae* инфекцию. В некоторых вариантах реализации *S. pneumoniae* имеет генотип оттока (например, *mef*, *msr*). В некоторых вариантах реализации *S. pneumoniae* имеет генотип метилазы (например, *erm*).

[00214] В некоторых вариантах реализации бактерии являются членами филы *Actinobacteria* и рода *Mycobacterium*, *i.e.*, бактериальная инфекция представляет собой *Mycobacterium* инфекцию. Примеры *Mycobacteriaceae* бактерий включают, но не ограничиваются ими, *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. goodii*, *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*.

[00215] В некоторых вариантах реализации бактериальная инфекция представляет собой инфекцию грамотрицательными бактериями.

[00216] В некоторых вариантах реализации грамотрицательные бактерии представляют собой бактерии филы *Proteobacteria* и рода *Escherichia*. *m.e.* бактериальная инфекция представляет собой *Escherichia* инфекцию. Примеры *Escherichia* бактерий включают, но не ограничиваются ими, *E. albertii*, *E. blattae*, *E. coli*, *E. fergusonii*, *E. hermannii*, и *E. vulneris*. В некоторых вариантах реализации *Escherichia* инфекция представляет собой *E. coli* инфекцию.

[00217] В некоторых вариантах реализации грамотрицательные бактерии представляют собой бактерии филы *Proteobacteria* и рода *Haemophilus*. *i.e.*, бактериальная инфекция представляет собой *Haemophilus* инфекцию. Примеры *Haemophilus* бактерий 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. pittmanii*, *Haemophilus segnis* и *H. somnus*. В некоторых вариантах реализации *Haemophilus* инфекция представляет собой *H. influenzae* инфекцию.

[00218] В некоторых вариантах реализации грамотрицательные бактерии представляют собой бактерии филы *Proteobacteria* и рода *Acinetobacter*. *m.e.*, бактериальная инфекция представляет собой *Acinetobacter* инфекцию. Примеры *Acinetobacter* бактерий включают, но не ограничиваются ими, *A. baumannii*, *A. haemolyticus* и *A. lwoffii*. В некоторых вариантах реализации *Acinetobacter* инфекция представляет собой *A. baumannii* инфекцию.

[00219] В некоторых вариантах реализации грамотрицательные бактерии представляют собой бактерии филы *Proteobacteria* и рода *Klebsiella*. *T.e.*, бактериальная инфекция представляет собой *Klebsiella* инфекцию. Примеры *Klebsiella* бактерий включают, но не ограничиваются ими, *K. granulomatis*, *K. oxytoca*, *K. michiganensis*, *K. pneumoniae*, *K. quasipneumoniae*, и *K. variicola*. В некоторых вариантах реализации *Klebsiella* инфекция представляет собой *K. pneumoniae* инфекцию.

[00220] В некоторых вариантах реализации грамотрицательные бактерии представляют собой бактерии филы *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. plecoglossicida*, *P. syringae*, *P. putida*, и *P. fluorescens*. В некоторых вариантах реализации

Pseudomonas инфекция представляет собой *P. Aeruginosa* инфекцию

[00221] В некоторых вариантах реализации бактерия представляет собой атипичную бактерию, *т.е.* не является ни грамположительной, ни грамотрицательной.

[00222] В некоторых вариантах реализации инфекционное заболевание представляет собой паразитарную инфекцию. Таким образом, в определенных вариантах реализации предоставляется способ лечения паразитарной инфекции, включающий введение эффективного количества макролида по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в этом.

[00223] В некоторых вариантах реализации макролид имеет IC₅₀ (мкМ) по отношению к конкретному паразиту, менее 50 мкМ, менее 25 мкМ, менее 20 мкМ, менее 10 мкМ, менее 5 мкМ или менее 1 мкМ.

[00224] 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*).

[00225] Как в целом описано в данном документе, данное раскрытие дополнительно обеспечивает способ лечения воспалительного состояния, включающий введение эффективного количества макролида по данному 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 контакте с патогеном, тканью или культурой клеток). В контексте данного документа «лечение» включает терапевтическое лечение и профилактическое лечение.

[00226] В некоторых вариантах реализации эффективное количество представляет собой терапевтически эффективное количество. Например, в некоторых вариантах реализации способ замедляет развитие воспалительного состояния у субъекта. В некоторых вариантах реализации способ улучшает состояние субъекта, страдающего воспалительным состоянием. В некоторых вариантах реализации у субъекта есть подозрение или подтвержденное воспалительное состояние.

[00227] В некоторых вариантах реализации эффективное количество представляет собой профилактически эффективное количество. Например, в некоторых вариантах реализации способ предотвращает или снижает вероятность воспалительного состояния, *например*, в определенных вариантах реализации способ включает введение макролида по данному изобретению нуждающемуся в этом субъекту в количестве, достаточном для предотвращения или уменьшения вероятности воспалительного состояния. В некоторых вариантах реализации субъект подвержен риску воспалительного состояния.

[00228] В другом аспекте предложен способ лечения воспалительного состояния *in vitro*, включающий контактирование эффективного количества макролида по данному изобретению с культурой воспалительных клеток.

[00229] Термин «воспалительное состояние» относится к тем заболеваниям,

расстройствам или состояниям, которые характеризуются признаками боли (воспаление, от выделения вредных веществ и стимуляции нервов), повышенной температурой тела (жар, от вазодилатации), покраснением (покраснение, от вазодилатации), отека (опухоль, от чрезмерного притока или ограниченного оттока жидкости) и/или потери функции (*functio laesa* (нарушение функции), которое может быть частичным или полным, временным или постоянным). 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.

[00230] Примеры воспалительных состояний включают, но не ограничиваются ими, хронические воспалительные синдромы легких (*например*, диффузный панбронхиолит, муковисцидоз, астму, бронхоэктазы и хроническое обструктивное заболевание легких).

[00231] В некоторых вариантах реализации воспалительное состояние представляет собой острое воспалительное состояние (*например*, например, воспаление в результате инфекции). В некоторых вариантах воспалительное состояние представляет собой хроническое воспалительное состояние. В некоторых вариантах воспалительное состояние представляет собой воспаление, связанное с онкопатологией.

Определения

Химические термины

[00232] Определения конкретных функциональных групп и химических терминов описаны более подробно ниже. Химические элементы идентифицируются в соответствии с Периодической таблицей элементов, версия CAS, Справочник по химии и физике, 75-е изд., (*Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.*) внутренняя обложка, и конкретные функциональные группы обычно определяются, как описано в ней. 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 и March *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; и Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

[00233] Описанные в данном документе соединения могут содержать один или несколько асимметричных центров и, таким образом, могут существовать в различных стереоизомерных формах, *например*, энантиомерах и/или диастереомерах. Например, описанные в данном документе соединения могут быть в форме отдельного 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 хиральную жидкостную хроматографию высокого давления (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); и 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). Изобретение дополнительно охватывает соединения как отдельные изомеры, по существу не содержащие других изомеров, и, в качестве альтернативы, как смеси различных изомеров.

[00234] В формуле $\sim$ представляет собой одинарную связь, где стереохимия фрагментов, непосредственно присоединенных к 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 без связи. Например, если Rzz может быть водородом, это может быть указано как «-H» или «H» в определении Rzz.

[00235] Если не указано иное, изображенные в данном документе структуры также включают соединения, которые различаются только наличием одного или нескольких изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие данную структуру, за исключением замены водорода дейтерием или тритием, замены ^{19}F на ^{18}F или замены ^{12}C на ^{13}C или ^{14}C , находятся в пределах объема раскрытия. Такие соединения полезны, например, в качестве аналитических инструментов или зондов в биологических анализах.

[00236] Когда указан диапазон значений, он предназначен для охвата каждого значения и поддиапазона в пределах диапазона. Например, «C₁₋₁₀ алкил» предназначен для охвата C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅ и C₅₋₆ алкила. Диапазоны могут быть записаны как, например, C₁₋₁₀ или как C₁-C₁₀.

[00237] Термин «алифатический» относится к алкильным, алкенильным, алкинильным и карбоциклическим группам. Аналогичным образом, термин «гетероалифатический» относится к гетероалкильным, гетероалкенильным, гетероалкинильным и гетероциклическим группам.

[00238] Термин «алкил» относится к радикалу линейной или разветвленной насыщенной углеводородной группы, имеющей 1-10 атомов углерода («C₁₋₁₀ алкил»). В некоторых вариантах реализации алкильная группа содержит 1-9 атомов углерода («C₁₋₉ алкил»). В некоторых вариантах реализации алкильная группа содержит 1-8 атомов углерода («C₁₋₈ алкил»). В некоторых вариантах реализации алкильная группа содержит 1-7 атомов углерода («C₁₋₇ алкил»). В некоторых вариантах реализации алкильная группа содержит 1-6 атомов углерода («C₁₋₆ алкил»). В некоторых вариантах реализации алкильная группа содержит 1-5 атомов углерода («C₁₋₅ алкил»). В некоторых вариантах реализации

алкильная группа содержит 1-4 атома углерода («C₁₋₄ алкил»). В некоторых вариантах реализации алкильная группа содержит 1-3 атома углерода («C₁₋₃ алкил»). В некоторых вариантах реализации алкильная группа содержит 1-2 атома углерода («C₁₋₂ алкил»). В некоторых вариантах реализации алкильная группа содержит 1 атом углерода («C₁ алкил»). В некоторых вариантах реализации алкильная группа имеет 2-6 атомов углерода («C₂₋₆ алкил»). Примеры C₁₋₆ алкильных групп включают метил (C₁), этил (C₂), пропил (C₃) (*например*, н-пропил, изопропил), бутил (C₄) (*например*, н-бутил, трет-бутил, втор-бутил, изобутил), пентил (C₅) (*например*, н-пентил, 3-пентанил, амил, неопентил, 3-метил-2-бутанил, третичный амил) и гексил (C₆) (*например*, н-гексил). Дополнительные примеры алкильных групп включают н-гептил (C₇), н-октил (C₈) и тому подобное. Если не указано иное, каждый экземпляр алкильной группы независимо является незамещенным («незамещенный алкил») или замещенным («замещенный алкил») одним или несколькими заместителями (*например*, галогеном, таким как F). В некоторых вариантах реализации алкильная группа представляет собой незамещенный C₁₋₁₀ алкил (такой как незамещенный C₁₋₆ алкил, *например*, -CH₃ (Me), незамещенный этил (Et), незамещенный пропил (Pr, *например*, незамещенный н-пропил (n-Pr), незамещенный изопропил *i*-Pr)), незамещенный бутил (Bu, *например*, незамещенный н-бутил (n-Bu), незамещенный *трет*-бутил (*tert*-Bu или *t*-Bu), незамещенный *втор*-бутил (*sec*-Bu), незамещенный изобутил (*i*-Bu)). В некоторых вариантах реализации алкильная группа представляет собой замещенный C₁₋₁₀ алкил (такой как замещенный C₁₋₆ алкил, *например*, -CF₃, Bn).

[00239] Термин «галогеналкил» представляет собой замещенную алкильную группу, в которой один или несколько атомов водорода независимо замещены галогеном, *например* фтором, бромом, хлором или йодом. В некоторых вариантах реализации галогеналкильный фрагмент содержит 1-8 атомов углерода («C₁₋₈ галогеналкил»). В некоторых вариантах реализации галогеналкильный фрагмент содержит 1-6 атомов углерода («C₁₋₆ галогеналкил»). В некоторых вариантах реализации галогеналкильный фрагмент содержит 1-4 атома углерода («C₁₋₄ галогеналкил»). В некоторых вариантах реализации галогеналкильный фрагмент содержит 1-3 атома углерода («C₁₋₃ галогеналкил»). В некоторых вариантах реализации галогеналкильный фрагмент содержит 1-2 атома углерода («C₁₋₂ галогеналкил»). Примеры галогеналкильных групп включают -CF₃, -CF₂CF₃, -CF₂CF₂CF₃, -CCl₃, -CFCl₂, -CF₂Cl и т.п.

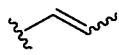
[00240] Термин «алкокси» относится к фрагменту формулы -OR', где R' представляет собой (C₁-C₆) алкильный фрагмент, как определено в данном документе. Термин «C_{n-m} алкокси» или (C_n-C_m) алкокси относится к алкоксигруппе, алкильная группа которой имеет от n до m атомов углерода. Примеры алкоксигруппы включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, изопропокси и т.п.

[00241] Термин «гидроксиалкил» относится к фрагменту формулы HOR', где R' представляет собой (C₁-C₆) алкильный фрагмент, как определено в данном документе. Термин «C_{n-m} алкокси» или (C_n-C_m) алкокси относится к алкоксигруппе, алкильная группа которой имеет от n до m атомов углерода. Примеры алкоксигруппы включают, но не

ограничиваются ими, метокси, этокси, изопропокси и т. п.

[00242] Термин «гетероалкил» относится к алкильной группе, которая дополнительно включает по меньшей мере один гетероатом (*например*, 1, 2, 3 или 4 гетероатома), выбранный из кислорода, азота или серы внутри (*т.е.* вставленный между соседними атомами углерода) и/или размещенный в одной или нескольких конечных позициях родительской цепи. В некоторых вариантах реализации гетероалкильная группа относится к насыщенной группе, имеющей 1 -10 атомов углерода и 1 или более гетероатомов в родительской цепи («гетероC₁₋₁₀ алкил»). В некоторых вариантах реализации гетероалкильная группа представляет собой насыщенную группу, содержащую 1- 9 атомов углерода и 1 или более гетероатомов в родительской цепи («гетероC₁₋₉ алкил»). В некоторых вариантах реализации гетероалкильная группа представляет собой насыщенную группу, содержащую 1- 8 атомов углерода и 1 или более гетероатомов в родительской цепи («гетероC₁₋₈ алкил»). В некоторых вариантах реализации гетероалкильная группа представляет собой насыщенную группу, содержащую 1- 7 атомов углерода и 1 или более гетероатомов в родительской цепи («гетероC₁₋₇ алкил»). В некоторых вариантах реализации гетероалкильная группа представляет собой насыщенную группу, содержащую 1- 6 атомов углерода и 1 или более гетероатомов в родительской цепи («гетероC₁₋₆ алкил»). В некоторых вариантах реализации гетероалкильная группа представляет собой насыщенную группу, содержащую 1- 5 атомов углерода и 1 или 2 гетероатома в родительской цепи («гетероC₁₋₅ алкил»). В некоторых вариантах реализации гетероалкильная группа представляет собой насыщенную группу, содержащую 1- 4 атома углерода и 1 или 2 гетероатома в родительской цепи («гетероC₁₋₄ алкил»). В некоторых вариантах реализации гетероалкильная группа представляет собой насыщенную группу, содержащую 1- 3 атома углерода и 1 гетероатом в родительской цепи («гетероC₁₋₃ алкил»). В некоторых вариантах реализации гетероалкильная группа представляет собой насыщенную группу, содержащую 1- 2 атома углерода и 1 гетероатом в родительской цепи («гетероC₁₋₂ алкил»). В некоторых вариантах реализации гетероалкильная группа представляет собой насыщенную группу, содержащую 1 атом углерода и 1 гетероатом в родительской цепи («гетероC₁ алкил»). В некоторых вариантах реализации гетероалкильная группа представляет собой насыщенную группу, содержащую 2- 6 атомов углерода и 1 или 2 гетероатома в родительской цепи («гетероC₂₋₆ алкил»). Если не указано иное, каждый экземпляр гетероалкильной группы независимо является незамещенным («незамещенный гетероалкил») или замещенным («замещенный гетероалкил») одним или несколькими заместителями. В некоторых вариантах реализации гетероалкильная группа представляет собой незамещенный гетероC₁₋₁₀ алкил. В некоторых вариантах реализации гетероалкильная группа представляет собой замещенный гетероC₁₋₁₀ алкил.

[00243] Термин «алкенил» относится к радикалу углеводородной группы с прямой или разветвленной цепью, имеющему от 2 до 10 атомов углерода и одну или несколько двойных связей углерод-углерод (*например*, 1, 2, 3 или 4 двойные связи). В некоторых вариантах реализации алкенильная группа содержит 2-9 атомов углерода («C₂₋₉ алкенил»).

В некоторых вариантах реализации алкенильная группа содержит 2-8 атомов углерода («C₂₋₈ алкенил»). В некоторых вариантах реализации алкенильная группа содержит 2-7 атомов углерода («C₂₋₇ алкенил»). В некоторых вариантах реализации алкенильная группа содержит 2-6 атомов углерода («C₂₋₆ алкенил»). В некоторых вариантах реализации алкенильная группа содержит 2-5 атомов углерода («C₂₋₅ алкенил»). В некоторых вариантах реализации алкенильная группа содержит 2-4 атома углерода («C₂₋₄ алкенил»). В некоторых вариантах реализации алкенильная группа содержит 2-3 атома углерода («C₂₋₃ алкенил»). В некоторых вариантах реализации алкенильная группа содержит 2 атома углерода («C₂ алкенил»). Одна или несколько двойных связей углерод-углерод могут быть внутренними (например, в 2-бутениле) или концевыми (например, в 1-бутениле). Примеры C₂₋₄ алкенильных групп включают этенил (C₂), 1-пропенил (C₃), 2-пропенил (C₃), 1-бутенил (C₄), 2-бутенил (C₄), бутадиенил (C₄) и т.п. Примеры C₂₋₆ алкенильных групп включают вышеупомянутые C₂₋₄ алкенильные группы, а также пентенил (C₅), пентадиенил (C₅), гексенил (C₆) и т.п. Дополнительные примеры алкенила включают гептенил (C₇), октенил (C₈), октатриенил (C₈) и т.п. Если не указано иное, каждый экземпляр алкенильной группы независимо является незамещенным («незамещенный алкенил») или замещенным («замещенный алкенил») одним или несколькими заместителями. В некоторых вариантах реализации алкенильная группа представляет собой незамещенный C₂₋₁₀ алкенил. В некоторых вариантах реализации алкенильная группа представляет собой замещенный C₂₋₁₀ алкенил. В алкенильной группе двойная связь C=C, для которой стереохимия не указана (например, -CH=CHCH₃ или , может быть (E) - или (Z) -двойной связью.

[00244] Термин «гетероалкенил» относится к алкенильной группе, которая дополнительно включает по меньшей мере один гетероатом (например, 1, 2, 3 или 4 гетероатома), выбранный из кислорода, азота или серы внутри (т.е. вставленный между соседними атомами углерода) и/или размещенный в одной или нескольких конечных позициях родительской цепи. В некоторых вариантах реализации гетероалкенильная группа относится к группе, содержащей 2-10 атомов углерода, по меньшей мере, одну двойную связь и 1 или несколько гетероатомов в родительской цепи («гетероC₂₋₁₀ алкенил»). В некоторых вариантах реализации гетероалкенильная группа имеет 2-9 атомов углерода, по меньшей мере, одну двойную связь и 1 или несколько гетероатомов в родительской цепи («гетероC₂₋₉ алкенил»). В некоторых вариантах реализации гетероалкенильная группа имеет 2-8 атомов углерода, по меньшей мере, одну двойную связь и 1 или несколько гетероатомов в родительской цепи («гетероC₂₋₈ алкенил»). В некоторых вариантах реализации гетероалкенильная группа имеет 2-7 атомов углерода, по меньшей мере, одну двойную связь и 1 или несколько гетероатомов в родительской цепи («гетероC₂₋₇ алкенил»). В некоторых вариантах реализации гетероалкенильная группа

имеет 2-6 атомов углерода, по меньшей мере, одну двойную связь и 1 или несколько гетероатомов в родительской цепи («гетероC₂₋₆ алкенил»). В некоторых вариантах реализации гетероалкенильная группа имеет 2-5 атомов углерода, по меньшей мере, одну двойную связь и 1 или 2 гетероатома в родительской цепи («гетероC₂₋₅ алкенил»). В некоторых вариантах реализации гетероалкенильная группа имеет 2-4 атомов углерода, по меньшей мере, одну двойную связь и 1 или 2 гетероатома в родительской цепи («гетероC₂₋₄ алкенил»). В некоторых вариантах реализации гетероалкенильная группа имеет 2-3 атомов углерода, по меньшей мере, одну двойную связь и 1 гетероатом в родительской цепи («гетероC₂₋₃ алкенил»). В некоторых вариантах реализации гетероалкенильная группа имеет 2-6 атомов углерода, по меньшей мере, одну двойную связь и 1 или 2 гетероатома в родительской цепи («гетероC₂₋₆ алкенил»). Если не указано иное, каждый экземпляр гетероалкенильной группы независимо является незамещенным («незамещенный гетероалкенил») или замещенным («замещенный гетероалкенил») одним или несколькими заместителями. В некоторых вариантах реализации гетероалкенильная группа представляет собой незамещенный C₂₋₁₀ алкенил. В некоторых вариантах реализации гетероалкенильная группа представляет собой замещенный гетероC₂₋₁₀ алкенил.

[00245] Термин «алкинил» относится к радикалу углеводородной группы с прямой или разветвленной цепью, имеющему от 2 до 10 атомов углерода и одну или несколько тройных связей углерод-углерод (*например*, 1, 2, 3 или 4 тройные связи) («C₂₋₁₀ алкинил»). В некоторых вариантах реализации алкинильная группа имеет 2-9 атомов углерода («C₂₋₉ алкинил»). В некоторых вариантах реализации алкинильная группа имеет 2-8 атомов углерода («C₂₋₈ алкинил»). В некоторых вариантах реализации алкинильная группа имеет 2-7 атомов углерода («C₂₋₇ алкинил»). В некоторых вариантах реализации алкинильная группа имеет 2-6 атомов углерода («C₂₋₆ алкинил»). В некоторых вариантах реализации алкинильная группа имеет 2-5 атомов углерода («C₂₋₅ алкинил»). В некоторых вариантах реализации алкинильная группа имеет 2-4 атома углерода («C₂₋₄ алкинил»). В некоторых вариантах реализации алкинильная группа имеет 2-3 атома углерода («C₂₋₃ алкинил»). В некоторых вариантах реализации алкинильная группа имеет 2 атома углерода («C₂ алкинил»). Одна или несколько тройных связей углерод-углерод могут быть внутренними (*например*, в 2-бутилине) или концевыми (*например*, в 1-бутилине). Примеры C₂₋₄ алкинильных групп включают, без ограничения, этинил (C₂), 1-пропинил (C₃), 2-пропинил (C₃), 1-бутинил (C₄), 2-бутинил (C₄) и т.п. Примеры C₂₋₆ алкенильных групп включают вышеупомянутые C₂₋₄ алкинильные группы, а также пентинил (C₅), гексинил (C₆) и т.п. Дополнительные примеры алкинильных групп включают гептинил (C₇), октинил (C₈) и тому подобное. Если не указано иное, каждый экземпляр алкинильной группы независимо является незамещенным («незамещенный алкинил») или замещенным («замещенный алкинил») одним или несколькими заместителями. В некоторых вариантах реализации алкинильная группа представляет собой незамещенный C₂₋₁₀ алкинил. В некоторых вариантах реализации алкинильная группа представляет собой замещенный C₂₋₁₀ алкинил.

[00246] Термин «гетероалкинил» относится к алкинильной группе, которая

дополнительно включает по меньшей мере один гетероатом (*например*, 1, 2, 3 или 4 гетероатома), выбранный из кислорода, азота или серы внутри (*т.е.*, вставленный между соседними атомами углерода) и/или размещенный в одной или нескольких конечных позициях родительской цепи. В некоторых вариантах реализации гетероалкинильная группа относится к группе, содержащей 2 -10 атомов углерода, по меньшей мере, одну тройную связь и 1 или несколько гетероатомов в родительской цепи («гетероC₂₋₁₀ алкинил»). В некоторых вариантах реализации гетероалкинильная группа относится к группе, содержащей 2-9 атомов углерода, по меньшей мере, одну тройную связь и 1 или несколько гетероатомов в родительской цепи («гетероC₂₋₉ алкинил»). В некоторых вариантах реализации гетероалкинильная группа относится к группе, содержащей 2 -8 атомов углерода, по меньшей мере, одну тройную связь и 1 или несколько гетероатомов в родительской цепи («гетероC₂₋₈ алкинил»). В некоторых вариантах реализации гетероалкинильная группа относится к группе, содержащей 2 -7 атомов углерода, по меньшей мере, одну тройную связь и 1 или несколько гетероатомов в родительской цепи («гетероC₂₋₇ алкинил»). В некоторых вариантах реализации гетероалкинильная группа относится к группе, содержащей 2 -6 атомов углерода, по меньшей мере, одну тройную связь и 1 или несколько гетероатомов в родительской цепи («гетероC₂₋₆ алкинил»). В некоторых вариантах реализации гетероалкинильная группа относится к группе, содержащей 2 -5 атомов углерода, по меньшей мере, одну тройную связь и 1 или 2 гетероатома в родительской цепи («гетероC₂₋₅ алкинил»). В некоторых вариантах реализации гетероалкинильная группа относится к группе, содержащей 2 -4 атома углерода, по меньшей мере, одну тройную связь и 1 или 2 гетероатома в родительской цепи («гетероC₂₋₄ алкинил»). В некоторых вариантах реализации гетероалкинильная группа относится к группе, содержащей 2 -3 атома углерода, по меньшей мере, одну тройную связь и 1 гетероатом в родительской цепи («гетероC₂₋₃ алкинил»). В некоторых 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 экземпляр гетероалкинильной группы независимо является незамещенным («незамещенный гетероалкинил») или замещенным («замещенный гетероалкинил») одним или несколькими заместителями. В некоторых вариантах реализации гетероалкинильная группа представляет собой незамещенный гетероC₂₋₁₀ алкинил. В некоторых вариантах реализации гетероалкинильная группа представляет собой замещенный гетероC₂₋₁₀ алкинил.

[00247] Термин «карбоциклил» или «карбоциклический» относится к радикалу неароматической циклической углеводородной группы, имеющей от 3 до 14 атомов углерода в кольце («C₃₋₁₄ карбоциклил») и нуль гетероатомов в неароматической кольцевой системе. В некоторых вариантах реализации карбоциклильная группа имеет 3 -10 атомов углерода в кольце («C₃₋₁₀ карбоциклил»). В некоторых вариантах реализации карбоциклильная группа имеет 3 -8 атомов углерода в кольце («C₃₋₈ карбоциклил»). В некоторых вариантах реализации карбоциклильная группа имеет 3 -7 атомов углерода в

кольце («C₃₋₇ карбоцикл»)). В некоторых вариантах реализации карбоциклильная группа имеет 3 -6 атомов углерода в кольце («C₃₋₆ карбоцикл»)). В некоторых вариантах реализации карбоциклильная группа имеет 4 -6 атомов углерода в кольце («C₄₋₆ карбоцикл»)). В некоторых вариантах реализации карбоциклильная группа имеет 5-6 атомов углерода в кольце («C₅₋₆ карбоцикл»)). В некоторых вариантах реализации карбоциклильная группа имеет 5 -10 атомов углерода в кольце («C₅₋₁₀ карбоцикл»)). Примеры C₃₋₆ карбоциклильных групп включают, без ограничения, циклопропил (C₃), циклопропенил (C₃), циклобутил (C₄), циклобутенил (C₄), циклопентил (C₅), циклопентенил (C₅), циклогексил (C₆), циклогексенил (C₆), циклогексадиенил (C₆) и тому подобное. Типичные C₃₋₈ карбоциклильные группы включают, без ограничения, вышеупомянутые C₃₋₆ карбоциклильные группы, а также 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 т.п. Типичные C₃₋₁₀ карбоциклильные группы включают, без ограничения, вышеупомянутые C₃₋₈ карбоциклильные группы, а также циклононил (C₉), циклононенил (C₉), циклодецил (C₁₀), циклодеценил (C₁₀), октагидро-1*H*-инденил (C₉), декагидронафталинил (C₁₀), спиро[4.5]деканил (C₁₀) и т.п. Как показывают приведенные выше примеры, в некоторых вариантах реализации карбоциклическая группа является либо моноциклической («моноциклический карбоцикл»)), либо полициклической (*например*, содержащей конденсированную, мостиковую или спиро-кольцевую систему, такую как бициклическая система («бициклический карбоцикл»)) или трициклическая система («трициклический карбоцикл»)) и может быть насыщенной или может содержать одну или несколько углерод-углеродных двойных или тройных связей. «Карбоцикл» также включает кольцевые системы, в которых карбоциклильное кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или более арильными или гетероарильными группами, где точка присоединения находится на карбоциклильном кольце, и в таких случаях количество атомов углерода продолжает обозначать количество атомов углерода в карбоциклической кольцевой системе. Если не указано иное, каждый экземпляр карбоциклильной группы независимо является незамещенным («незамещенный карбоцикл»)) или замещенным («замещенный карбоцикл»)) одним или несколькими заместителями. В некоторых вариантах реализации карбоциклильная группа представляет собой незамещенный C₃₋₁₄ карбоцикл. В некоторых вариантах реализации карбоциклильная группа представляет собой замещенный C₃₋₁₄ карбоцикл.

[00248] В некоторых вариантах реализации «карбоцикл» представляет собой моноциклическую насыщенную карбоциклильную группу, имеющую 3 -14 атомов углерода в кольце («C₃₋₁₄ циклоалкил»)). В некоторых вариантах реализации циклоалкильная группа имеет 3 -10 атомов углерода в кольце («C₃₋₁₀ циклоалкил»)). В некоторых вариантах реализации циклоалкильная группа имеет 3 -8 атомов углерода в кольце («C₃₋₈ циклоалкил»)). В некоторых вариантах реализации циклоалкильная группа имеет 3 -6 атомов углерода в кольце («C₃₋₆ циклоалкил»)). В некоторых вариантах

реализации циклоалкильная группа имеет 4 -6 атомов углерода в кольце («C₄₋₆ циклоалкил»). В некоторых вариантах реализации циклоалкильная группа имеет 5-6 атомов углерода в кольце («C₅₋₆ циклоалкил»). В некоторых вариантах реализации циклоалкильная группа имеет 5-10 атомов углерода в кольце («C₅₋₁₀ циклоалкил»). Примеры C₅₋₆ циклоалкильных групп включают циклопентил (C₅) и циклогексил (C₆). Примеры C₃₋₆ циклоалкильных групп включают вышеупомянутые C₅₋₆ циклоалкильные группы, а также циклопропил (C₃) и циклобутил (C₄). Примеры C₃₋₈ циклоалкильных групп включают вышеупомянутые C₃₋₆ циклоалкильные группы, а также циклогептил (C₇) и циклооктил (C₈). Если не указано иное, каждый экземпляр циклоалкильной группы независимо является незамещенным («незамещенный циклоалкил») или замещенным («замещенный циклоалкил») одним или несколькими заместителями. В некоторых вариантах реализации циклоалкильная группа представляет собой незамещенный C₃₋₁₄ циклоалкил. В некоторых вариантах реализации циклоалкильная группа представляет собой замещенный C₃₋₁₄ циклоалкил.

[00249] Циклоалкильная группа может быть частично ненасыщенной. «Частично ненасыщенный» означает, что по меньшей мере одна из одинарных связей циклоалкильной группы может быть заменена двойной связью.

[00250] Термин «гетероциклоалкил» или «гетероциклил» или «гетероциклический» относится к радикалу 3-14-членной неароматической кольцевой системы, имеющей кольцевые атомы углерода и от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы («3-14-членный гетероциклил»). В гетероциклильных группах, содержащих один или несколько атомов азота, точкой присоединения может быть атом углерода или азота, если позволяет валентность. Гетероциклическая группа может быть моноциклической («моноциклический гетероциклил») или полициклической (*например*, конденсированной, мостиковой или спирокольцевой системой, такой как бициклическая система («бициклический гетероциклил») или трициклической системой («трициклический гетероциклил»)), и может быть насыщенной или может содержать одну или несколько двойных или тройных связей углерод-углерод. Гетероциклильные полициклические кольцевые системы могут включать один или несколько гетероатомов в одном или обоих кольцах. «Гетероциклил» также включает кольцевые системы, в которых гетероциклильное кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или более карбоциклильными группами, где точка присоединения находится либо на карбоциклильном или гетероциклильном кольце, либо в кольцевых системах, где гетероциклильное кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или более арильными или гетероарильными группами, причем точка присоединения находится на гетероциклильном кольце, и в таких случаях количество членов кольца продолжает обозначать количество членов кольца в гетероциклильной кольцевой системе. Если не указано иное, каждый экземпляр гетероциклила независимо является незамещенным («незамещенный гетероциклил») или замещенным («замещенный гетероциклил») одним или более заместителями. В некоторых вариантах реализации гетероциклильная группа

представляет собой незамещенный 3-14-членный гетероцикл. В некоторых вариантах реализации гетероциклическая группа представляет собой замещенный 3-14-членный гетероцикл.

[00251] В некоторых вариантах реализации гетероциклическая группа представляет собой 5-10-членную неароматическую кольцевую систему, содержащую кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевых гетероатомов, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы («5-10-членный гетероцикл»). В некоторых вариантах реализации гетероциклическая группа представляет собой 5-8-членную неароматическую кольцевую систему, содержащую кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевых гетероатомов, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы («5-8-членный гетероцикл»). В некоторых вариантах реализации гетероциклическая группа представляет собой 5-6-членную неароматическую кольцевую систему, содержащую кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевых гетероатомов, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы («5-6-членный гетероцикл»). В некоторых вариантах реализации 5-6-членный гетероцикл имеет 1-3 кольцевых гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах реализации 5-6-членный гетероцикл имеет 1-2 кольцевых гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах реализации 5-6-членный гетероцикл имеет 1 кольцевой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы.

[00252] Примеры 3-членных гетероциклических групп, содержащих 1 гетероатом, включают, без ограничения, азирдин, оксиранил и тиранил. Примеры 4-членных гетероциклических групп, содержащих 1 гетероатом, включают, без ограничения, азетидин, оксетанил и тиепанил. Примеры 5-членных гетероциклических групп, содержащих 1 гетероатом, включают, без ограничения, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротиафенил, дигидротиафенил, пирролидинил, дигидропирролил и пирролил-2,5-дион. Примеры 5-членных гетероциклических групп, содержащих 2 гетероатомов, включают, без ограничения, диоксоланил, оксатиоланил и дитиоланил. Примеры 5-членных гетероциклических групп, содержащих 3 гетероатомов, включают, без ограничения, триазилин, оксадиазолин и тиадиазолин. Примеры 6-членных гетероциклических групп, содержащих 1 гетероатом, включают, без ограничения, пиперидинил, тетрагидропиранил, дигидропиридинил и тианил. Примеры 6-членных гетероциклических групп, содержащих 2 гетероатомов, включают, без ограничения, пиперазинил, морфолинил, дитианил и диоксанил. Примеры 6-членных гетероциклических групп, содержащих 2 гетероатомов, включают, без ограничения, триазинанил. Примеры 7-членных гетероциклических групп, содержащих 1 гетероатом, включают, без ограничения, азапанил, оксепанил и тиепанил. Примеры 8-членных гетероциклических групп, содержащих 1 гетероатом, включают, без ограничения, азоканил, оксеканил и тиюканил. Примеры бициклических гетероциклических групп включают, без ограничения, индолин, изоиндолин, дигидробензофуранил, дигидробензотиенил, тетрагидробензо-тиенил, тетрагидробензофуранил, тетрагидроиндолил, тетрагидрохинолинил,

тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, декагидроизохинолинил, октагидрохроменил, октагидроизохроменил, декагидронафтиридинил, декагидро-1,8-нафтиридинил, октагидропирроло[3,2-b]пиррол, индолинил, фталимидил, нафталимидил, хроманил, хроменил, 1Н-бензо[е][1,4]дiazепинил, 1,4,5,7-тетра-гидропирано[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]пиридирил, 2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридирил, 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пирроло[2,3-b]пиридирил, 4,5,6,7-тетрагидрофуоро[3,2-с]пиридирил, 4,5,6,7-тетрагидротieno [3,2-b]пиридирил, 1,2,3,4-тетрагидро-1,6-нафтиридинил и т.п.

[00253] Гетероциклоалкильная группа может быть частично ненасыщенной. «Частично ненасыщенный» означает, что по крайней мере одна из одинарных связей гетероциклоалкильной группы может быть заменена двойной связью.

[00254] Термин «арил» относится к радикалу моноциклической или полициклической (*например*, бициклической или трициклической) ароматической кольцевой системы $4n+2$ (*например*, имеющей 6, 10 или 14 π электронов, общих в циклическом массиве), имеющей 6-14 кольцевых атомов углерода и ноль гетероатомов, присутствующих в ароматической кольцевой системе («C₆₋₁₄арил»). В некоторых вариантах реализации арильная группа имеет 6 атомов углерода в кольце («C₆»; *например*, фенил). В некоторых вариантах реализации арильная группа имеет 10 кольцевых атомов углерода («C₁₀ арил»; *например*, нафтил, такой как 1-нафтил и 2-нафтил). В некоторых вариантах реализации арильная группа имеет 14 кольцевых атомов углерода («C₁₄ арил»; *например*, антрацил). «Арил» также включает кольцевые системы, в которых арильное кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или более карбоциклическими или гетероциклическими группами, где радикал или точка присоединения находится на арильном кольце, и в таких случаях количество атомов углерода продолжается для обозначения числа атомов углерода в арильной кольцевой системе. Если не указано иное, каждый случай арильной группы независимо является незамещенным («незамещенный арил») или замещенным («замещенный арил») одним или несколькими заместителями. В некоторых вариантах реализации арильная группа представляет собой незамещенный C₆₋₁₄ арил. В некоторых вариантах реализации арильная группа представляет собой замещенный C₆₋₁₄ арил.

[00255] «Аралкил» представляет собой подмножество «алкила» и относится к алкильной группе, замещенной арильной группой, где точка присоединения находится на алкильном фрагменте.

[00256] 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, общих в циклическом массиве), имеющей атомы углерода в кольце и 1-4 гетероатомов в кольце, представленные в ароматической кольцевой системе, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы («5-14-членный гетероарил»). В гетероарильных группах, содержащих

один или несколько атомов азота, точкой присоединения может быть атом углерода или азота, если позволяет валентность. Гетероарилполициклические кольцевые системы могут включать один или несколько гетероатомов в одном или обоих кольцах. «Гетероарил» включает кольцевые системы, в которых гетероарильное кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или более карбоциклическими или гетероциклическими группами, где точка присоединения находится на гетероарильном кольце, и в таких случаях количество членов кольца обозначает число членов кольца в гетероарильной кольцевой системе. «Гетероарил» также включает кольцевые системы, в которых гетероарильное кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или более арильными группами, где точка присоединения находится либо на арильном, либо в гетероарильном кольце, и в таких случаях число членов кольца обозначает число членов кольца в конденсированной полициклической (арил/гетероарил) кольцевой системе. Полициклические гетероарильные группы, в которых одно кольцо не содержит гетероатома (*например*, индолил, хинолинил, карбазолил и т.п.), точка присоединения может находиться на любом кольце, *т.е.* на кольце, содержащем гетероатом (*например*, 2-индолил), либо кольцо, не содержащем гетероатома (*например*, 5-индолил).

[00257] В некоторых вариантах реализации гетероарильная группа представляет собой 5-10 членную ароматическую кольцевую систему, которая имеет кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевых гетероатома, представленные в ароматической кольцевой системе, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы («5-10 членный гетероарил»). В некоторых вариантах реализации гетероарильная группа представляет собой 5-8 членную ароматическую кольцевую систему, которая имеет кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевых гетероатома, представленные в ароматической кольцевой системе, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы («5-8 членный гетероарил»). В некоторых вариантах реализации гетероарильная группа представляет собой 5-6-членную ароматическую кольцевую систему, содержащую кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевых гетероатома, представленные в ароматической кольцевой системе, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы («5-6-членный гетероарил»). В некоторых вариантах реализации 5-6-членный гетероарил имеет 1-3 кольцевых гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах реализации 5-6-членный гетероарил имеет 1-2 кольцевых гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах реализации 5-6-членный гетероарил имеет 1 кольцевой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы. Если не указано иное, каждый экземпляр гетероарильной группы независимо незамещен («незамещенный гетероарил») или замещен («замещенный гетероарил») одним или несколькими заместителями. В некоторых вариантах реализации гетероарильная группа является незамещенным 5-14 членным гетероарилом. В некоторых вариантах реализации гетероарильная группа представляет собой замещенный 5-14-членный гетероарил.

[00258] Примеры 5-членных гетероарильных групп, содержащих 1 гетероатом, включают, без ограничения, пирролил, фуранил и тиафенил. Примеры 5-членных

гетероарильных групп, содержащих 2 гетероатома, включают, без ограничения, имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил и изотиазолил. Примеры 5-членных гетероарильных групп, содержащих 3 гетероатома, включают, без ограничения, триазолил, оксадиазолил и тиадиазолил. Примеры 5-членных гетероарильных групп, содержащих 4 гетероатома, включают, без ограничения, тетразолил. Примеры 6-членных гетероарильных групп, содержащих 1 гетероатом, включают, без ограничения, пиридинил. Примеры 6-членных гетероарильных групп, содержащих два гетероатома, включают, без ограничения, пиридазинил, пиримидинил и пиразинил. Примеры 6-членных гетероарильных групп, содержащих три или четыре гетероатома, включают, без ограничения, триазинил и тетразинил, соответственно. Примеры 7-членных гетероарильных групп, содержащих один гетероатом, включают, без ограничения, азепинил, оксепинил и тиепинил. Примеры 5,6-бициклических гетероарильных групп, включают, без ограничения, индолил, изоиндолил, индазолил, бензотриадолил, бензотиофенил, изобензотиофенил, бензофуранил, бензоизофуранил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензоксадиазолил, бензтиадолил, бензизотиадолил, бензтиадиазолил, индолизинил и пуринил. 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.

[00259] «Гетероаралкил» представляет собой подмножество «алкила» и относится к алкильной группе, замещенной гетероарильной группой, где точка присоединения находится на алкильном фрагменте.

[00260] Присоединение суффикса «-ен» к группе указывает на то, что группа представляет собой двухвалентный фрагмент, *например*, алкилен является двухвалентным фрагментом алкила, алкенилен является двухвалентным фрагментом алкенила, алкинилен является двухвалентным фрагментом алкинила, гетероалкилен является двухвалентным фрагментом гетероалкил, гетероалкенилен - двухвалентный фрагмент гетероалкенила, гетероалкинилен - двухвалентный фрагмент гетероалкинила, карбоциклилен - двухвалентный фрагмент карбоциклила, гетероциклилен - двухвалентный фрагмент гетероциклила, арилен - двухвалентный фрагмент арила, а гетероарилен - двухвалентный фрагмент арила.

[00261] Группа необязательно замещена, если специально не указано иное. Термин «необязательно замещенный» относится к замещенному или незамещенному. В некоторых вариантах реализации алкильные, алкенильные, алкинильные, гетероалкильные, гетероалкенильные, гетероалкинильные, карбоциклильные, гетероциклильные, арильные и гетероарильные группы необязательно замещены. «Необязательно замещенный» относится к группе, которая может быть замещенной или незамещенной (*например*, «замещенный» или «незамещенный» алкил, «замещенный» или «незамещенный» алкенил, «замещенный» или «незамещенный» алкинил, «замещенный» или «незамещенный» гетероалкил,

«замещенный» или «незамещенный» гетероалкенил, «замещенный» или «незамещенный» гетероалкинил, «замещенный» или «незамещенный» карбоциклил, «замещенный» или «незамещенный» гетероциклил, «замещенный» или «незамещенный» арил 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 при замещении приводит к стабильному соединению, *например*, к соединению, которое самопроизвольно не подвергается трансформации, такой как перегруппировка, циклизация, элиминирование или другая реакция. Если не указано иное, «замещенная» группа имеет заместитель в одном или нескольких замещаемых положениях группы, и когда более чем одно положение в любой данной структуре замещено, 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. Данное изобретение предполагает любые и все такие комбинации для получения стабильного соединения. Для целей данного изобретения гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любой подходящий заместитель, как описано в данном документе, который удовлетворяет валентности гетероатомов и приводит к образованию стабильного фрагмента. Изобретение не предназначено для ограничения каким-либо образом примерными заместителями, описанными в данном документе.

[00262] Иллюстративные примеры заместителей при атоме углерода включают, но не ограничиваются ими, галоген (гало). $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{ON}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3^+\text{X}^-$, $-\text{N}(\text{OR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{bb}}$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SSR}^{\text{cc}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CHO}$, $-\text{C}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{Si}(\text{R}^{\text{aa}})_3$, $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{aa}})_3$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$, $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_3$, $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_3$, $-\text{B}(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{B}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{BR}^{\text{aa}}(\text{OR}^{\text{cc}})$, 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} карбоциклил, 3-14-членный гетероциклил, C_{6-14} арил и 5-14-членный гетероарил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{dd} группами;

или два геминальных водорода на атоме 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, C₂₋₁₀ алкинила, гетероC₁₋₁₀ алкила, гетероC₂₋₁₀алкенила, гетероC₂₋₁₀алкинила, C₃₋₁₀ карбоциклила, 3-14-членного гетероциклила, C₆₋₁₄-арила и 5-14-членного гетероарила или две R^{aa} группы соединяются с образованием 3-14-членного гетероциклильного или 5-14-членного гетероарильного кольца, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{dd} группами;

каждый случай R^{bb} независимо выбран из водорода, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -CN, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{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, C₁₋₁₀ алкила, C₁₋₁₀ пергалогеналкила, C₂₋₁₀ алкенила, C₂₋₁₀ алкинила, гетероC₁₋₁₀алкила, гетероC₂₋₁₀алкенила, 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 гетероциклильного или 5-14-членного гетероарильного кольца, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещены 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-арила и 5-14-членного гетероарила, или две R^{cc} группы соединены с образованием 3-14-членного гетероциклильного или 5-14-членного гетероарильного кольца, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{dd} группами;

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, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{gg} группами или два геминальных заместителя R^{dd} могут быть объединены 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-арил, 3-10-членного гетероциклила и 3-10-членной гетероарила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил,

карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{gg} группами;

каждый случай R^{ff} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} пергалогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, гетеро C_{1-6} алкила, гетеро C_{2-6} алкенила, гетеро C_{2-6} алкинила, C_{3-10} карбоциклила, 3-10-членного гетероциклила, C_{6-10} -арила и 5-10-членного гетероарила или две группы R^{ff} соединены с образованием 3-10-членного гетероциклильного или 5-10-членного гетероарильного кольца, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^{gg} ; а также

каждый случай R^{gg} , независимо, представляет собой галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OC_{1-6}$ алкил, $-ON(C_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-N(C_{1-6} \text{ алкил})_3^+X^-$, $-NH(C_{1-6} \text{ алкил})_2^+X^-$, $-NH_2(C_{1-6} \text{ алкил})^+X^-$, $-NH_3^+X^-$, $-N(OC_{1-6} \text{ алкил})(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-N(OH)(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-NH(OH)$, $-SH$, $-SC_{1-6}$ алкил, $-SS(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-C(=O)(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-OC(=O)(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-OCO_2(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-OC(=O)NH(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-NHC(=O)(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-N(C_{1-6} \text{ алкил})C(=O)(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-NHCO_2(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-NHC(=O)N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-NHC(=O)NH(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-NHC(=O)NH_2$, $-C(=NH)O(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-OC(=NH)(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-OC(=NH)OC_{1-6}$ алкил, $-C(=NH)N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-C(=NH)NH(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-C(=NH)NH_2$, $-OC(=NH)N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-OC(NH)NH(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-OC(NH)NH_2$, $-NHC(NH)N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHCO_2(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-SO_2N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-SO_2NH(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2C_{1-6}$ алкил, $-SO_2OC_{1-6}$ алкил, $-OSO_2C_{1-6}$ алкил, $-SOC_{1-6}$ алкил, $-Si(C_{1-6} \text{ алкил})_3$, $-OSi(C_{1-6} \text{ алкил})_3$, $-C(=S)N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$, $C(=S)NH(C_{1-6} \text{ алкил})$, $C(=S)NH_2$, $-C(=O)S(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-C(=S)SC_{1-6}$ алкил, $-SC(=S)SC_{1-6}$ алкил, $-P(=O)_2(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-P(=O)(C_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-OP(=O)(C_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-OP(=O)(OC_{1-6} \text{ алкил})_2$, 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 объединены с образованием $=O$ или $=S$; где X^- представляет собой противоион.

[00263] Термин «гало» или «галоген» относится к фтору (фтор, -F), хлору (хлор, -Cl), бром (бром, -Br) или йоду (йод, -I).

[00264] Термин «гидроксил» или «гидрокси» относится к группе $-OH$. 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 включает группы, выбранные из $-OR^{aa}$, $-ON(R^{bb})_2$, $-OC(=O)SR^{aa}$, $-OC(=O)R^{aa}$, $-OCO_2R^{aa}$, $-OC(=O)N(R^{bb})_2$, $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-OS(=O)R^{aa}$, $-OSO_2R^{aa}$, $-OSi(R^{aa})_3$, $-OP(R^{cc})_2$, $-OP(R^{cc})_3$, $-OP(=O)_2R^{aa}$, $-OP(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(OR^{cc})_2$, $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$ и $-OP(=O)(NR^{bb})_2$, где R^{aa} , R^{bb} , и R^{cc} имеют значения, указанные в данном документе.

[00265] Термин «амино» относится к группе $-NH_2$. Термин «замещенный амино» соответственно относится к монозамещенной амино, двузамещенной амино или

тризамещенной амино группе. В некоторых вариантах реализации «замещенный амино» представляет собой монозамещенную амино или двузамещенную аминогруппу.

[00266] Термин «монозамещенный амино» относится к аминогруппе, в которой атом азота, непосредственно присоединенный к исходной молекуле, замещен одним водородом и одной группой, отличной от водорода, и включает 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} имеют значения, указанные в данном описании, и где R^{bb} группы $-\text{NH}(\text{R}^{\text{bb}})$ не является водородом.

[00267] Термин «дизамещенный амино» относится к аминогруппе, в которой атом азота, непосредственно присоединенный к исходной молекуле, замещен двумя группами, отличными от водорода, и включает 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} имеют значения, определенные в данном документе, при условии, что атом азота, непосредственно присоединенный к исходной молекуле, не замещен водородом.

[00268] Термин «тризамещенный амино» 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^- имеют значения, определенные в данном документе.

[00269] 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} имеют значения, определенные в данном документе.

[00270] Термин «сульфинил» относится к группе $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, где R^{aa} имеет значения, определенные в данном документе.

[00271] 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 тиол; замещенный или незамещенный амино; замещенный или незамещенный ацил, циклический или ациклический, замещенный или незамещенный, разветвленный или неразветвленный алифатический; циклические или ациклические, замещенные или незамещенные, разветвленные или неразветвленные гетероалифатические группы; 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, алифатикокси, гетероалифатикокси, алкилокси, гетероалкилокси, арилокси, гетероарилокси, алифатиктиокси, гетероалифатиктиокси, алкилтиокси, гетероалкилтиокси, арилтиокси, гетероарилтиокси, моно- или диалифатикамино, моно- или дигетероалифатикамино, моно- или диалкиламино, моно- или дигетероалкиламино, моно- или диариламино, или моно- или

дигетероариламино; или две R^{X1} группы, взятые вместе, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо. Примеры ацильных групп включают альдегиды ($-\text{CHO}$), карбоновые кислоты ($-\text{CO}_2\text{H}$), кетоны, ацилгалогениды, сложные эфиры, амиды, имины, карбонаты, карбаматы и мочевины. Ацильные заместители включают, но не ограничиваются ими, любые из описанных в данном документе заместителей, которые приводят к образованию стабильной группы (*например*, алифатической, алкильной, алкенильной, алкинильной, гетероалифатической, гетероциклической, арильной, гетероарильной, ацильной, оксо, имино, тииоксо, циано, изоциано, amino, азида, нитро, гидроксилу, тиолу, галогену, алифатикамино, гетероалифатикамино, алкиламино, гетероалкиламино, ариламино, гетероариламино, алкиларилу, арилалкилу, алифатикокси, гетероалифатикокси, алкилокси, гетероалкилокси, арилокси, гетероарилокси, алифатиктиокси, гетероалифатиктиокси, алкилтиокси, гетероалкилтиокси, арилтиокси, гетероарилтиокси, ацилокси и т.п., каждая из которых может быть или не быть дополнительно замещена).

[00272] Термин «силил» относится к группе $-\text{Si}(\text{R}^{\text{aa}})_3$, где R^{aa} имеет значение, определенное в данном документе.

[00273] Термин «оксо» относится к группе $=\text{O}$, а термин «тииоксо» относится к группе $=\text{S}$.

[00274] Атомы азота могут быть замещенными или незамещенными, как позволяет валентность, и включать первичные, вторичные, третичные и четвертичные атомы азота. Примеры заместителей при атоме азота включают, но не ограничиваются ими, водород, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$, $-\text{SOR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{cc}})_2$, C_{1-10} 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} карбоциклил, 3-14-членный гетероциклил, C_{6-14} арил и 5-14-членный гетероарил, или две R^{cc} группы, присоединенные к атому N, соединены с образованием 3-14-членного гетероциклила или 5-14-членного гетероарильного кольца, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил представляет собой независимо замещенные 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{dd} группами, и где R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} и R^{dd} имеют значения, определенные выше.

[00275] В некоторых вариантах реализации заместитель, присутствующий у атома азота, представляет собой защитную группу для азота (также называемую в данном документе «аминозащитной группой»). Защитные группы азота включают, но не ограничиваются ими, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$, $-\text{SOR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$, C_{1-10} алкил (*например*, аралкил, гетероаралкил), 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} карбоциклил, 3-14-членный гетероциклил, C_{6-14} арил и 5-14-членные гетероарильные группы, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил,

карбоциклил, гетероциклил, аралкил, арил и гетероарил независимо замещены 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R^{dd} группами и где R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} и R^{dd} имеют значения, указанные в данном документе. Защитные группы азота 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.

[00276] Например, защитные группы азота, такие как амидные группы (*например*, -C(=O)R^{aa}), включают, но не ограничиваются ими, формамидную, ацетамидную, хлорацетамидную, трихлорацетамидную, трифторацетамидную, фенилацетамидную, 3-фенилпропанамидную, пиколинамидную, 3-пиридилкарбоксамидную, производное *N*-бензоилфенилаланила, бензамидную, *p*-фенилбензамидную, *o*-нитофенилацетамидную, *o*-нитрофеноксиацетамидную, ацетоацетамидную, (*N*'-дитиобензилоксиацетиламино)ацетамидную, 3-(*n*-гидроксифенил)пропанамидную, 3-(*o*-нитрофенил)пропанамидную, 2-метил-2-(*o*-нитрофенокси)пропанамидную, 2-метил-2-(*o*-фенилазофенокси)пропанамидную, 4-хлорбутанамидную, 3-метил-3-нитробутанамидную, *o*-нитроциннамидную, производное *N*-ацетилметионина, *o*-нитробензамидную и *o*-(бензоилоксиметил)бензамидную.

[00277] Защитные группы азота, 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-*трет*-бутил-[9-(10,10-диоксо-10,10,10,10-тетрагидротиоксантил)]метилкарбамат (DBD-Tmoc), 4-метоксифенацетилкарбамат (Phenoc), 2,2,2-трихлорэтилкарбамат (Troc), 2-триметилсилилэтилкарбамат (Teoc), 2-фенилэтилкарбамат (hZ), 1-(1-адамантил)-1-метилэтил карбамат (Adroc), 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 (Broc), 1-(3,5-ди-*трет*-бутилфенил) -1-метилэтилкарбамат (*t*-Bumeoc), 2-(2'- и 4' -пиридил)этилкарбамат (Pyoc), 2-(*N*, *N*-дициклогексилкарбоксамидо)этилкарбамат, *трет*-бутилкарбамат (BOC или Boc), 1-адамантилкарбамат (Adoc), винилкарбамат (Voc), аллилкарбамат (Alloc), 1-изопропилаллилкарбамат (Ipaoc), циннамилкарбамат (Coc), 4-нитроциннамилкарбамат (Noc), 8-хинолилкарбамат, *N*-гидроксипиперидинилкарбамат, алкилдитиокарбамат, бензилкарбамат (Cbz), *n*-метоксибензилкарбамат (Moz), *n*-нитобензилкарбамат, *n*-бромбензилкарбамат, *n*-хлорбензилкарбамат, 2,4-дихлорбензилкарбамат, 4-метилсульфинилбензилкарбамат (MsZ), 9-антриметилкарбамат, дифенилметилкарбамат, 2-метилтиоэтилкарбамат, 2-метилсульфонилэтилкарбамат, 2-(*n*-толуолсульфонил)этилкарбамат, [2-(1,3-дитианил)]метилкарбамат (Dmoc), 4-метилтиофенилкарбамат (Mtpc), 2,4-диметилтиофенилкарбамат (Bmpc), 2-фосфониоэтилкарбамат (Peoc), 2-трифенилфосфониоизопропилкарбамат (Ppoc), 1,1-диметил-2-цианоэтилкарбамат, *m*-хлор-*n*-ацилоксибензилкарбамат, *n*-(дигидроксиборил)бензилкарбамат, 5-бензизоксазолилметилкарбамат, 2-(трифторметил)-6-хромонилметилкарбамат (Tsgoc), *m*-нитрофенилкарбамат, 3,5-диметоксибензилкарбамат,

o-нитробензилкарбамат, 3,4-диметокси-6-нитробензилкарбамат, фенил(*o*-нитрофенил)метилкарбамат, *трет*-амилкарбамат, *S*-бензилтиокарбамат, *n*-цианобензилкарбамат, циклобутилкарбамат, циклогексилкарбамат, циклопентилкарбамат, циклопропилметилкарбамат, *p*-децилоксибензилкарбамат, 2,2-диметоксиацетилвинилкарбамат, *o*-(*N*, *N*-диметилкарбоксамидо)бензилкарбамат, 1,1-диметил-3-(*N*, *N*-диметилкарбоксамидо)пропилкарбамат, 1,1-диметилпропинилкарбамат, ди(2-пиридил)метилкарбамат, 2-фуранилметилкарбамат, 2-йодэтилкарбамат, изоборинлкарбамат, 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-*трет*-бутилфенилкарбамат, 4-(триметиламмоний)бензилкарбамат и 2,4,6-триметилбензилкарбамат.

[00278] Защитные группы азота, такие как сульфонамидные группы (*например*, $-S(=O)_2R^{aa}$) включают, но не ограничиваются ими, *n*-толуолсульфонамидную (Ts), бензолсульфонамидную, 2,3,6-триметил-4-метоксибензолсульфонамидную (Mtr), 2,4,6-триметоксибензолсульфонамидную (Mtb), 2,6-диметил-4-метоксибензолсульфонамидную (Pme), 2,3,5,6-тетраметил-4-метоксибензолсульфонамидную (Mte), 4-метоксибензолсульфонамидную (Mbs), 2,4,6-триметилбензолсульфонамидную (Mts), 2,6-диметокси-4-метилбензолсульфонамидную (iMds), 2,2,5,7,8-пентаметилхроман-6-сульфонамидную (Pmc), метансульфонамидную (Ms), β -триметилсилилэтансульфонамидную (SES), 9-антраценсульфонамидную, 4-(4',8'-диметоксинафтилметил) бензолсульфонамидную (DNMBS), бензилсульфонамидную, трифторметилсульфонамидную и фенацилсульфонамидную группы.

[00279] Другие защитные группы азота включают, но не ограничиваются ими, фенотиазинил-(10)-ацильное производное, *N*'-*n*-толуолсульфониламиноацильное производное, *N*'-фениламинотиоацильное производное, производное *N*-бензоилфенилаланила, производное *N*-ацетилметионина, 4,5-дифенил-3-оксазолин-2-он, *N*-фталид, *N*-дитиасукцинимид (Dts), *N*-2,3-дифенилмалеимид, *N*-2,5-диметилпиррол, аддукт *N*-1,1,4,4-тетраметилдисилазациклопентана (STABASE), 5-замещенный 1,3-диметил-1,3,5-триазациклогексан-2-он, 5-замещенный 1,3-добензил-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-пироолин-3-ил) амин, четвертичные аммониевые соли, *N*-бензиламин, *N*-ди(4-метоксифенил) метиламин, *N*-5-дибензосубериламин, *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 - n -нитробензилиденамин, N -салицилиденамин, N -5-хлорсалицилиденамин, N -(5-хлор-2-гидроксифенил)фенилметиленамин, N -циклогексилиденамин, N -(5,5-диметил-3-оксо-1-циклогексенил)амин, производное N -борана, производное N -дифенилбориновой кислоты, N -[фенил (пентаацилхром- или вольфрам)ацил]амин, N -хелат меди, N -хелат цинка, N -нитроамин, N -нитрозоамин, N -оксид амина, дифенилфосфинамид (Dpp), диметилтиофосфинамид (Mpt), дифенилтиофосфинамид (Ppt), диалкил фосфорамидаты, дибензил фосфорамидат, дифенилфосфорамидат, бензолсульфенамид, o -нитробензолсульфенамид (Nps), 2,4-динитробензолсульфенамид, пентахлорбензолсульфенамид, 2-нитро-4-метоксибензолсульфенамид, трифенилметилсульфенамид и 3-нитропиридинсульфенамид (Npys).

[00280] В некоторых вариантах реализации заместитель, присутствующий на атоме кислорода, представляет собой кислородозащитную группу (также называемую в данном документе «гидроксилзащитной группой»). Кислородозащитные 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. Кислородозащитные группы хорошо известны в данной области и включают группы, подробно описанные в *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene и P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, включенной в данный документ посредством ссылки.

[00281] Примеры кислородозащитных групп включают, но не ограничиваются ими, метильную, метоксиметильную (MOM), метилтиометильную (MTM), *трет*-бутилтиометильную, (фенилдиметилсилил)метоксиметильную (SMOM), бензилоксиметильную (BOM), n -метоксибензилоксиметильную (PMBM), (4-метоксифенокси)метильную (p -AOM), гваяколметильную (GUM), *трет*-бутоксиметильную, 4-пентенилоксиметильную (POM), силилоксиметильную, 2-метоксиэтоксиметильную (MEM), 2,2,2-трихлорэтоксиметильную, бис(2-хлорэтоксид)метильную, 2-(триметилсилил)этоксиметильную (SEMOR), тетрагидропиранильную (THP), 3-бромтетрагидропиранильную, тетрагидротиопиранильную, 1-метоксициклогексильную, 4-метокситетрагидропиранильную (MTHP), 4-метокситетрагидротиопиранильную, 4-метокситетрагидротиопиранил S, S-диоксидную, 1-[(2-хлор-4-метил)фенил]-4-метоксипиперидин-4-ильную (CTMP), 1,4-диоксан-2-ильную, тетрагидрофуранильную, тетрагидротиофуранильную, 2,3,3а, 4,5,6,7,7а-октагидро-7,8,8-триметил-4,7-метанобензофуран-2-ильную, 1-этоксиэтильную, 1-(2-хлорэтоксид)этильную, 1-метил-1-метоксиэтильную, 1-метил-1-бензилоксиэтильную, 1-метил-1-бензилокси-2-фторэтильную, 2,2,2-трихлорэтильную, 2-триметилсилилэтильную, 2-(фенилселенил)этильную, *трет*-бутильную, аллильную, n -хлорфенильную, n -

метоксифенильную, 2,4-динитрофенильную, бензильную (Bn), *n*-метоксibenзильную, 3, 4-диметоксibenзильную, *o*-нитробензильную, *n*-нитробензильную, *n*-галогенбензильную, 2,6-дихлорбензильную, *n*-цианобензильную, *n*-фенилбензильную, 2-пиколильную, 4-пиколильную, 3-метил-2-пиколил *N*-оксид, дифенилметильную, *n*, *n*'-динитробензгидрильную, 5-дibenзосуберильную, трифенилметильную, α -нафтилдифенилметильную, *n*-метоксифенилдифенилметильную, ди (*n*-метоксифенил)фенилметильную, три(*n*-метоксифенил)метильную, 4- (4'-бромфенацилоксифенил)дифенилметильную, 4,4',4''-трис (4,5-дихлорфталимидофенил)метильную, 4,4',4''-трис(левулиноилоксифенил) метильную, 4,4',4''-трис(бензоилоксифенил)метильную, 3-(имидазол-1-ил)бис(4',4''-диметоксифенил)метильную, 1,1-бис(4-метоксифенил)-1'-динитробензгидрильную, 9-антрильную, 9-(9-фенил)ксантенильную, 9-(9-фенил-10-оксо)антрильную, 1,3-бензодитиолан-2-ильную, бензизотиазол S, S-диоксид, триметилсилильную (TMS), триэтилсилильную (TES), триизопропилсилильную (TIPS), диметилизопропилсилильную (IPDMS), диэтилизопропилсилильную (DEIPS), диметилтексилсилильную, *трет*-бутилдиметилсилильную (TBDMS), *трет*-бутилдифенилсилильную (TBDPS), трибензилсилильную, три(*n*-ксилсилильную, трифенилсилильную, дифенилметилсилильную (DPMS), *трет*-бутилметоксифенилсилильную (TBMPS), формиатную, бензоилформиатную, ацетатную, хлорацетатную, дихлорацетатную, трихлорацетатную, трифторацетатную, метоксиацетатную, трифенилметоксиацетатную, феноксиацетатную, *n*-хлорфеноксиацетатную, 3-фенилпропионатную, 4-оксопентаноатную (левулинатную), 4,4-(этилендитио)пентаноатную (левулиноилдитиоацетальную), пивалоатную, адамантоатную, кротонатную, 4-метоксикротонатную, бензоатную, *n*-фенилбензоатную, 2,4,6-триметилбензоатную (мезитоатную), метилкарбонатную, 9-флуоренилметилкарбонатную (Fmoc), этилкарбонатную, 2,2,2-трихлорэтилкарбонатную (Troc), 2-(триметилсил)этилкарбонатную (TMSEC), 2-(фенилсульфонил) этилкарбонатную (Psec), 2-(трифенилфосфонио)этилкарбонатную (Pecoc), изобутилкарбонатную, винилкарбонатную, аллилкарбонатную, *трет*-бутилкарбонатную (BOC или Boc), *n*-нитрофенилкарбонатную, бензилкарбонатную, *n*-метоксibenзилкарбонатную, 3,4-диметоксibenзилкарбонатную, *o*-нитробензилкарбонатную, *n*-нитробензилкарбонатную, *S*-бензилтиокарбонатную, 4-этокси-1-нафтилкарбонатную, метилдитиокарбонатную, 2-иодбензоатную, 4-азидобутиратную, 4-нитро-4-метилпентаноатную, *o*-(дибромметил)бензоатную, 2-формилбензолсульфонатную, 2-(метилтиометокси)этильную, 4-(метилтиометокси)бутиратную, 2-(метилтиометоксиметил)бензоатную, 2,6-дихлор-4-метилфеноксиацетатную, 2,6-дихлор-4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)феноксиацетатную, 2,4-бис (1,1-диметилпропил)феноксиацетатную, хлордифенилацетатную, изобутиратную, моносукциноатную, (*E*)-2-метил-2-бутеноатную, *o*-(метоксиацил)бензоатную, α -нафтоатную, нитратную, алкил *N*, *N,N',N'*-тетраметилфосфородиамидатную, алкил *N*-

фенилкарбаматную, боратную, диметилфосфинотиоильную, алкил 2,4-динитрофенилсульфенатную, сульфатную, метансульфонатную (мезилатную), бензилсульфонатную и тозилатную (Ts) группы.

[00282] В некоторых вариантах реализации заместитель, присутствующий у атома серы, представляет собой защитную группу для серы (также называемую «тиолзащитной группой»). Защитные группы для серы 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. Защитные группы для серы 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.

[00283] Используемый в данном документе термин «уходящая группа» (LG) представляет собой понятный в данной области термин, относящийся к молекулярному фрагменту, который уходит с парой электронов при гетеролитическом расщеплении связи, где молекулярный фрагмент представляет собой анион или нейтральную молекулу. В данном контексте 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, йод), $-OR^{aa}$ (когда атом O присоединен к карбонильной группе, где R^{aa} имеет значение, определенное в данном документе), $-O(C=O)R^{LG}$ или $-O(SO)_2R^{LG}$ (*например*, тозил, мезил, безил), где R^{LG} представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил. В некоторых вариантах реализации уходящая группа представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации уходящая группа представляет собой I.

[00284] 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*, 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.

[00285] «Неводородная группа» относится к любой группе, которая определена для конкретной переменной, которая не является водородом.

[00286] Термин «углевод» или «сахарид» относится к альдегидному или кетонному производному многоатомных спиртов. Углеводы включают соединения с относительно небольшими 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 $C_yH_{2y}O_y$ (*например*, $C_6H_{12}O_6$ (гексоза, такая как глюкоза)), где у равно целому

числу, равному или больше 3. Некоторые многоатомные спирты, не представленные общей формулой, описанной выше, также могут рассматриваться как моносахариды. Например, дезоксирибоза имеет формулу $C_5H_{10}O_4$ и является моносахаридом. Моносахариды обычно состоят из пяти или шести атомов углерода и именуются как пентозы и гексозы, соответственно. Если моносахарид содержит альдегид, он именуется альдозой; и если он содержит кетон, он именуется кетозой. Моносахариды также могут состоять из трех, четырех или семи атомов углерода в альдозной или кетозной форме и именуются триозами, тетрозам и гептозами, соответственно. Глицеральдегид и дигидроксиацетон считаются сахарами альдотриозы и кетотриозы, соответственно. Примеры сахаров альдотетрозы включают эритрозу и треозу; а сахара кетотетрозы включают эритрулозу. Сахара альдопентозы включают рибозу, арабинозу, ксилозу и ликсозу; а сахара кетопентозы включают рибулозу, арабулозу, ксилулозу и ликсулозу. Примеры сахаров альдогексозы включают глюкозу (например, декстрозу), маннозу, галактозу, аллозу, альтрозу, талозу, гулозу и идозу; а сахара кетогексозы включают фруктозу, психозу, сорбозу и тагатозу. Сахара кетогептозы включают седогептулозу. Каждый атом углерода моносахарида, несущего гидроксильную группу ($-OH$), 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. Например, D-глюкоза альдогексозы имеет формулу $C_6H_{12}O_6$, в которой все, кроме двух из шести атомов углерода, являются стереогенными, что делает D-глюкозу одним из 16 (*m.e.*, 2^4) возможных стереоизомеров. Назначение 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 D сахар, в противном случае - L сахар. Альдегидная или кетонная группа моносахарида с прямой цепью будет обратимо реагировать 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 формами фуранозы и пиранозы, соответственно, и существуют в равновесии с формой с прямой цепью. Во время преобразования 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 $-OH$ на аномерном атоме углерода находится на противоположной (*транс*) стороне кольца от боковой ветви $-CH_2OH$. Альтернативная форма, в которой заместитель $-CH_2OH$ и аномерный гидроксил находятся на одной стороне (*цис*) плоскости кольца, называется β -аномером. Углевод, включающий 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 у одного моносахарида и гидроксильной группы у 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.

[00287] Эти и другие примерные заместители описаны более подробно в подробном описании, примерах и формуле изобретения. Данное изобретение никоим образом не ограничивается приведенным выше примерным списком заместителей.

Другие определения

[00288] Используемый в данном документе термин «соль» относится к любой и всем солям и включает фармацевтически приемлемые соли.

[00289] Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к тем солям, которые в рамках здравого медицинского заключения подходят для использования в контакте с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п. соразмерно разумному соотношению польза/риск. 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, включенном в данный документ в качестве ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных кислотно-аддитивных солей являются соли аминокислот, образованные с неорганическими кислотами, такими как соляная 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 применением других методов, известных в данной области, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогоптонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидроиодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканат, валератные соли и т.п. Соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4})$

алкил)₄⁺-соли. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают натрий, литий, калий, кальций, магний и т.п. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли включают, при необходимости, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с применением противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

[00290] Термин «сольват» относится к формам соединения или его соли, которые связаны с растворителем, обычно в результате реакции сольволиза. Эта физическая ассоциация может включать водородные связи. Обычные растворители включают воду, метанол, этанол, уксусную кислоту, ДМСО, ТГФ, диэтиловый эфир и тому подобное. Описанные в данном документе соединения могут быть получены, *например*, в кристаллической форме, и могут быть сольватированы. Подходящие сольваты включают фармацевтически приемлемые сольваты и, кроме того, включают как стехиометрические сольваты, так и нестехиометрические сольваты. В некоторых случаях сольват можно будет выделить, например, когда одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. «Сольват» включает сольваты в фазе раствора и выделяемые сольваты. Типичные сольваты включают гидраты, этанолаты и метанолаты.

[00291] Термин «гидрат» относится к соединению, которое связано с водой. Обычно количество молекул воды, содержащихся в гидрате соединения, находится в определенном соотношении к количеству молекул соединения в гидрате. Следовательно, гидрат соединения может быть представлен, например, общей формулой $R \cdot x H_2O$, где R представляет собой соединение, а x представляет собой число больше 0. Данное соединение может образовывать более одного типа гидрата, включая, *например*, моногидраты (x равно 1), низшие гидраты (x - число больше 0 и меньше 1, *например*, полугидраты ($R \cdot 0.5 H_2O$)) и полигидраты (x - число больше 1, *например*, дигидраты ($R \cdot 2 H_2O$) и гексагидраты ($R \cdot 6 H_2O$)).

[00292] 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-в-енол, амид в имид, лактам в лактим, енамин в имин и енамин в (другой енамин) таутомеризацию.

[00293] 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, различающиеся расположением атомов в пространстве, называются

«стереоизомерами».

[00294] Стереоизомеры, которые не являются зеркальным отображением друг друга, называются «диастереомерами», а те, которые не являются зеркальными отображениями друг друга, называются «энантиомерами». Когда соединение имеет асимметричный центр, например, он связан с четырьмя разными группами, возможна пара энантиомеров. Энантиомер может быть охарактеризован абсолютной конфигурацией его асимметричного центра и описан правилами *R*- и *S*-секвенирования Канна и Прелога или способом, которым молекула вращает плоскость поляризованного света и обозначен как правовращающий или левовращающий. (*т.е.* как (+) или (-) - изомеры соответственно). Хиральное соединение может существовать либо в виде отдельного энантиомера, либо в виде их смеси. Смесь, содержащая равные пропорции энантиомеров, называется «рацемической смесью».

[00295] 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 картины дифракции рентгеновских лучей, инфракрасные спектры, точки плавления, плотность, твердость, форму кристаллов, оптические и электрические свойства, стабильность и растворимость. Растворитель для перекристаллизации, скорость кристаллизации, температура хранения и другие факторы могут привести к преобладанию одной кристаллической формы. Различные полиморфы соединения могут быть получены кристаллизацией в различных условиях.

[00296] Термин «пролекарства» относится к соединениям, которые имеют расщепляемые группы и превращаются в результате сольволиза или в физиологических условиях в описанные в данном документе соединения, 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 кислотных, так и в кислотных производных формах, 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, Amsterdam, 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 ангидриды кислот или смешанные ангидриды. Простые алифатические или ароматические сложные эфиры, амиды и ангидриды, производные кислотных групп, боковых в соединениях, описанных в данном документе, являются конкретными пролекарствами. В некоторых случаях желательно получить пролекарства типа двойных сложных эфиров, таких как (ацилокси) алкиловые эфиры или ((алкоксикарбонил)окси)алкиловые эфиры. C₁₋₈ алкил, C₂₋₈ алкенил, C₂₋₈ алкинил, арил, C₇₋₁₂ замещенный арил и C₇-C₁₂ арилалкиловые эфиры соединений, описанных в данном

документе, могут быть предпочтительными.

[00297] Термины «композиция» и «состав» используются взаимозаменяемо.

[00298] «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 некоторых вариантах реализации 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 некоторых вариантах реализации животное, не являющееся человеком, представляет собой рыбу, рептилию или земноводное. Не относящееся к человеку животное может быть самцом или самкой на любой стадии развития. Не относящееся к человеку животное может быть трансгенным животным или животным, созданным с помощью генной инженерии. «Болезнь», «расстройство» и «состояние» используются в данном документе взаимозаменяемо.

[00299] Термин «вводить», «введение» или «прием» относится к имплантации, абсорбции, проглатыванию, инъекции, вдыханию или иному введению соединения, описанного в данном документе, или его композиции субъекту или на него

[00300] В контексте данного документа, если не указано иное, термины «лечить», «терапия» и «лечение» подразумевают действие, которое происходит, когда субъект страдает указанным инфекционным заболеванием или воспалительным состоянием, которое снижает тяжесть инфекционного заболевания или воспалительного состояния или замедляет или замедляет прогрессирование инфекционного заболевания или воспалительного состояния («терапевтическое лечение»), а также предполагает действие, которое происходит до того, как субъект начинает страдать от указанного инфекционного заболевания или воспалительного состояния («профилактическое лечение»).

[00301] В общем, «эффективное количество» соединения относится к количеству, достаточному для того, чтобы вызвать желаемый биологический ответ. Специалистам в данной области будет понятно, что эффективное количество соединения по данному изобретению может варьироваться в зависимости от таких факторов, как желаемая биологическая конечная точка, фармакокинетика соединения, заболевание, которое лечат, способ введения, а также возраст, здоровье и состояние субъекта. Эффективное количество включает терапевтическое и профилактическое лечение.

[00302] В данном контексте, 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 отсрочки или минимизации одного или нескольких симптомов, связанных с инфекционным заболеванием или воспалительным состоянием.

Терапевтически эффективное количество соединения означает количество терапевтического агента, отдельно или в комбинации с другими методами лечения, которое обеспечивает терапевтический эффект при лечении инфекционного заболевания или воспалительного состояния. Термин «терапевтически эффективное количество» может охватывать количество, которое улучшает общую терапию, уменьшает или предотвращает симптомы или причины инфекционного заболевания или воспалительного состояния или увеличивает терапевтическую эффективность другого терапевтического агента.

[00303] 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 нескольких симптомов, связанных с инфекционным заболеванием или воспалительным состоянием, или предотвращения его рецидива. Профилактически эффективное количество соединения означает количество терапевтического агента, отдельно или в комбинации с другими агентами, которое обеспечивает профилактический эффект при предотвращении инфекционного заболевания или воспалительного состояния. Термин «профилактически эффективное количество» может включать количество, которое улучшает общую профилактику или усиливает профилактическую эффективность другого профилактического средства.

[00304] 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, пузырчатка, пемфигоид, сахарный диабет (*например*, тип I), миастения гравис, тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса, болезнь Гудпастчера, смешанное заболевание соединительной ткани, склерозирующий холангит, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, пернициозная анемия, воспалительные дерматозы, обычный интерстициальный пневмонит (UIP), асбестоз, силикоз, бронхоэктатическая болезнь, бериллиоз, талькоз, пневмокониоз, саркоидоз, десквамативная интерстициальная пневмония, лимфоидная интерстициальная пневмония, гигантоклеточная интерстициальная пневмония, клеточная интерстициальная пневмония, внешний аллергический альвеолит, гранулематоз Вегенера и родственные формы ангиита

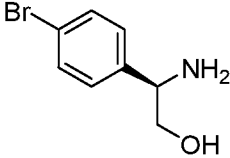
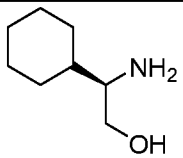
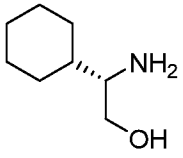
(височный артериит и узелковый полиартериит), воспалительные дерматозы, гепатит, реакции гиперчувствительности замедленного типа (*например*, дерматит ядовитого плюща), пневмония, воспаление дыхательных путей, респираторный дистресс-синдром у взрослых (ОРДС), энцефалит, реакции гиперчувствительности немедленного типа, астма, сенная лихорадка, аллергия, анафилактический шок, ревматическая лихорадка, гломерулонефрит, пиелонефрит, целлюлит, цистит, хронический холецистит, ишемия (ишемическое повреждение), реперфузионное повреждение, отторжение аллотрансплантата, отторжение трансплантата «хозяин против трансплантата», аппендицит, артериит, блефарит, бронхиолит, бронхит, цервицит, холангит, хориоатриомиозит, конъюнктивит, конъюнктивит, конъюнктивит, конъюнктивит, дакриoadенит, дерматомиозит, эндокардит, эндометрит, энтерит, энтероколит, эпикондилит, эпидидимит, фасциит, фиброзит, гастрит, гастроэнтерит, гингивит, илеит, ирит, ларингит, миелорит, миокардит, нефрит, омфалит, оофорит, орхит, остит, отит, панкреатит, паротит, перикардит, фарингит, плеврит, флебит, пневмонит, проктит, простатит, ринит, сальпингит, синусит, стоматит, синовит, тестит, тонзиллит, уретрит, уроцистит, увеит, вагинит, васкулит, вульвит, вульвовагинит, ангит, хронический бронхит, остеомиелит, неврит зрительного нерва, височный артериит, поперечный миелит, некротический фасциит и некротический энтероколит. Глазное воспалительное заболевание включает, помимо прочего, послеоперационное воспаление.

Примеры

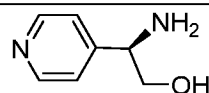
[00305] Следующие примеры приведены для более полного понимания описанного в данном документе изобретения. Примеры синтеза и биологические примеры, описанные в данной заявке, предложены для иллюстрации соединений, фармацевтических композиций и способов, предложенных в данном документе, и никоим образом не должны трактоваться как ограничивающие их объем.

[00306] В Таблице 1 представлен список коммерчески доступных промежуточных аминспиртов, которые были использованы для получения различных соединений.

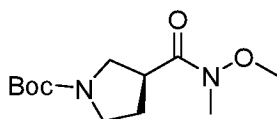
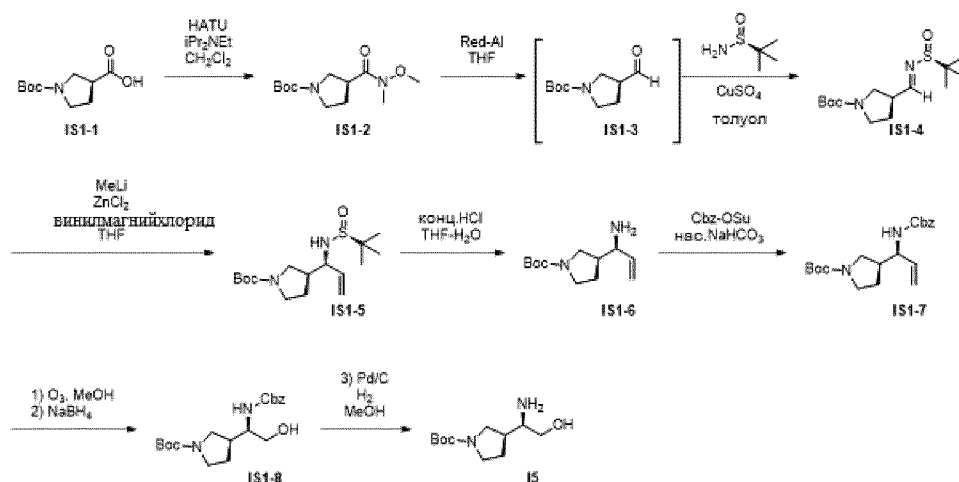
Таблица 1. Список коммерчески доступных промежуточных аминспиртов.

Номер аминспирта	Структура
I1	
I2	
I3	

I4



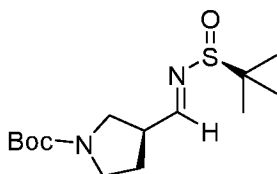
Промежуточная Схема 1.



IS1-2

[00307] *трет*-Бутил (S)-3-(метокси(метил) карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (IS1-2).

[00308] К раствору (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (5,03 г, 23,3 ммоль) в дихлорметане (93,2 мл) добавляли гидрохлорид метилокси(метил)амин (3,4 г 34,9 ммоль), N, N-диизопропилэтиламин (12,1 мл, 69,9 ммоль) и 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксид гексафторфосфат (HATU) (13,2 г, 34,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов (ч). Реакционную смесь выливали в 1 М NaOH и интенсивно перемешивали в течение 10 минут (мин), органический слой отделяли и дополнительно промывали 2 н. HCl (2 раза), водой (1 раз) и соевым раствором (1 раз). Промытый раствор сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (колонка с силикагелем 80 г, 0-50% EtOAc/Hex) с получением IS1-2 в виде белого порошка (6,01 г, 23,2 ммоль, 100%). МС (ИЭР+) m/z : 281,12 [M+Na]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 3,71 (с, 3H), 3,57 (д, 2H), 3,45 (т, 1H), 3,41-3,23 (м, 2H), 3,20 (с, 3H), 2,22-2,04 (м, 2H), 1,45 (с, 9H).



IS1-4

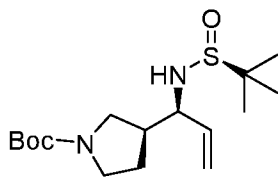
[00309]

трет-Бутил

(S)-3-((E)-(((S)-трет-бутилсульфинил)

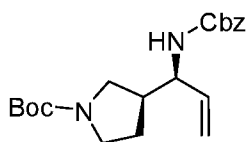
имино)метил)пирролидин-1-карбоксилат (IS1-4).

[00310] Амид Вайнреба **IS1-2** (6,01 г, 23,2 ммоль) растворяли в ТГФ (93 мл) и полученную смесь охлаждали до -40 °С. Затем добавляли бис(2-метоксиэтокси)алюмогидрид натрия (Red-Al® (8,5 мл, 70 мас.% в толуоле, 30,1 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Добавляли этилацетат и насыщенный (насыщенный) водный (водный) калия-натрия тартрат тетрагидрат (соль Рошеля) и смесь интенсивно перемешивали в течение 2 часов. Органический слой отделяли и промывали солевым раствором (1 раз), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением альдегида **IS1-3** в виде прозрачного масла. Альдегид **IS1-3** (2,3 г, 11,5 ммоль) растворяли в толуоле (19,1 мл) и добавляли (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,8 г, 14,9 ммоль), а затем сульфат меди (II) (9,16 г, 57,4 ммоль) и добавляли Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, а затем фильтровали через диатомовую землю (Celite®) с этилацетатом, и фильтрат упаривали *в вакууме*. Неочищенный материал очищали хроматографией на колонке с силикагелем (40 г, 0-70% EtOAc/Hex) с получением продукта в виде белого твердого вещества (2,01 г, 6,64 ммоль, 58%). ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,03 (кв, 1H), 3,68-3,28 (м, 4H), 3,23 (с, 1H), 2,25-1,93 (м, 2H), 1,45 (с, 9H), 1,18 (с, 9H)

**IS1-5**

[00311] **трет-Бутил (S)-3-(((S)-трет-бутилсульфинил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилат (IS1-5).**

[00312] Раствор ZnCl₂ (6,94 мл, 1,9 М в Me-ТГФ 13,2 ммоль) добавляли к сухому ТГФ (6,5 мл) и охлаждали до -78 °С. Медленно добавляли раствор метиллития (8,54 мл, 3,1 М в ДМЭ, 26,5 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру реакции ниже -65 °С. Смесь перемешивали в течение 10 минут и медленно добавляли раствор винилмагнийхлорида (8,24 мл, 1,9 М в ТГФ, 13,2 ммоль), поддерживая температуру реакции ниже -65 °С, и смесь перемешивали в течение 5 минут. По каплям добавляли раствор **IS1-4** (2,01 г, 6,64 ммоль) в ТГФ (1 М) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Медленно добавляли уксусную кислоту (1 мл), баню удаляли и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры (к.т.) в течение 20 минут. Добавляли полунасыщенный водный NH₄Cl, а затем МТВЕ. Слои разделяли, водный слой экстрагировали МТВЕ (2 раза), объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Неочищенный материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 5,65 (дд, 1H), 5,32-5,19 (м, 2H), 3,72 (тд, 1H), 3,47 (м, 2H), 3,26 (м, 2H), 3,06 (м, 1H), 2,43-2,22 (м, 1H), 1,45 (с, 9H), 1,21 (с, 9H).

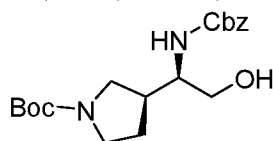
**IS1-7**

[00313]

трет-Бутил

(S)-3-((S)-1-(((бензилокси)карбонил)**амино)аллил)пирролидин-1-карбоксилат (IS1-7).**

[00314] К раствору **IS1-5** (2,15 г, 6,5 ммоль) в ТГФ/воде (5:2, 14,5 мл) добавляли концентрированную (конц.) HCl (0,56 мл, 6,82 ммоль), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 18 ч. Добавляли насыщ. водн. NaHCO₃ (10 mL), а затем N-(бензилоксикарбонил)оксисукцинимид (1,69 г, 6,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и экстрагировали EtOAc (2 раза). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (40 г, 0-70% EtOAc/Hex) с получением **IS1-7** в виде белого порошка (1,7 г, 4,71 ммоль, 73%). МС (ИЭР+) *m/z*: 383,21 [M+Na]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,43-7,29 (м, 5H), 5,80-5,66 (м, 1H), 5,19 (дд, 2H), 5,11 (с, 2H), 4,74 (д, 1H), 4,24-4,05 (м, 1H), 3,57-3,37 (м, 2H), 3,37-3,16 (м, 1H), 3,03 (дт, 1H), 2,27 (с, 1H), 1,96 (с, 1H), 1,45 (с, 9H).

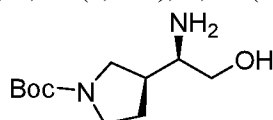
**IS1-8**

[00315]

трет-Бутил

(S)-3-((R)-1-(((бензилокси)карбонил)амино)**-2-****гидроксиэтил) пирролидин-1-карбоксилат (IS1-8).**

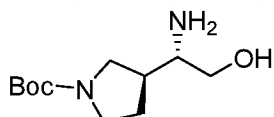
[00316] **IS1-7** (1,7 г, 4,71 ммоль) растворяли в метаноле (94 мл) и охлаждали до -78 °С. Через реакционную смесь барботировали поток озона (7 фунтов на квадратный дюйм, 2 литра в минуту (л/мин)) в течение 8 минут и наблюдали легкое синее окрашивание. Поток озона удаляли, а затем через раствор барботировали азот в течение 5 мин (синий цвет исчез). Добавляли боргидрид натрия (442 мг, 11,7 ммоль), реакционную смесь удаляли с бани и давали ей нагреться до комнатной температуры в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили насыщ. водным NH₄Cl и экстрагируют дихлорметаном (3 раза). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *в вакууме*, получая продукт в виде белой пены (1,49 г, 4,08 ммоль, 87%). Материал использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. МС (ИЭР+) *m/z*: 387,19 [M+Na]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,41-7,28 (м, 5H), 5,10 (с, 2H), 3,79-3,35 (м, 5H), 3,22 (с, 1H), 3,00 (с, 1H), 2,38 (с, 1H), 1,97 (д, 1H), 1,60 (с, 1H), 1,44 (д, 9H).



I5

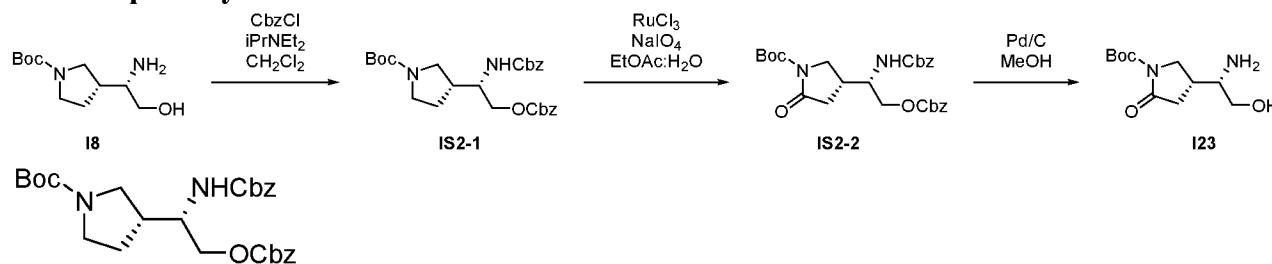
[00317] **трет-Бутил (S)-3-((R)-1-амино-2-гидроксиэтил) пирролидин-1-карбоксилат (I5).**

[00318] Раствор Cbz-аминоспирта **IS1-8** (600 мг, 1,64 ммоль) растворяли в метаноле (8,2 мл) и добавляли Pd/C (174 мг, 5 мас.% на угле, 0,5 мол.%). Через реакционную смесь барботировали баллонный водород в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали через Celite® с метанолом, и фильтрат концентрировали *в вакууме*, получая **I5** в виде прозрачного масла (377 мг, 1,645 ммоль, 100%). МС (ИЭР+) m/z : 253,18 [M+Na]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 3,60 (дд, 1H), 3,56-3,48 (м, 1H), 3,44 (д, 1H), 3,31 (дд, 1H), 3,26-3,16 (м, 1H), 2,94 (кв., 1H), 2,73 (тд, 1H), 2,06 (д, 2H), 1,92 (дт, 1H).

**I6**

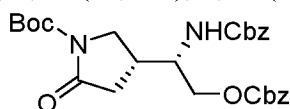
[00319] **трет-Бутил (S)-3-((S)-1-амино-2-гидроксиэтил) пирролидин-1-карбоксилат (I6).**

[00320] Полученный в соответствии со способами **I5**, замена (R) -2-метилпропан-2-сульфинамида давала **I6** в виде прозрачного масла. МС (ИЭР+) m/z : 253,18 [M+Na]⁺.

Промежуточная Схема 2.**IS2-1**

[00321] **трет-Бутил (R)-3-((S)-3,8-диоксо-1,10-дифенил-2,7,9-триокса-4-азадекан-5-ил)пирролидин-1-карбоксилат (IS2-1).**

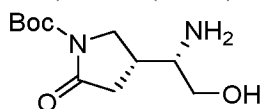
[00322] К раствору аминокспирта **I8** (0,6 г, 2,61 ммоль) в дихлорметане (8,7 мл) добавляли N, N-диизопропилэтиламин (2,7 мл, 15,6 ммоль), а затем бензилхлорформиат (1,84 мл, 13 ммоль). Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали нас. NH₄Cl. Промытый раствор сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (24 г, 0-40% EtOAc/гексан) с получением **IS2-1** в виде белого твердого вещества (0,45 г, 0,9 ммоль, 35%). МС (ИЭР+) m/z 521,10 [M+Na]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,35 (дд, 10H), 5,15 (с, 2H), 5,09 (с, 2H), 5,01 (д, 1H), 4,28-4,17 (м, 1H), 4,14 (дд, 1H), 3,89 (с, 1H), 3,50 (дт, 2H), 3,21 (д, 1H), 3,00 (дт, 1H), 2,35 (с, 1H), 1,95 (д, 1H), 1,79-1,63 (м, 1H), 1,45 (д, 9H).



IS2-2

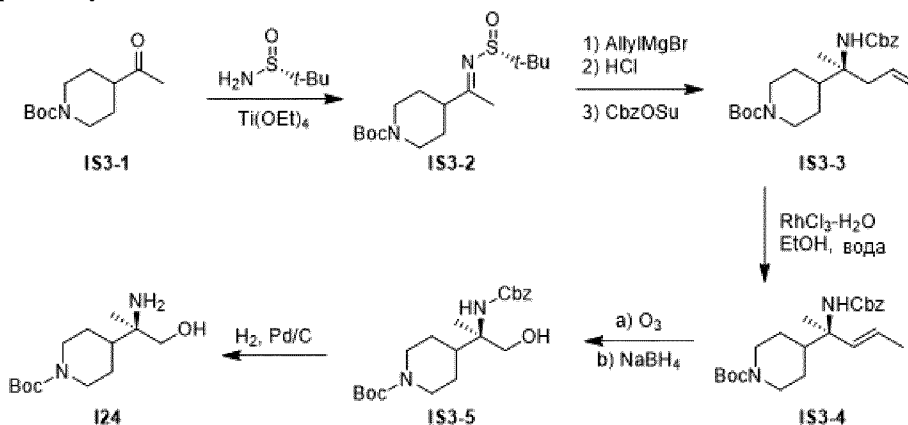
[00323] *трет*Бутил (R)-4-((S) -3,8-диоксо-1,10-дифенил-2,7,9-триокса-4-азадекан-5-ил) -2-оксопирролидин-1-карбоксилат (IS2-2).

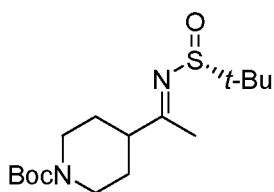
[00324] К раствору **IS2-1** (0,45 г, 0,9 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли раствор периодата натрия (0,88 г, 4,11 ммоль) в воде (10 мл). Хлорид рутения (18,9 мг, 0,01 ммоль) добавляли одной порцией и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Смесь выливали в делительную воронку, органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 раза). Объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (24 г, 0-60% EtOAc/гексан) с получением **IS2-2** в виде белого твердого вещества (220 мг, 0,43 ммоль, 47%). МС (ИЭР+) *m/z*: 535,23 [M+Na]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,39-7,33 (м, 9H), 5,15 (с, 2H), 5,09 (с, 2H), 4,20 (т, 2H), 3,98 (д, 1H), 3,92-3,79 (м, 1H), 3,44 (дд, 1H), 2,58-2,49 (м, 2H), 1,52 (с, 9H).

**I23**

[00325] *трет*-Бутил (R)-4-((S) -1-амино-2-гидроксиэтил) -2-оксопирролидин-1-карбоксилат (I23).

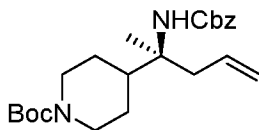
[00326] К раствору Cbz-аминоспирта **IS2-2** (220 мг, 0,43 ммоль) в метаноле (2 мл) и Pd/C (45,3 мг, 5 мас.%, 5 мол.%), реакционную смесь барботировали водородом в течение 15 минут. и перемешивали в атмосфере водорода в течение 1 часа. По завершении смесь фильтровали через Celite® с этилацетатом и фильтрат концентрировали *в вакууме* с получением аминоспирта **I23** (104 мг, 0,43 ммоль, 100%) в виде прозрачного масла. Неочищенный материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР+) *m/z*: 267,11 [M+Na]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 3,88 (дд, 1H), 3,69 (тд, 1H), 3,07-2,98 (м, 2H), 2,98-2,85 (м, 2H), 2,69 (дд, 1H), 2,58 (д, 1H), 2,54-2,47 (м, 1H), 1,51 (с, 9H).

Промежуточная Схема 3.

**IS3-2**

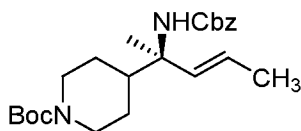
[00327] *трет*-Бутил (R, E)-4-(1-((трет-бутилсульфинил)имино)этил)пиперидин-1-карбоксилат (IS3-2).

[00328] К трет-бутил 4-ацетилпиперидин-1-карбоксилату (4,7 г, 20,6 ммоль) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамиду (4,99 г, 41,2 ммоль) в ТГФ (25 мл) добавляли тетраэтоксититан (9 мл, 41,2 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 24 часов. Добавляли *N, N,N',N'*-тетраakis (2-гидроксиэтил)этилендиамин (15 г, 64 ммоль), и смеси давали остыть до 20 °C. Реакционную смесь разделяли между 1 н. гидроксидом аммония (150 мл) и этилацетатом (150 мл). Твердые частицы удаляли фильтрованием через небольшую подушку из Celite®. Фильтрат концентрировали в вакууме. Материал очищали хроматографией на колонке с силикагелем (градиент 0-70% EtOAc/гексаны) с получением 4,2 г (62%) указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 4,12 (м, 2H), 2,74 (м, 2H), 1,83 (м, 2H), 2,36 (м, 1H), 2,34 (с, 2H), 1,51 (м, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,22 (с, 9H).

**IS3-3**

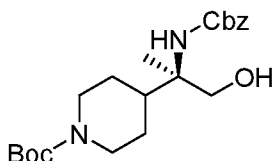
[00329] *трет*-Бутил (S) -4- (2 - (((бензилокси) карбонил) амино) пент-4-ен-2-ил) пиперидин-1-карбоксилат (IS3-3).

[00330] К IS3-2 (4,2 г, 12,7 ммоль) в дихлорметане (40 мл) медленно добавляли аллилмагнибромид в эфире (26 мл) при -20°C с такой скоростью, чтобы осаждение солей не препятствовало перемешиванию. Смесь нагревали до 0°C и перемешивали в течение 1 ч, а затем гасили насыщенным водным хлоридом аммония (50 мл). Органические вещества отделяли и упаривали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с получением 4,1 г промежуточного сульфонида. Материал растворяли в ТГФ (16 мл) и добавляли воду (3 мл) и 37% HCl (2 мл). Через 2,5 часа добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия (40 мл) и EtOAc (20 мл), а затем *N*-(бензилоксикарбонил)оксисукцинимид (3,5 г, 14 ммоль). После перемешивания в течение ночи органические слои отделяли и упаривали, и полученный остаток очищали хроматографией с получением 4,1 г (80%) указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,34 (м, 5H), 5,75 (м, 1H) 5,14-4,94 (м, 4H), 0,97 (с, 1H), 4,15 (м, 2H), 2,63 (м, 2H), 2,24 (м, 1H), 2,14 (м, 1H), 1,60 (м, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,20 (м, 2H), 1,14 (с, 3H).

**IS3-4**

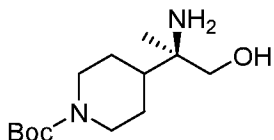
[00331] *трет*-Бутил (R, E) -4- (2 - (((бензилокси) карбонил) амино) пент-3-ен-2-ил) пиперидин-1-карбоксилат (IS3-4).

[00332] IS3-3 (2 г, 5 ммоль) растворяли в EtOH (18 мл) и воде (2 мл). Добавляли RhCl₃-гидрат (300 мг, 1,2 ммоль), и смесь нагревали до 50°C в течение 2,5 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с получением 2,1 г IS3-4:IS3-3. с соотношением около 90:10.

**IS3-5**

[00333] *трет*-Бутил (R)-4-(2-(((бензилокси) карбонил)амино)-1-гидроксипропан-2-ил) пиперидин-1-карбоксилат (IS3-5).

[00334] IS3-4 (1,2 г, 2,99 ммоль) растворяли в метаноле (94 мл) и охлаждали до -78 °C. Через реакционную смесь барботировали поток озона (7 фунтов на квадратный дюйм, 2 л/мин) в течение 8 минут, и наблюдали легкое синее окрашивание. Поток озона удаляли, а затем через раствор барботировали азот в течение 5 мин (синий цвет исчез). Добавляли боргидрид натрия (225 мг, 5,96 ммоль), реакционную смесь удаляли с бани и давали ей нагреться до комнатной температуры в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили насыщ. водным NH₄Cl и экстрагируют дихлорметаном (3 раза). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (24 г, 0-60% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (0,85 г, 2,16 ммоль, 73%). МС (ИЭР+) *m/z*: 414,79 [M+Na]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,42-7,28 (м, 5H), 5,12-5,01 (м, 2H), 4,85 (с, 1H), 4,18 (с, 3H), 3,79-3,63 (м, 2H), 2,66 (д, 2H), 2,20 (т, 1H), 1,75 (д, 1H), 1,45 (с, 9H), 1,31-1,08 (м, 3H), 1,02 (с, 3H).

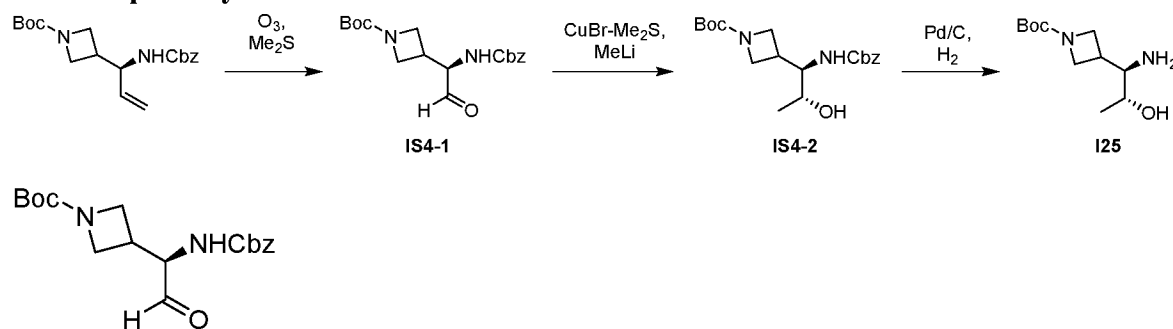
**I24**

[00335] *трет*-Бутил (R)-4- (2-амино-1-гидроксипропан-2-ил) пиперидин-1-карбоксилат (I24).

[00336] Раствор IS3-5 (850 мг, 2,16 ммоль) растворяли в метаноле (5 мл) и добавляли Pd/C (114 мг, 10 мас.% на угле, 0,5 мол.%). Через реакционную смесь барботировали баллонный водород в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали через Celite® с

метанолом, и фильтрат концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла (552 мг, 2,13 ммоль, 99%). МС (ИЭР+) m/z : 258.98 $[M+H]^+$.

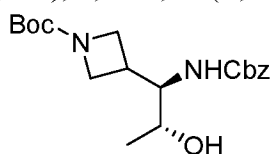
Промежуточная Схема 4.



IS4-1

[00337] *трет*-Бутил (R)-3-(1-(((бензилокси) карбонил)амино)-2-оксоэтил) азетидин-1-карбоксилат (IS4-1).

[00338] *трет*-Бутил (S)-3-(1-(((бензилокси)карбонил)амино)аллил)азетидин-1-карбоксилат (5 г, 14,4 ммоль, полученный из 1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-карбоновой кислоты как описано для IS1-7) растворяли в дихлорметане (50 мл, 10 объемов) и охлаждали до -78 °С. Через реакционную смесь барботировали поток озона (7 фунтов на квадратный дюйм, 2 л/мин) до сохранения синего цвета (~ 3-10 мин). Поток озона удаляли, а затем через раствор барботировали азот в течение 5 мин (до исчезновения синего цвета). Добавляли диметилсульфид (5-10 экв.) и реакционную смесь удаляли с бани и давали ей нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Образование желаемого альдегида (5 г, 14,3 ммоль) подтверждали ^1H ЯМР. После упаривания неочищенный материал использовали без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 9,70 (с, 1H), 7,42-7,28 (м, 5H), 5,16-5,07 (м, 2H), 3,94-3,64 (м, 5H), 2,80 (м, 1H), 1,43 (с, 9H).

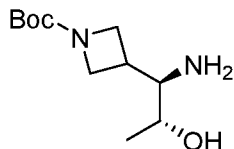


IS4-2

[00339] *трет*-Бутил 3 - ((1R,2R)-1-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-гидроксипропил) азетидин-1-карбоксилат (IS4-2).

[00340] К суспензии бромид-диметилсульфида меди (I) (6,45 г, 31,4 ммоль, 2,2 эквив.) в диэтиловом эфире (20 мл) при около от -70 до -78 °С добавляли метиллитий (20,2 мл, 62,9 ммоль., 4,4 эквив., 3,1 М раствор в ТГФ) медленно, поддерживая температуру партии ниже -70 °С. После завершения добавления партию нагревали до комнатной температуры для растворения всех солей. Затем партию охлаждали до -78 °С и медленно добавляли IS4-1 (5 г, 14,3 ммоль) в диэтиловом эфире/ТГФ (10 мл, 2 объема), поддерживая внутреннюю температуру около от -65 до -78 °С. Примерно через 2 ч порцию гасили водным насыщ. раствором NH_4Cl (20 мл, 4 объема) и добавляли МТБЭ (25 мл, 5 объемов).

Органический слой отделяли, промывали водным насыщ. раствором NaHCO_3 и водный насыщ. раствором NaCl и сушили над сульфатом натрия. Упаривание органического слоя давала сырой продукт. После флэш-хроматографии продукт выделяли в виде смеси диастереомеров ($> 8:1$) с выходом 66% (3,5 г); ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 7,42-7,28 (м, 5H), 5,16-5,07 (м, 2H), 3,94-3,64 (м, 6H), 2,80 (м, 1H), 1,43 (с, 9H), 1,22 (д, 3H).

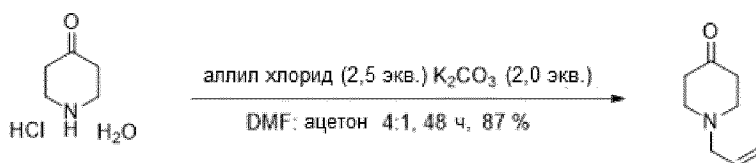


I25

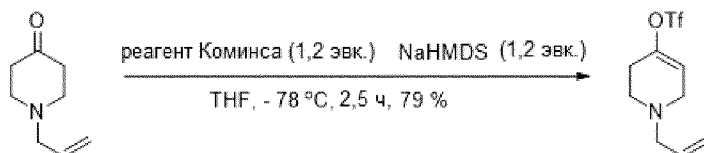
[00341] **Импре-Бутил 3-((1R,2R) -1-амино-2-гидроксипропил) азетидин-1-карбоксилат (I25).**

[00342] Во флакон на 50 мл добавляли раствор Cbz-амин в 5 мл MeOH. Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота. Добавляли 5% Pd/C и барботировали водород при интенсивном перемешивании в течение 90 минут. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и концентрировали с получением **I25** (333 мг, 95%). МС (ИЭР+) m/z : 175.2 $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_8 + \text{H}]^+$, 231.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Промежуточная Схема 5.

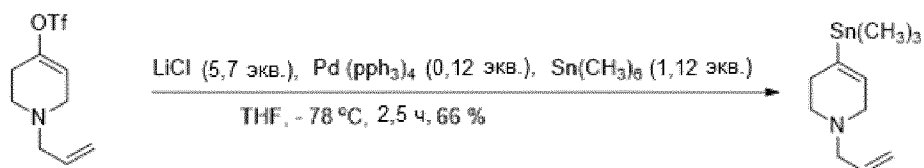


[00343] **1-Аллилпиперидин-4-он:** К перемешиваемому раствору гидрохлорида гидрата пиперидин-4-она (8,0 г, 52,1 ммоль) в ДМФ:ацетоне (4:1) (40 мл:10 мл) при 0°C добавляли K_2CO_3 к реакционной смеси и перемешивали 15 мин. К реакционной смеси добавляли аллилхлорид и перемешивали в течение 48 часов при комнатной температуре. Через 48 часов реакцию нейтрализовали холодной водой (25 мл) и к реакционной смеси добавляли этилацетат (50 мл). Органический слой отделяли, а водный слой промывали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, и органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением 1-аллилпиперидин-4-она (6,31 г, 87%).

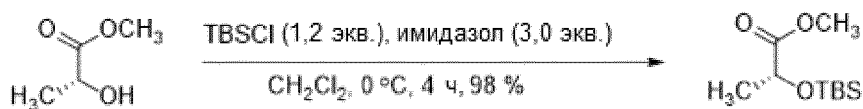


[00344] **1-Аллил-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-илтрифторметансульфонат:** К перемешиваемому раствору 1-аллилпиперидин-4-она (6,31 г, 43,3 ммоль) в ТГФ при -78°C в атмосфере аргона, натрия бис(триметилсилил)амид (54,4 мл, 1M, 54,4 ммоль) медленно добавляли к реакционной смеси в атмосфере аргона в течение 1 часа, затем добавляли 2-(N,

N-бис(трифторметилсульфонил) амино-5-хлорпиридин (21,36 г, 54,4 ммоль) и перемешивали при -78°C в атмосфере аргона еще 1,5 ч. За реакцией следили с помощью ТСХ (30% ацетон в гексане, с 1% ТЭА, KMnO_4), которая показывала полное расходование исходного материала с получением продукта винилтрифлата. Реакцию гасили 20 мл насыщ. водн. NH_4Cl и 20 мл холодной воды перемешивали при нагревании до комнатной температуры. Органический слой отделяли, переносили в делительную воронку, разбавляли EtOAc и водой. Слои были разделены. Экстрагировали 3×30 мл EtOAc . Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме, очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением 1-аллил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-илтрифторметансульфоната (5,61 г, 79%).

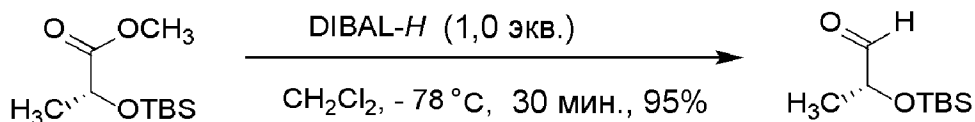


[00345] **1-Аллил-4-(триметилстаннил) -1,2,3,6-тетрагидропиридин:** LiCl (5,61 г, 132 ммоль) сушили пламенем в вакууме, добавляли в высушенную круглодонную колбу на 250 мл, охлаждали до комнатной температуры в атмосфере аргона и добавляли 100 мл THF . $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3,22 г, 2,79 ммоль) загружали в отдельный 25-миллилитровый флакон грушевидной формы с ТГФ (15 мл $\times$ 2). В другую круглодонную колбу на 25 мл загружали винилтрифлат (6,3 г, 23,23 ммоль) и ТГФ (15 мл $\times$ 2) и канюлировали в реакционную флэш-память объемом 250 мл, содержащую безводный LiCl . К реакционной смеси добавляли гексаметилолово (8,52 г, 26,0 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1,5 часов. Реакционную смесь охлаждали до 23°C , затем к реакционной смеси добавляли гексаны, а затем холодную воду (60 мл). Органический слой отделяли, а водный слой промывали этилацетатом (50 мл $\times$ 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором и органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением 1-аллил-4- (триметилстаннил) -1,2,3,6-тетрагидропиридина (4,43% г, 66%).

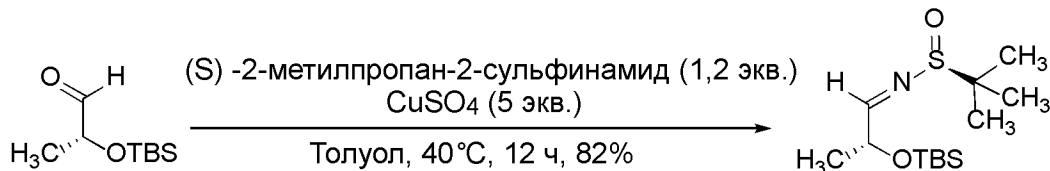


[00346] **Метил (R)-2- ((трет-бутилдиметилсилил) окси) пропаноат:** К перемешиваемому раствору метил (R) -2-гидроксипропаноата (8,0 г, 77 ммоль) в CH_2Cl_2 (150 мл) при 0°C , имидазол (10,46 г, 154 ммоль) добавляли к реакционной смеси и перемешивали в течение 5 минут. TBDMSCl (13,90 г, 92 ммоль) добавляли к реакционной смеси при 0°C и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 4 часов при комнатной температуре. Реакцию нейтрализовали холодной водой (25 мл) и к реакционной

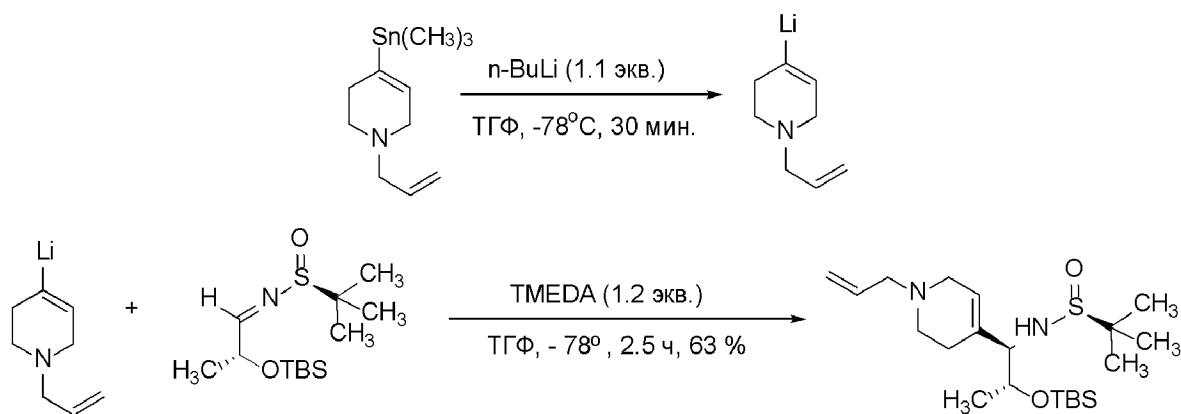
смеси добавляли CH_2Cl_2 (50 мл). Органический слой отделяли, а водный слой промывали CH_2Cl_2 (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме, очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с получением метил (*R*)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропаноата (16,78 г, 98%) в виде бесцветного масла.



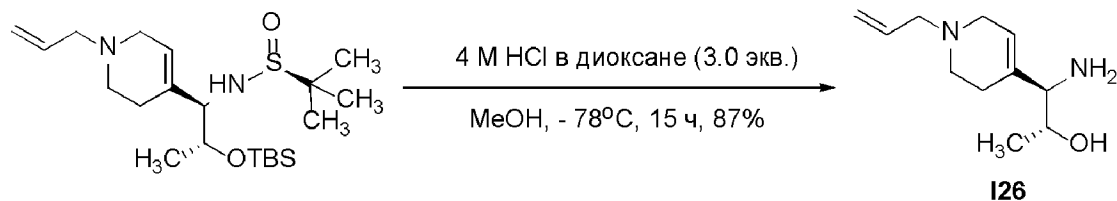
[00347] **(*R*)-2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси) пропаналь:** К перемешиваемому раствору метил (*R*)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси) пропаноата (16 г, 73,3 ммоль) в CH_2Cl_2 (200 мл) при -78°C медленно добавляли DIBAL-*H* (74 мл, 74,0 ммоль) к реакционной смеси и перемешивали в течение 30 минут. За реакцией следили с помощью ТСХ, которая показывает полное восстановление сложного эфира до альдегида. Реакцию нейтрализовали насыщенным раствором тартатрата натрия-калия (50 мл) при той же температуре. Добавляли CH_2Cl_2 (100 мл) и оставляли реакционную смесь 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 солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали под вакуумом, очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с получением (*R*)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропаноля (13,1 г, 95%) в виде бесцветного масла.



[00348] **(*S*)-N-((*R*)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид:** (*R*)-2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)пропаналь (13,0 г 69,0 ммоль), (*S*)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,2 экв.) и высушенный пламенем безводный CuSO_4 добавляли в круглодонную колбу объемом 250 мл с 120 мл безводного толуола и нагревали до 40°C в течение 12 часов. После завершения реакции смесь охлаждали до 23°C и фильтровали через небольшой слой целита. Осадок промывали CH_2Cl_2 (50 мл x 4). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме, очищали колоночной флэш-хроматографией с получением (*S*)-N-((*R*)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (16,4 г, 82%) в виде бесцветного масла.

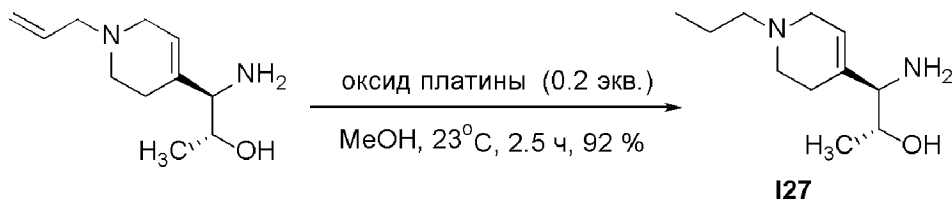


[00349] **(S)-N-((1R,2R)-1-(1-аллил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамид:** К перемешиваемому раствору 1-аллил-4-(триметилстаннил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина (4,43 г, 15,49 ммоль) в высушенной в печи 250 мл круглодонной колбе в ТГФ (20 мл) при -78°C к реакционной смеси добавляли н-бутиллитий (6,20 мл, 2,5 М, 15,49 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч при той же температуре с получением аддукта литиирования (1-аллил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)лития. TMEDA (6,47 мл, 42,9 ммоль) добавляли к аддукту литиирования и перемешивали в течение 15 минут. (S)-N-((R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропилен)-2-метилпропан-2-сульфинамид (2,5 г, 8,58 ммоль) добавляли к реакционной смеси, разбавляя 20 мл ТГФ и реакционную смесь перемешивали еще 1,5 часа. Добавляли насыщенный раствор NH_4Cl (10 мл) и 10 мл холодной воды, а затем 30 мл EtOAc. Органический слой отделяли, а водный слой промывали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , упаривали под вакуумом, очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением (S)-N-((1R,2R)-1-(1-аллил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (2,16 г, 61%) в виде густой жидкости.

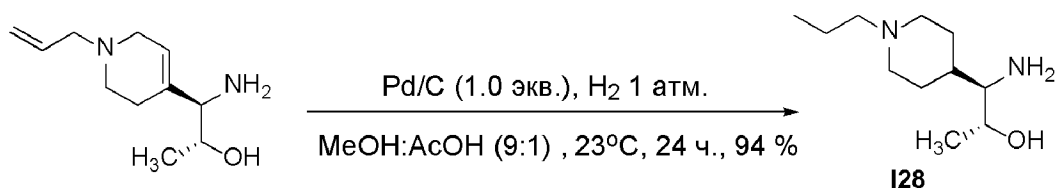


[00350] **(1R,2R)-1-(1-аллил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1-аминопропан-2-ол (I26):** К перемешиваемому раствору (S)-N-((1R,2R)-1-(1-аллил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (2,16 г, 52,1 ммоль) в метаноле при 0 °C, HCl в диоксане (4 мл, 4 М, 15,62 ммоль) добавляли к реакционной смеси и перемешивали в течение 15 ч при 23 °C. Через 15 ч метанол удаляли в вакууме, реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (15 мл) и нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO_3 . Органический слой отделяли, а водный слой промывали CH_2Cl_2 (20 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором и сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали под вакуумом, очищали с

помощью колоночной флэш-хроматографии с получением (1*R*, 2*R*)-1-(1-аллил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1-аминопропан-2-ола (**I26**) (890 мг, 87%) в виде густой жидкости.



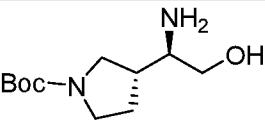
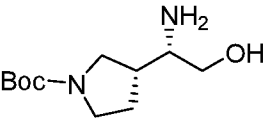
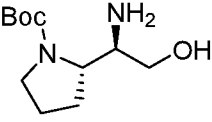
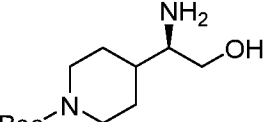
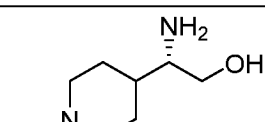
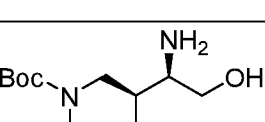
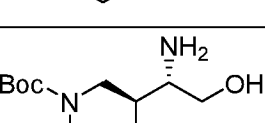
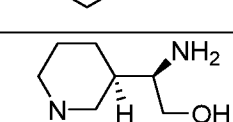
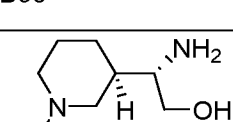
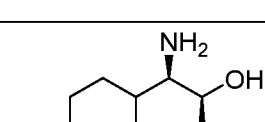
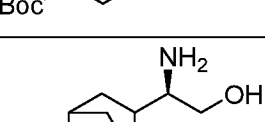
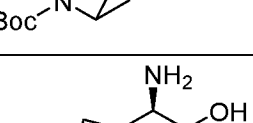
[00351] **(1*R*,2*R*)-1-амино-1-(1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил) пропан-2-ол (I27)**: К перемешиваемому раствору (2*R*)-1-(1-аллил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1-аминопропан-2-ола (2 мг, 52,1 ммоль) в MeOH (3 мл) при 23 °С, оксид платины (46 мг, 0,204 ммоль) добавляли к реакционной смеси. К реакционной смеси добавляли газообразный водород под давлением в 1 атмосферу с помощью двойного баллона и перемешивали в течение 2,5 часов. Смесь фильтровали через небольшую подушку из целита и многократно промывали лепешку MeOH, чтобы гарантировать полное извлечение продукта. концентрировали в вакууме с получением (1*R*,2*R*)-1-амино-1-(1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил) пропан-2-ола (**I27**) (187 мг, 92%).



[00352] **(1*R*,2*R*)-1-Амино-1-(1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил) пропан-2-ол (I28)**: К перемешиваемому раствору (2*R*)-1-(1-аллил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1-аминопропан-2-ола (2 мг, 52,1 ммоль) в MeOH (3 мл) при 23 °С, Pd/C (130 мг, 0,204 ммоль) добавляли к реакционной смеси. К реакционной смеси добавляли газообразный водород под давлением в одну атмосферу с помощью двойного баллона и перемешивали в течение 2,5 часов. Смесь фильтровали через небольшой слой целита и многократно промывали лепешку MeOH, чтобы гарантировать полное извлечение продукта. концентрировали в вакууме, с получением (1*R*,2*R*)-1-амино-1-(1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил) пропан-2-ола (191 мг, 94%).

Таблица 2. Список синтетических аминоспиртов.

Номер аминоспирта	Структура	Источник
I5		Способы промежуточной Схемы 1
I6		Способы промежуточной Схемы 1

I7		Способы I5
I8		Способы I6
I9		Способы I5
I10		Способы I5
I11		Способы I6
I12		Способы I5
I13		Способы I6
I14		Способы I5
I15		Способы I6
I16		Способы I5
I17		Способы I5
I18		Способы I5

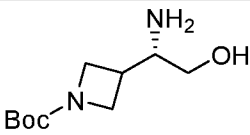
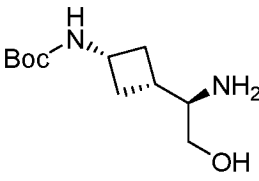
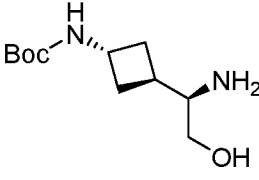
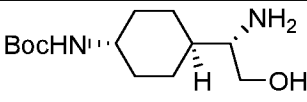
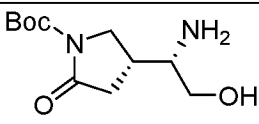
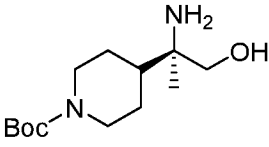
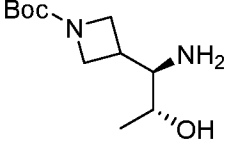
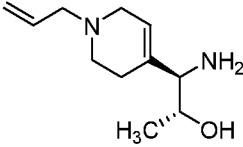
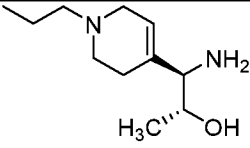
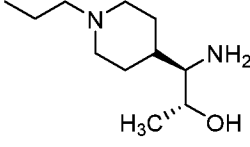
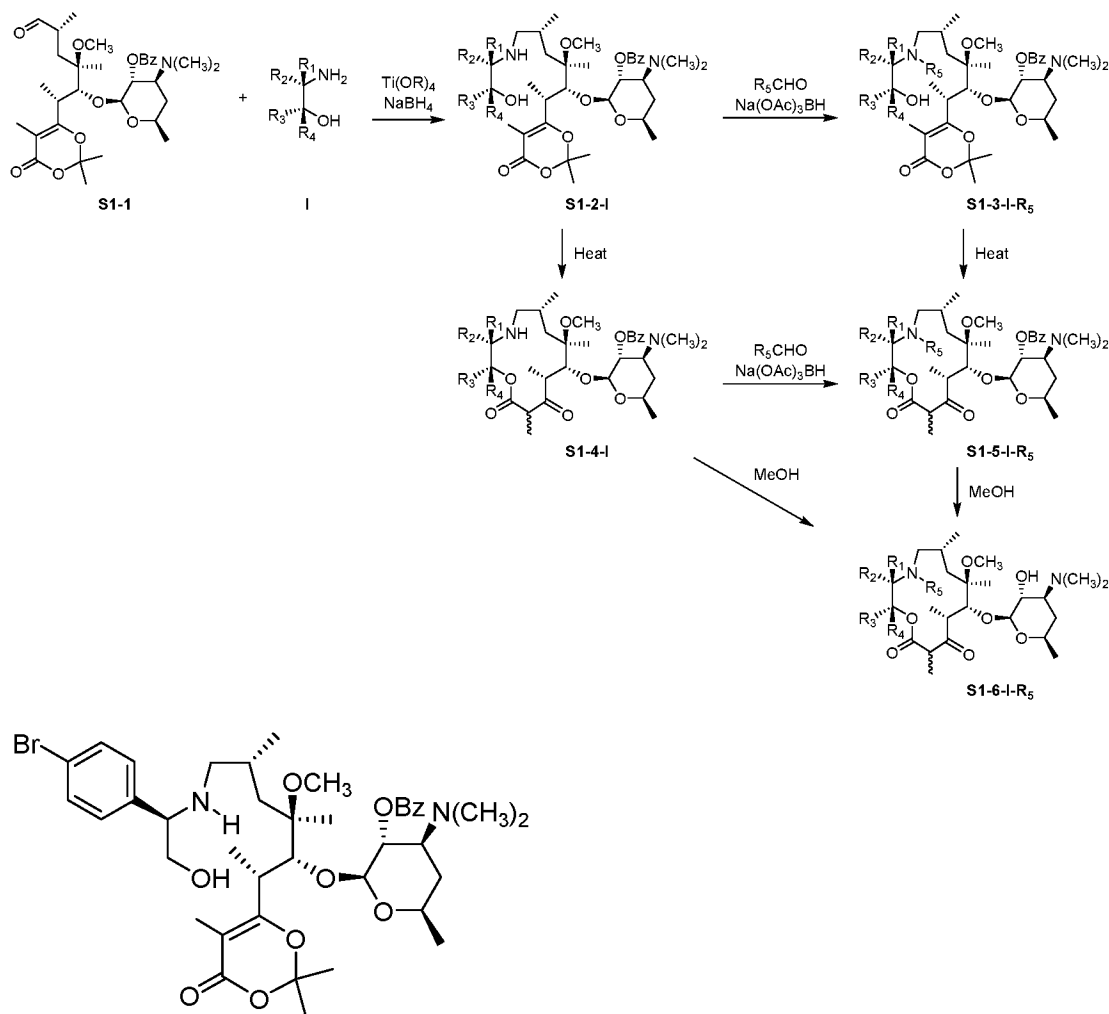
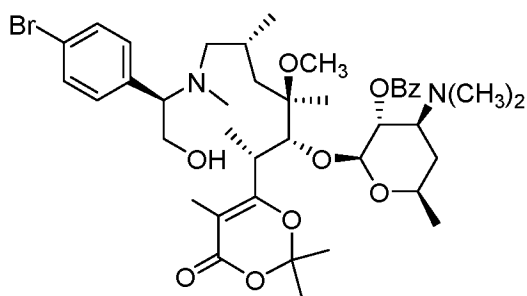
I19		Способы I6
I20		Способы I5
I21		Способы I5
I22		Способы I6
I23		Способы промежуточной Схемы 2
I24		Способы промежуточной Схемы 3
I25		Способы промежуточной Схемы 4
I26		Способы промежуточной Схемы 5
I27		Способы промежуточной Схемы 5
I28		Способы промежуточной Схемы 5

Схема 1.

**S1-2-II**

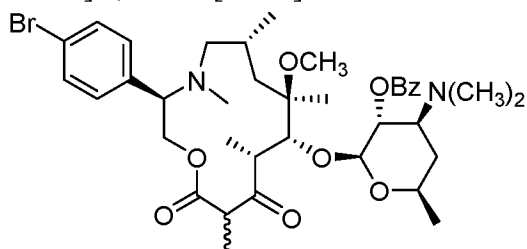
[00353] **(2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((R)-1-(4-Бромфенил)-2-гидроксиэтил)амино)-4-метокси-4,6-диметил-2-(2,2,5-триметил-4-оксо-4H-1,3-диоксин-6-ил)гептан-3-ил)окси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоат (S1-2-II).**

[00354] Во флаконе объемом 40 мл **S1-1** (490 мг, 0,83 ммоль) растворяли в EtOH (4 мл) и добавляли (R)-2-амино-2-(4-бромфенил)этан-1-ол (**II**) (215 мг, 1,00 ммоль), чтобы получить раствор, который перемешивали при комнатной температуре. Ti (OEt)₄ (0,38 мл, 1,66 ммоль) добавляли в течение 30 секунд и перемешивали в течение 2 часов. Небольшую аликвоту добавляли к суспензии небольшого количества NaBH₄ в MeOH и анализировали с помощью ЖХ/МС и показывали полное превращение. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане в течение 10 минут, затем добавляли NaBH₄ (47 мг, 1,24 ммоль) одной порцией. Когда выделение газа прекращалось, добавляли 30% водный NH₄OH (5 мл) и перемешивали в течение 5 минут, затем смесь фильтровали через слой Celite® с помощью EtOAc. Фильтрат промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали. Остаток использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

**S1-3-II-1**

[00355] **(2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,6R)-7-(((R)-1-(4-Бромфенил)-2-гидроксиэтил)(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 (S1-3-II-1).**

[00356] **S1-2-II** (670 мг, 0,85 ммоль) растворяли в сухом дихлорметане (5 мл) и добавляли формальдегид (0,69 мл, 8,5 ммоль). Затем к реакционной смеси одной порцией добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (358 мг, 1,69 ммоль). Реакционной смеси давали перемешиваться при комнатной температуре в течение 10 минут. ЖХ/МС показала полное преобразование. Реакцию гасили, добавляя насыщенный NaHCO_3 (5 мл), и водный слой экстрагировали дихлорметаном три раза (10 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и упаривали. Остаток очищали на 24 г силикагеля (элюирование смесью 0-10% MeOH -дихлорметан+0,5% 30% водного NH_4OH) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (420 мг, 62% за две стадии). МС (ИЭР+) m/z : 402.2 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$, 803.3 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

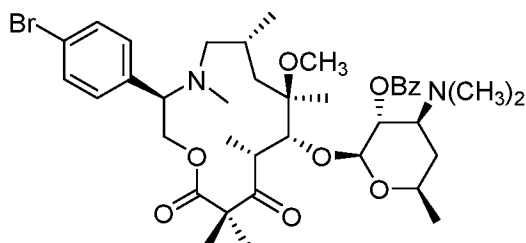
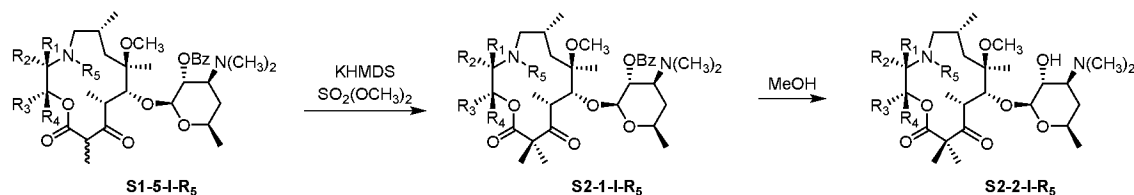
**S1-5-II-1**

[00357] **(2S,3R,4S,6R)-2-(((3R,6R,8R,9R,10R)-3-(4-бромфенил)-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-II-1).**

[00358] **S1-3-II-1** (420 мг, 0,52 ммоль) дважды концентрировали из толуола в колбе на 250 мл. Колбу снабжали обратным холодильником, и конденсатор сушили пламенем в вакууме, давали остыть и снова заполняли азотом. Хлорбензол (130 мл) добавляли через канюлю, колбу помещали в мягкий вакуум и обрабатывали ультразвуком в течение 2 минут, затем снова заполняли азотом. Процедура дегазации повторяли, затем смесь нагревали при температуре бани 155°C в течение 16 часов, а затем при температуре бани 165°C в течение 4 часов. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и упаривали. Остаток очищали на 24 г силикагеля (элюирование смесью 0-10% MeOH -дихлорметан+0,5% 30% водного NH_4OH) с получением указанного в заголовке соединения

в виде белого твердого вещества (411 мг, 99%). МС (ИЭР+) m/z : 373.2 $[M+2H]^{2+}$, 745.3 $[M+H]^+$.

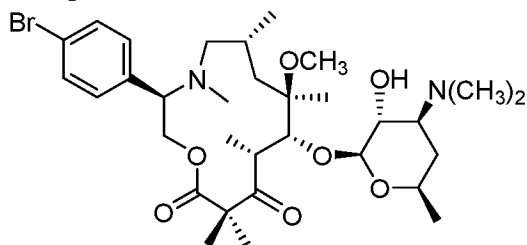
Схема 2.



S2-1-I-1

[00359] **(2S,3R,4S,6R)-2-(((3R,6R,8R,9R,10R)-3-(4-бромфенил)-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 (S2-1-I-1).**

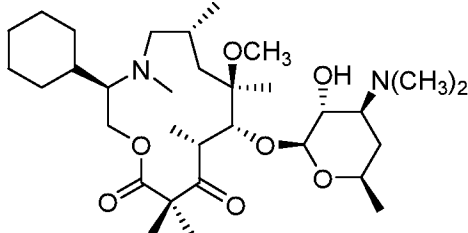
[00360] Во флаконе объемом 20 мл находился раствор S1-5-I-1 (411 мг, 0,55 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (10 мл), предварительно охлажденный до -60 °С. По каплям добавляли бис(триметилсилил) амид калия (KHMDS) (0,83 мл, 0,83 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -60 °С в течение 20 минут. Затем добавляли Me₂SO₄ (0,10 мкл, 1,1 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до -15 °С. ЖХ/МС показала полное преобразование. Реакцию гасили, добавляя триэтиламин (1 мл), и полученную смесь разбавляли дихлорметаном и добавляли насыщенный NaHCO₃. Водный слой экстрагировали дихлорметаном, и объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали. Остаток очищали на 24 г силикагеля (элюирование смесью 0-10% MeOH-дихлорметан+0,5% 30% водного NH₄OH) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (287 мг, 69%). МС (ИЭР+) m/z : 380.2 $[M+2H]^{2+}$, 759.3 $[M+H]^+$.



S2-2-I-1

[00361] **(3R,6R,8R,9R,10R)-3-(4-бромфенил)-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 (S2-2-I-1) (Соединение 33).**

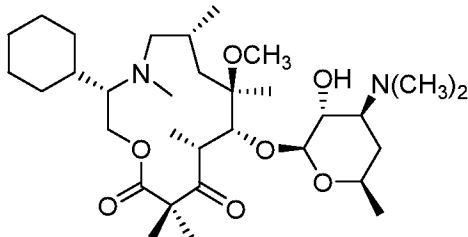
[00362] **S2-1-I1-1** (20 мг, 0,026 ммоль) растворяли в MeOH (0,5 мл) и нагревали при 60°C до тех пор, пока ЖХ/МС не указала на полное израсходование исходного материала (16 часов). Реакционную смесь фильтровали через шприцевой фильтр с помощью метанола и упаривали. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ (MeCN-вода-0,1% HCO₂H) с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли (6,66 мг). МС (ИЭР+) *m/z*: 222.4 [M+3H]³⁺, 333.2 [M+2H]²⁺, 665.3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,56 (с, 2H), 7,53 (д, 3H), 7,21 (д, 3H), 4,47 (дд, 3H), 4,32 (с, 1H), 4,08 (д, 2H), 3,78 (с, 1H), 3,64 (ддд, 2H), 3,40-3,28 (м, 3H), 2,92 (с, 6H), 2,52 (с, 9H), 2,30 (с, 4H), 2,19-2,10 (м, 3H), 2,06 (с, 1H), 1,86 (ддд, 3H), 1,55 (с, 4H), 1,43-1,25 (м, 23H), 0,90 (д, 1H), 0,84 (д, 4H).



S2-2-I2-1

[00363] **(3R,6R,8R,9R,10R)-3-циклогексил-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 (S2-2-I2-1) (Соединение 88).**

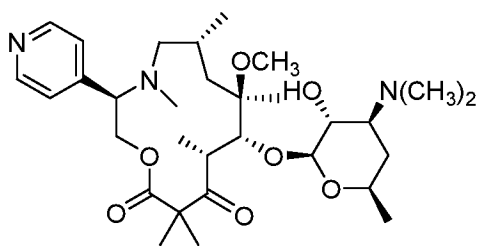
[00364] Получено в соответствии со способами S2-2-I1-1, заменяя I2, с получением 18,1 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) *m/z*: 292.33 [M+2H]²⁺, 583.4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,54 (с, 1H), 4,40 (д, 1H), 4,28 (д, 1H), 4,18 (с, 1H), 3,72-3,59 (м, 1H), 3,43-3,32 (м, 2H), 3,18-2,75 (м, 7H), 2,59 (с, 6H), 1,97-1,62 (м, 7H), 1,49 (с, 3H), 1,46-1,25 (м, 15H), 1,23-1,10 (м, 3H), 1,09-0,79 (м, 3H).



S2-2-I3-1

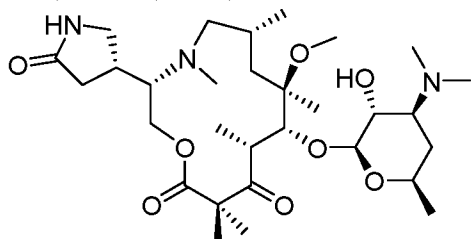
[00365] **(3S,6R,8R,9R,10R)-3-циклогексил-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино) - 3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S2-2-I3-1) (Соединение 102).**

[00366] Получают в соответствии со способами S2-2-I1-1, заменяя I3, с получением 59 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) *m/z*: 292,3 [M+2H]²⁺, 583,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,54 (с, 2H), 4,77 (с, 1H), 4,44 (д, 1H), 4,35 (с, 1H), 4,28-4,21 (м, 1H), 3,70 (ддт, 1H), 3,42 (дд, 2H), 3,26 (т, 1H), 3,01 (с, 3H), 2,95-2,80 (м, 2H), 2,74 (с, 6H), 2,20 (с, 1H), 2,05-1,94 (м, 2H), 1,89-1,67 (м, 7H), 1,62 (д, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,48 (кв, 3H), 1,40-1,35 (м, 7H), 1,32 (м, 8H), 1,29-1,18 (м, 3H), 1,03 (д, 3H).

**S2-2-I4-1**

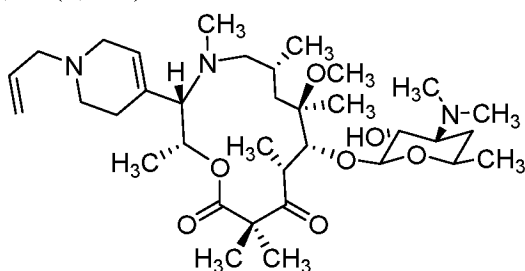
[00367] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-3-(пиридин-4-ил) -1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S2-2-I4-1) (Соединение 19).**

[00368] Получают в соответствии со способами **S2-2-I1-1**, заменяя **I4**, с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 578,29 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,70-8,51 (м, 2H), 7,22-7,06 (м, 2H), 4,51 (д, 1H), 4,39-4,33 (м, 1H), 4,04 (дд, 1H), 3,84-3,73 (м, 1H), 3,61 (дддд, 2H), 3,47 (дд, 1H), 3,22-2,98 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,89-2,83 (м, 1H), 2,82-2,56 (м, 7H), 2,31 (с, 2H), 2,29-2,17 (м, 1H), 2,16-1,97 (м, 2H), 1,94-1,81 (м, 1H), 1,71 (с, 1H), 1,55 (м, 1H), 1,50-1,35 (м, 4H), 1,36-1,15 (м, 11H), 1,16-0,96 (м, 1H), 0,88 (д, 3H).

**S2-2-I23-1**

[00369] **(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-((R)-5-оксопирролидин-3-ил) -1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S2-2-I23-1) (Соединение 8).**

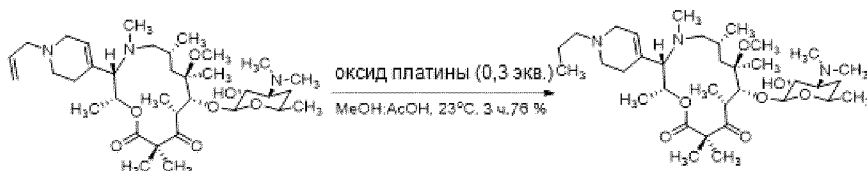
[00370] Получают в соответствии со способами **S2-2-I1-1**, заменяя **I23**, с получением 1,63 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 292,84 $[M+2H]^{2+}$, 584,37 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,50 (с, 2,5H), 4,46 (д, 1H), 4,23-3,96 (м, 3H), 3,71 (т, 1H), 3,53 (с, 1H), 3,49-3,41 (м, 2H), 3,35 (д, 1H), 3,22 (д, 3H), 2,88 (д, 3H), 2,79 (с, 6H), 2,58-2,24 (м, 6H), 2,01 (д, 1H), 1,95-1,60 (м, 3H), 1,47 (с, 4H), 1,40-1,10 (м, 12H), 0,92 (д, 3H).



[00371] **(2R,3S,6R,8R,9R,10R)-3-(1-Аллил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-9 -**

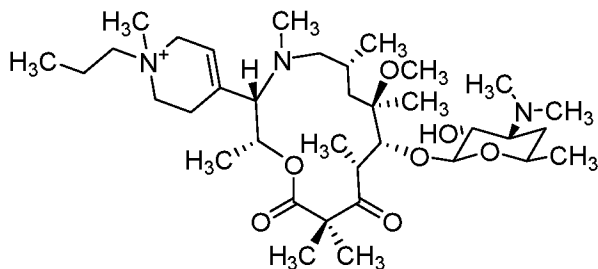
(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -8-метокси-2,4,6,8,10,12,12-гептаметил-1-окса-4 -азациклотридекан-11,13-дион (Соединение 1).

[00372] Получают в соответствии со способами **S2-2-I1-1**, заменяя **I26**, с получением 10 мг указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (600 МГц, Метанол- d_4) δ 8,43 (с, 3H), 5,98 (тт, 1H), 5,47 (д, 2H), 5,32 (д, 1H), 4,44 (д, 1H), 4,10-3,93 (м, 1H), 3,74-3,61 (м, 3H), 3,56 (с, 3H), 3,49-3,36 (м, 4H), 2,92 (т, 3H), 2,83 (с, 6H), 2,67 (д, 4H), 2,45 (с, 2H), 2,01 (дт, 2H), 1,56 (д, 3H), 1,52 (дд, 3H), 1,35 (с, 6H), 1,32 (с, 3H), 1,31 (с, 3H), 1,27 (д, 3H), 1,21 (д, 3H).



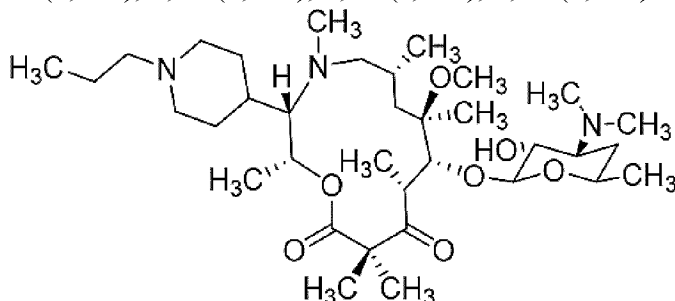
[00373] (2R,3S,6R,8R,9R,10R)-3-(1-Аллил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -8-метокси-2,4,6,8,10,12,12-гептаметил-1-окса-4 -азациклотридекан-11,13-дион (Соединение 2).

К перемешиваемому раствору (2R,6R,8R,9R,10R)-3-(1-аллил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-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-диона (20,0 мг, 0,031 ммоль) в метаноле: AcOH (9:1) (2 мл) добавляли оксид платины (IV) (3,57 мг, 0,016 ммоль). Через смесь барботировали газообразный аргон в течение 5 минут, затем продували газообразным водородом и оставляли перемешиваться в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтровали через небольшой слой целита, метанол концентрировали в вакууме и соединение очищали с помощью ВЭЖХ с получением формиатной соли указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (600 МГц, Метанол- d_4) δ 8,45 (с, 3H), 5,81 (с, 1H), 5,23 (д, 1H), 4,44 (д, 1H), 3,96 (д, 1H), 3,81 (д, 1H), 3,68 (дд, 2H), 3,47 (дд, 2H), 3,44-3,37 (м, 1H), 3,21-3,13 (м, 1H), 3,10-2,99 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,83 (с, 6H), 2,80-2,71 (м, 1H), 2,56 (дд, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,05-1,97 (м, 2H), 1,77 (дт, 3H), 1,59-1,48 (м, 3H), 1,33 (с, 6H), 1,31 (с, 6H), 1,30 (д, 3H), 1,27 (д, 3H), 1,19 (д, 3H), 1,02 (т, 3H), 0,92 (д, 3H).



[00374] 4-((2R,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)-1-метил-1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-иум (Соединение 4).

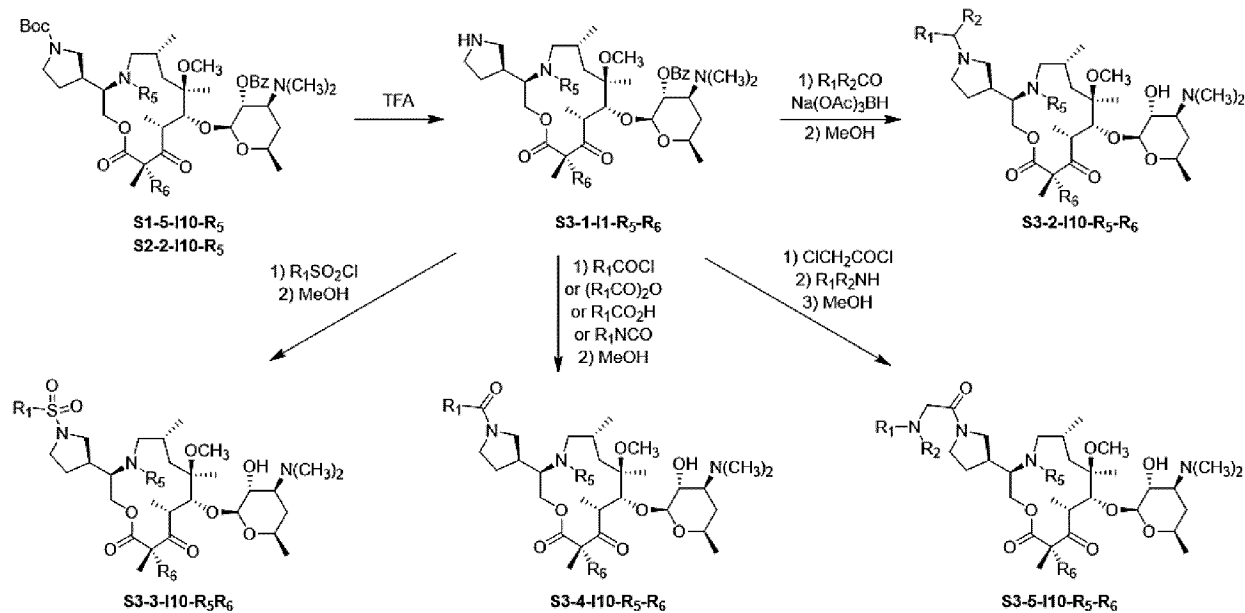
[00375] Получают в соответствии со способами **S2-2-I1-1**, заменяя **I27**, с получением указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (600 МГц, Метанол- d_4) δ 8,45 (с, 3H), 5,23 (д, 1H), 4,44 (д, 1H), 3,96 (д, 1H), 3,81 (д, 1H), 3,68 (дд, 2H), 3,47 (дд, 2H), 3,44-3,37 (м, 1H), 3,21-3,13 (м, 1H), 3,10-2,99 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,83 (с, 6H), 2,80-2,71 (м, 1H), 2,56 (дд, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,05-1,97 (м, 2H), 1,77 (дт, 3H), 1,59-1,48 (м, 3H), 1,33 (с, 6H), 1,31 (с, 6H), 1,30 (д, 3H), 1,27 (д, 3H), 1,19 (д, 3H), 1,02 (т, 3H), 0,92 (д, 3H).

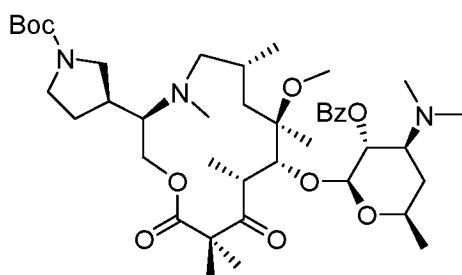


[00376] **(2R,3S,6R,8R,9R,10R)-3-(1-аллил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-2,4,6,8,10,12,12-гептаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (Соединение 5).**

Получают в соответствии со способами **S2-2-I1-1**, заменяя **I28**, с получением указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (600 МГц, Метанол- d_4) δ 8,50 (с, 3H), 4,97 (с, 1H), 4,45 (д, 1H), 4,10 (д, 1H), 3,70 (дд, 1H), 3,54 (с, 3H), 3,45 (дт, 1H), 3,40-3,34 (м, 1H), 2,99 (д, 2H), 2,87 (с, 3H), 2,79 (с, 6H), 2,62 (д, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,01 (т, 3H), 1,74 (тд, 2H), 1,65-1,45 (м, 5H), 1,40-1,36 (м, 6H), 1,36 (с, 3H), 1,31 (д, 3H), 1,26-1,22 (м, 6H), 1,02 (т, 3H), 0,94 (д, 3H).

Схема 3.

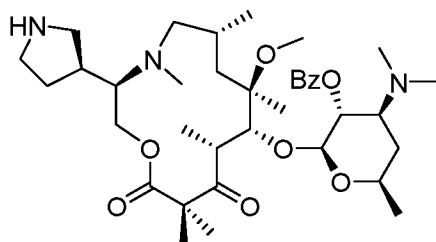




S2-2-I5-1

[00377] трет-Бутил (*S*)-3-((3*R*,6*R*,8*R*,9*R*,10*R*)-9-(((2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-3- (бензоилокси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-3-ил)пирролидин -1-карбоксилат (S2-2-I5-1).

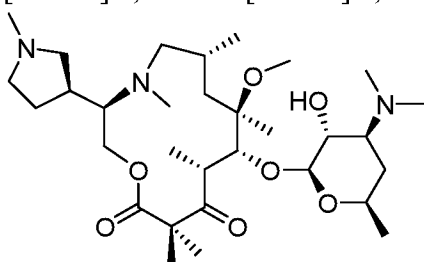
[00378] Получают в соответствии со способами S2-1-I1-1 из I5, с получением 176 мг указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР+) m/z : 387.91 $[M+2H]^{2+}$, 774.37 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,10-7,91 (м, 2H), 7,59-7,48 (м, 1H), 7,48-7,35 (м, 2H), 5,06 (ддд, 1H), 4,59 (д, 1H), 4,12-3,93 (м, 1H), 3,93-3,77 (м, 1H), 3,54 (с, 4H), 3,39 (с, 6H), 3,25-3,05 (м, 1H), 2,96-2,76 (м, 4H), 2,33-2,20 (м, 7H), 2,20-2,05 (м, 2H), 2,02 (д, 1H), 1,77 (д, 2H), 1,50-1,42 (м, 8H), 1,39 (с, 2H), 1,35-1,29 (м, 3H), 1,27 (дд, 3H), 1,22 (с, 3H), 1,03 (дд, 3H), 0,83 (д, 3H).



S3-1-I5-1-2

[00379] (2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(Диметиламино)-2-(((3*R*,6*R*,8*R*,9*R*,10*R*)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-11,13-диоксо-3-((*S*)-пирролидин-3-ил)-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси) -6-метилтетрагидро-2*H*-пиран-3-илбензоат (S3- 1-I5-1-2).

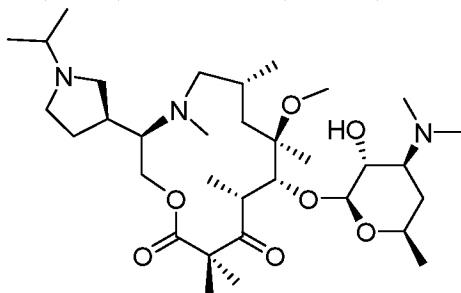
[00380] S2-2-I5-1 (176 мг, 0,227 ммоль) растворяли в дихлорметане (1 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (0,25 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и упаривали. Остаток суспендировали в этилацетате и промывали нас. водн. $NaHCO_3$ (2 раза). Промытый раствор сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, получая промежуточный амин (150 мг, 99%). МС (ИЭР+) m/z : 225.66 $[M+3H]^{3+}$, 337.83 $[M+2H]^{2+}$, 674.40 $[M+H]^+$.



S3-2-I5-1-2-1

[00381] **(3*R*,6*R*,8*R*,9*R*,11*R*)-9-(((2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-3-((*S*) -1-метилпирролидин-3-ил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3 -2-I5-1-2-1) (Соединение 166).**

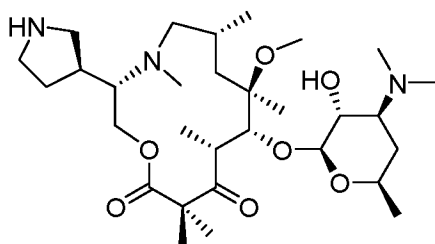
[00382] **S3-1-I5-1-2** (47 мг, 0,0697 ммоль) растворяли в дихлорметане (0,5 мл) и добавляли Na(OAc)₃BH (22 мг; 0,104 ммоль). Добавляли формальдегид (37 мас.% раствор в воде, 0,047 мл, 0,070 ммоль). Через 10 мин реакцию смесь гасили добавлением NaHCO₃ (насыщенный, водный раствор). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали дихлорметаном (1 раз). Объединенные экстракты дихлорметана сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Неочищенный материал растворяли в метаноле и реакцию смесь нагревали до 45°C в течение 16 часов. Растворитель удаляли и неочищенный материал очищали с помощью ВЭЖХ (MeCN-вода-0,1% HCO₂H) с получением 11,42 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) *m/z*: 195.53 [M+3H]³⁺, 292.78 [M+2H]²⁺, 584.37 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,45 (д, 2,7H), 4,46 (т, 1H), 4,11 (дт, 2H), 3,69 (п, 1H), 3,61-3,49 (м, 1H), 3,46-3,20 (м, 6H), 2,99 (д, 1H), 2,94-2,85 (м, 3H), 2,79 (д, 10H), 2,73-2,58 (м, 2H), 2,43 (д, 3H), 2,27 (д, 1H), 1,99 (п, 2H), 1,84 (д, 2H), 1,50 (д, 4H), 1,37-1,21 (м, 12H), 0,89 (т, 3H).

**S3-2-I5-1-2-2**

[00383] **(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-((*S*) -1-изопропилпирролидин-3-ил) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3 -2-I5-1-2-2) (Соединение 11).**

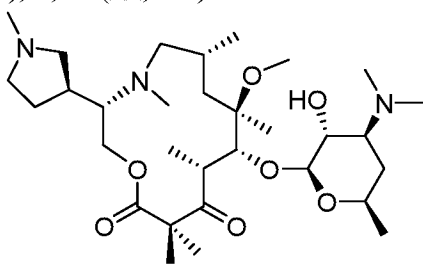
[00384] Получен в соответствии со способами **S3-2-10-1-2-1** из **S3-1-I5-1-2** и ацетона с получением 8,8 мг указанных в заголовке соединений в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) *m/z*: 204.92 [M+3H]³⁺, 306.83 [M+2H]²⁺, 612.43 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,46 (с, 2,7H), 4,50 (д, 1H), 4,20 (д, 1H), 4,11 (д, 1H), 3,77-3,67 (м, 1H), 3,59 (кв, 1H), 3,52-3,33 (м, 6H), 3,05 (кв, 1H), 2,93 (с, 3H), 2,82 (с, 7H), 2,68-2,58 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,37-2,19 (д, 1H), 2,08-1,93 (м, 2H), 1,93-1,75 (м, 2H), 1,60-1,47 (м, 4H), 1,40-1,34 (м, 9H), 1,34-1,28 (м, 9H), 0,91 (д, 3H).

[00385] Следующие ниже примеры были получены в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1**, заменяя соответствующее промежуточное соединение (Таблица 2) на Схеме 1 и альдегид или кетон на Схеме 3.

**S3-2-I6-1-2-1**

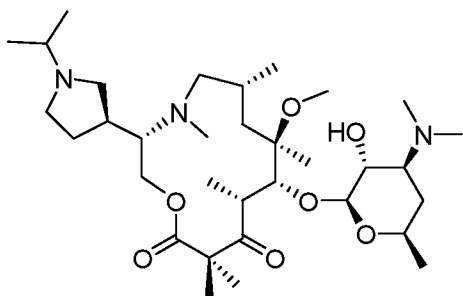
[00386] (3*S*,6*R*,8*R*,9*R*,10*R*)-9-(((2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(Диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-3-((*S*)-пирролидин-3-ил) -1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2 -I6-1-2-1) (Соединение 40).

[00387] Получен в соответствии со способами S3-2-I5-1-2-1 из I6 и снятием защиты перед восстановительным алкилированием с получением 9,29 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 285.83 $[M+2H]^{2+}$, 570.29 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,45 (с, 3H), 4,47 (д, 1H), 4,24 (д, 1H), 4,09 (д, 1H), 3,72 (дтд, 1H), 3,58-3,34 (м, 5H), 3,23 (кв, 1H), 3,06 (т, 1H), 2,89 (д, 3H), 2,83 (д, 7H), 2,67-2,35 (м, 5H), 2,22-2,11 (м, 1H), 2,03 (ддд, 1H), 1,94-1,63 (м, 3H), 1,57-1,45 (м, 4H), 1,36 (с, 3H), 1,34-1,21 (м, 10H), 0,96 (дд, 3H).

**S3-2-I6-1-2-2**

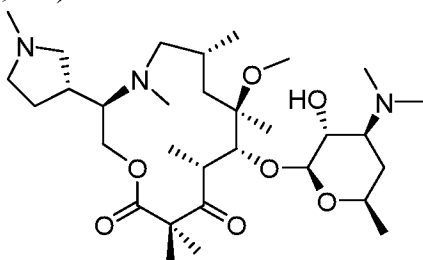
[00388] (3*S*,6*R*,8*R*,9*R*,10*R*)-9-(((2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(Диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-3-((*S*)-1-метилпирролидин-3-ил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3 -2-I6-1-2-2) (Соединение 48).

[00389] Получено в соответствии со способами S3-2-I5-1-2-1 из I6 и формальдегидом с получением 13,7 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 195.54 $[M+3H]^{3+}$, 292.74 $[M+2H]^{2+}$, 584.37 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,48 (с, 2,6H), 4,46 (д, 1H), 4,24 (д, 1H), 4,09 (д, 1H), 3,72 (дкв, 1H), 3,54 (т, 1H), 3,49-3,32 (м, 4H), 3,28-3,20 (м, 1H), 3,13-3,05 (м, 1H), 2,91 (с, 3H), 2,86 (с, 2H), 2,82 (с, 7H), 2,77-2,64 (м, 2H), 2,59-2,38 (м, 2H), 2,18 (тт, 1H), 2,07-1,99 (м, 1H), 1,96-1,77 (м, 2H), 1,59-1,45 (м, 4H), 1,36 (с, 3H), 1,31 (дд, 10H), 0,97 (д, 3H).

**S3-2-I6-1-2-3**

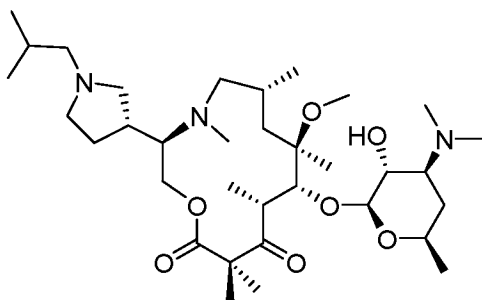
[00390] (3*S*,6*R*,8*R*,9*R*,10*R*)-9-(((2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(Диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)-3-((*S*) -1-изопропилпирролидин-3-ил) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3 -2-I6-1-2-3) (Соединение 57).

[00391] Получен в соответствии со способами S3-2-I5-1-2-1 из I6 и ацетоном с получением 13,1 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 204.94 $[M+3H]^3+$, 306.87 $[M+2H]^2+$, 612.38 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,47 (с, 2,6H), 4,46 (д, 1H), 4,25 (д, 1H), 4,17-3,97 (м, 1H), 3,76-3,66 (м, 1H), 3,65-3,56 (м, 1H), 3,52-3,33 (м, 6H), 3,15 (т, 1H), 2,93 (с, 3H), 2,83 (д, 7H), 2,76-2,34 (м, 5H), 2,18 (дк, 1H), 2,03 (ддд, 1H), 1,97-1,66 (м, 3H), 1,52 (с, 4H), 1,40-1,34 (м, 9H), 1,34-1,25 (м, 9H), 1,09-0,86 (м, 3H).

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

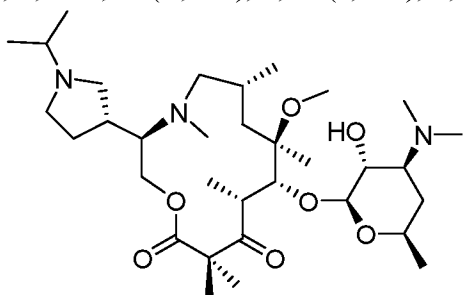
[00392] (3*R*,6*R*,8*R*,9*R*,10*R*)-9-(((2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-3-((*R*)-1-метилпирролидин-3-ил) -1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3 -2-I7-1-2-1) (Соединение 182).

[00393] Получен в соответствии со способами S3-2-I5-1-2-1 из I7 и формальдегидом с получением 18,1 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 292.82 $[M+2H]^2+$, 584.38 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,45 (с, 3H), 4,51-4,44 (м, 1H), 4,21 (д, 2H), 4,11 (д, 1H), 3,70 (ддт, 1H), 3,54 (дт, 2H), 3,48-3,33 (м, 3H), 3,33-3,21 (м, 3H), 3,17 (т, 1H), 2,93 (д, 3H), 2,86 (д, 3H), 2,81 (д, 6H), 2,71 (т, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,14 (тт, 1H), 2,01 (ддд, 1H), 1,95-1,74 (м, 3H), 1,51 (дд, 4H), 1,34 (д, 4H), 1,32-1,21 (м, 9H), 0,91 (д, 3H).

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

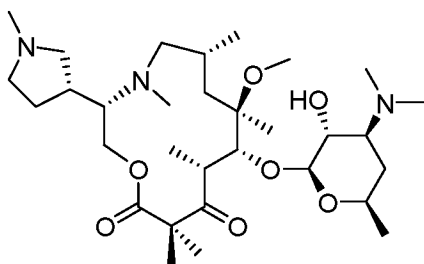
[00394] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-((R) -1-изобутилпирролидин-3-ил) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I7-1-2-2) (Соединение 123).**

[00395] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I7** и изобутиральдегидом с получением 5,47 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 209.66 $[M+3H]^3+$, 313.84 $[M+2H]^2+$, 626.46 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,53 (с, 2H), 4,50 (д, 1H), 4,21 (с, 2H), 4,11 (д, 1H), 3,71 (ддд, 1H), 3,66-3,53 (м, 1H), 3,46 (дд, 2H), 3,41-3,34 (м, 1H), 3,28-3,16 (м, 2H), 3,08 (с, 1H), 2,94 (с, 5H), 2,79 (с, 6H), 2,71-2,54 (м, 2H), 2,42 (с, 4H), 2,18-2,04 (м, 1H), 2,04-1,96 (м, 2H), 1,92-1,75 (м, 3H), 1,58-1,45 (м, 4H), 1,36 (с, 4H), 1,33-1,21 (м, 9H), 1,03 (д, 6H), 0,91 (д, 3H).

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

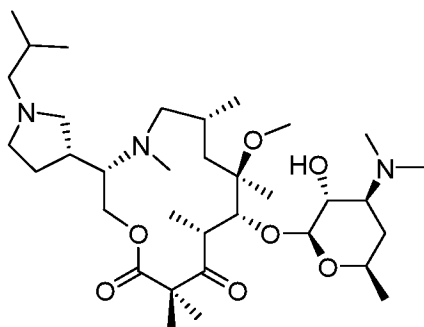
[00396] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(Диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-((R) -1-изопропилпирролидин-3-ил) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I7-1-2-3) (Соединение 46).**

[00397] Приготовлен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I7** и ацетоном для получения 12,1 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 204.99 $[M+3H]^3+$, 306.84 $[M+2H]^2+$, 612.44 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,53 (с, 2H), 4,51 (д, 1H), 4,18 (с, 2H), 4,09 (д, 1H), 3,76-3,66 (м, 1H), 3,61 (т, 1H), 3,56-3,42 (м, 2H), 3,42-3,32 (м, 3H), 3,14 (с, 2H), 2,92 (с, 3H), 2,81 (с, 6H), 2,70-2,49 (м, 2H), 2,39 (с, 4H), 2,18-2,04 (м, 1H), 2,01 (ддд, 1H), 1,90-1,71 (м, 3H), 1,59-1,48 (м, 4H), 1,36 (д, 9H), 1,33-1,26 (м, 10H), 0,90 (д, 3H).

**S3-2-I8-1-2-1**

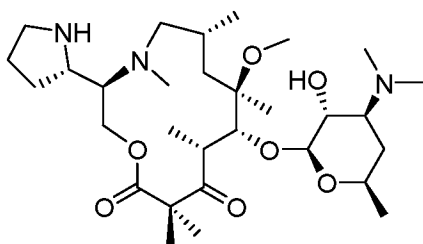
[00398] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(Диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-3-((R)-1-метилпирролидин-3-ил) -1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3 -2-I8-1-2-1) (Соединение 109).**

[00399] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I8** и формальдегидом с получением 15,8 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 292.81 $[M+2H]^+$, 584.37 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,46 (с, 2,5H), 4,44 (д, 1H), 4,19 (д, 1H), 4,11-3,99 (м, 1H), 3,76-3,65 (м, 1H), 3,55-3,31 (м, 5H), 3,31-3,16 (м, 2H), 3,05 (т, 1H), 2,93-2,83 (м, 3H), 2,84-2,76 (м, 9H), 2,72-2,41 (м, 4H), 2,41-2,12 (м, 2H), 2,08-1,94 (м, 2H), 1,92-1,61 (м, 2H), 1,51 (с, 4H), 1,34 (с, 3H), 1,32-1,16 (м, 9H), 0,94 (дд, 3H).

**S3-2-I8-1-2-2**

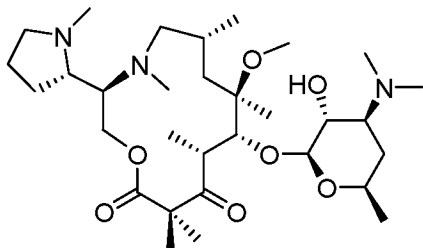
[00400] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-((R) -1-изобутилпирролидин-3-ил) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3 -2-I8-1-2-2) (Соединение 110).**

[00401] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I8** и изобутиральдегидом с получением 11,99 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 209.65 $[M+3H]^{3+}$, 313.87 $[M+2H]^{2+}$, 626.49 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,46 (с, 2,6H), 4,46 (д, 1H), 4,20 (д, 1H), 4,11 (с, 1H), 3,79-3,66 (м, 1H), 3,60-3,34 (м, 5H), 3,13-2,97 (м, 1H), 2,97-2,86 (м, 2H), 2,96-2,88 (м, 4H), 2,82 (с, 7H), 2,78-2,36 (м, 5H), 2,29 (с, 1H), 2,11-1,96 (м, 3H), 1,95-1,62 (м, 2H), 1,53 (с, 4H), 1,37 (с, 3H), 1,31 (дд, 9H), 1,03 (д, 6H), 1,00-0,88 (м, 3H).

**S3-2-I9-1-2-1**

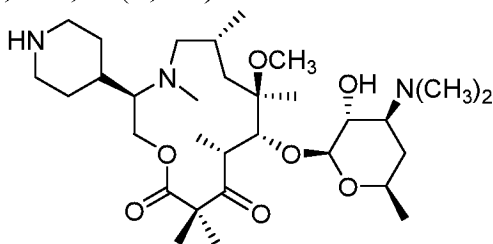
[00402] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-3-((S)-пирролидин-2-ил) -1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2 -I9-1-2-1) (Соединение 65).**

[00403] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I9** и без восстановительного алкилирования с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 570.30 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d) δ 8,21 (с, 4H), 4,43 (д, 1H), 4,19 (д, 1H), 4,06 (д, 1H), 3,74-3,56 (м, 2H), 3,49-3,34 (м, 4H), 3,29-3,16 (м, 3H), 2,87 (с, 3H), 2,83-2,77 (м, 6H), 2,64-2,51 (м, 4H), 2,31-2,17 (м, 1H), 2,09-1,97 (м, 7H), 1,97-1,70 (м, 2H), 1,55-1,44 (м, 4H), 1,35 (д, 3H), 1,32-1,23 (м, 10H), 0,92 (д, 3H).

**S3-2-I9-1-2-2**

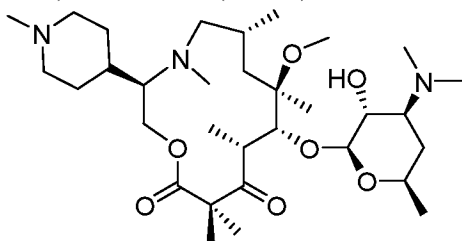
[00404] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-3-((S)-1-метилпирролидин-2-ил) -1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3 -2-I9-1-2-2) (Соединение 106).**

[00405] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I9** и формальдегидом с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 584.36 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d) δ 8,48 (с, 2H), 4,46 (д, 1H), 4,30 (д, 1H), 4,22-3,98 (м, 1H), 3,72 (ддд, 1H), 3,50-3,35 (м, 4H), 3,31 (с, 7H), 3,02-2,85 (м, 4H), 2,81 (с, 6H), 2,76-2,35 (м, 5H), 2,27 (кв, 1H), 2,08-1,86 (м, 4H), 1,57-1,46 (м, 4H), 1,39 (с, 3H), 1,37-1,20 (м, 10H), 1,08-0,94 (м, 4H).

**S3-2-I10-1-2-1**

[00406] **(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-(пиперидин-4-ил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I10-1 -2-1) (Соединение 80).**

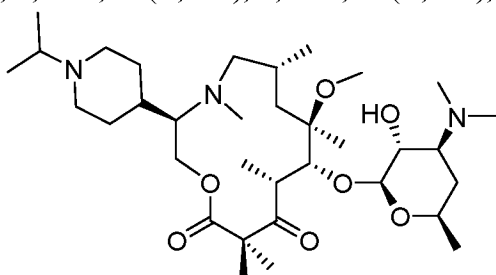
[00407] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I10** и снятием защиты перед восстановительным алкилированием с получением 10,2 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 584.43 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,49 (шир. с, 3H), 4,79 (д, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,40 (дд, 1H), 4,27 (д, 1H), 3,80-3,70 (м, 1H), 3,70-3,58 (м, 1H), 3,55-3,36 (м, 5H), 3,26-3,17 (м, 1H), 3,04 (с, 6H), 2,94 (с, 3H), 2,84 (с, 6H), 2,49-2,34 (м, 1H), 2,30-2,16 (м, 1H), 2,11-2,00 (м, 2H), 2,00-1,91 (м, 1H), 1,91-1,69 (м, 3H), 1,69-1,47 (м, 5H), 1,47-1,23 (м, 13H), 1,06 (д, 3H).



S3-2-I10-1-2-2

[00408] **(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-(1-метилпиперидин-4-ил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I10 -1-2-2) (Соединение 43).**

[00409] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I10** и формальдегидом с получением 7,1 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 299.78 $[M+2H]^{2+}$, 598.39 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,48 (с, 2,7H), 4,49 (д, 1H), 4,31-4,08 (м, 2H), 3,72 (dtd, 1H), 3,52 (с, 1H), 3,49-3,36 (м, 4H), 2,96 (с, 3H), 2,82 (с, 9H), 2,74 (с, 3H), 2,68-2,46 (м, 3H), 2,15-1,93 (м, 4H), 1,89 (д, 1H), 1,81-1,58 (м, 3H), 1,57-1,49 (м, 4H), 1,37 (с, 4H), 1,33-1,22 (м, 9H), 0,95 (д, 3H).

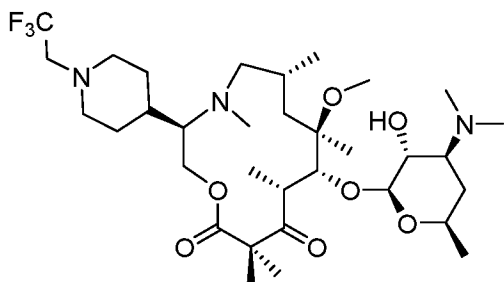


S3-2-I10-1-2-3

[00410] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I10 -1-2-3).**

[00411] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I10** и ацетоном с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z :

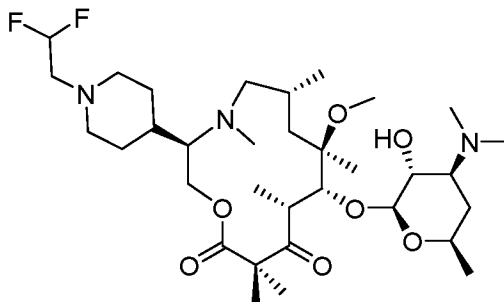
626.31 $[M+H]^+$, 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*) 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,46 (с, 3H), 4,71-4,52 (м, 1H), 4,48 (д, 1H), 4,37-4,24 (м, 1H), 4,21 (д, 1H), 3,80-3,69 (м, 1H), 3,56-3,37 (м, 7H), 3,10-2,92 (м, 6H), 2,90-2,67 (м, 10H), 2,32-2,15 (м, 1H), 2,15-1,93 (м, 4H), 1,93-1,63 (м, 3H), 1,63-1,47 (м, 5H), 1,44-1,26 (м, 18H), 1,00 (д, 3H).



S3-2-I10-1-2-4

[00412] **(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-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил) -1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I10-1-2-4) (Соединение 92).**

[00413] Получен в соответствии со способами S3-2-I5-1-2-1 из I10 и трифторацетальдегидом с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 666.34 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*) δ 8,55 (с, 2H), 4,78 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,39 (дд, 1H), 4,28 (д, 1H), 3,74 (ддд, 1H), 3,66-3,54 (м, 1H), 3,50-3,37 (м, 3H), 3,28-3,17 (м, 1H), 3,12-3,00 (м, 8H), 2,92 (с, 3H), 2,82 (с, 6H), 2,44 (ддд, 2H), 2,30-2,16 (м, 1H), 2,09-1,98 (м, 1H), 1,75 (дд, 3H), 1,66-1,46 (м, 6H), 1,45-1,37 (м, 6H), 1,34 (дд, 7H), 1,06 (д, 3H), 0,95 (кв, 2H).

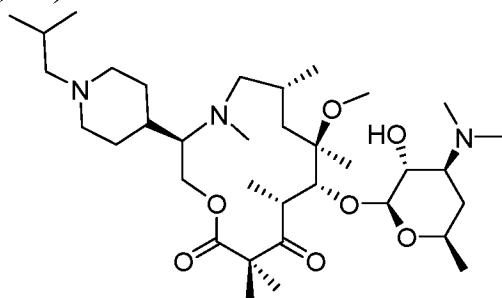


S3-2-I10-1-2-5

[00414] **(3R,6R,8R,9R,10R)-3-(1-(2,2-дифторэтил) пиперидин-4-ил)-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 (S3-2-I10-1-2-5) (Соединение 62).**

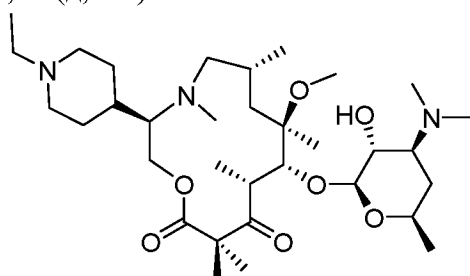
[00415] Получен в соответствии со способами S3-2-I5-1-2-1 из I10 и дифторацетальдегидом с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 648.35 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*) δ 8,48 (с, 3H), 5,97 (тт, 1H), 4,79-4,64 (м, 0H), 4,47 (д, 1H), 4,40-4,30 (м, 1H), 4,29-4,19 (м, 1H), 3,79-3,68 (м, 1H), 3,61 (т, 1H), 3,50-3,33 (м, 4H), 3,12-2,86 (м, 7H), 2,83-2,70 (м, 11H), 2,36-2,19 (м, 2H), 2,08-1,94 (м, 2H), 1,85-1,76 (м, 2H), 1,74-1,47 (м, 7H), 1,42-1,27 (м, 15H), 1,03 (с, 3H),

0,93 (с, 1H).

**S3-2-I10-1-2-6**

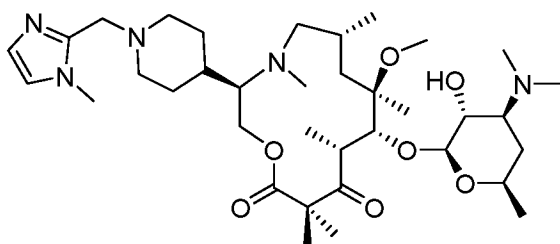
[00416] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(1-изобутилпиперидин-4-ил) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I10 -1-2-6) (Соединение 121).**

[00417] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I10** и изобутиральдегидом с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 640.48 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d) δ 8,40 (с, 3H), 4,74-4,60 (м, 1H), 4,48 (дд, 1H), 4,40-4,28 (м, 1H), 4,23 (д, 1H), 3,74 (ддд, 1H), 3,65-3,51 (м, 2H), 3,51-3,37 (м, 3H), 3,16-3,03 (м, 1H), 3,01 (с, 3H), 2,97-2,70 (м, 13H), 2,23 (д, 1H), 2,20-2,08 (м, 2H), 2,08-1,98 (м, 3H), 1,98-1,78 (м, 3H), 1,75-1,60 (м, 2H), 1,60-1,46 (м, 4H), 1,44-1,26 (м, 12H), 1,04 (д, 9H).

**S3-2-I10-1-2-7**

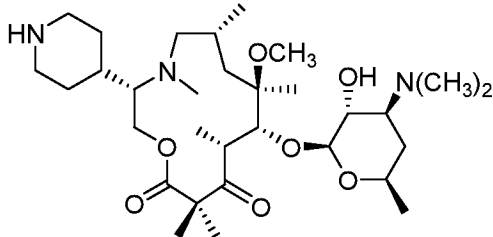
[00418] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -3-(1-этилпиперидин-4-ил) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I10 -1-2-7).**

[00419] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I10** и ацетальдегидом с получением 2,5 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 612.42 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d) δ 8,45 (с, 3H), 4,49 (д, 1H), 4,30-4,18 (м, 1H), 4,18-4,06 (м, 1H), 3,79-3,65 (м, 2H), 3,59-3,37 (м, 6H), 3,14-3,02 (м, 2H), 3,02-2,91 (м, 4H), 2,91-2,75 (м, 9H), 2,72-2,37 (м, 3H), 2,07-1,99 (м, 1H), 1,98-1,85 (м, 2H), 1,85-1,60 (м, 3H), 1,60-1,45 (м, 5H), 1,41-1,21 (м, 17H), 0,94 (с, 3H).

**S3-2-I10-1-2-8**

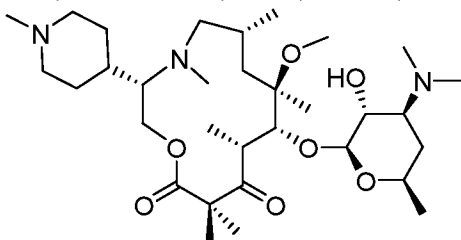
[00420] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-3-(1- ((1-метил-1H-имидазол-2-ил)метил)пиперидин-4-ил) -1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I10-1-2-8) (соединение 179).**

[00421] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I10** и 1-метил-1H-имидазол-2-карбальдегидом с получением 9,5 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 678.42 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,31 (с, 3H), 7,30 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 4,83-4,74 (м, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,40 (дд, 1H), 4,29 (д, 1H), 3,86-3,69 (м, 6H), 3,69-3,61 (м, 1H), 3,52-3,34 (м, 3H), 3,29-3,22 (м, 1H), 3,15-3,06 (м, 1H), 3,06-2,90 (м, 8H), 2,83 (с, 6H), 2,38-2,19 (м, 3H), 2,16-2,00 (м, 2H), 1,88-1,67 (м, 4H), 1,65-1,47 (м, 6H), 1,40 (д, 6H), 1,34 (дд, 6H), 1,07 (д, 3H).

**S3-2-I11-1-2-1**

[00422] **(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-(пиперидин-4-ил) -1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I11-1 -2-1) (Соединение 98).**

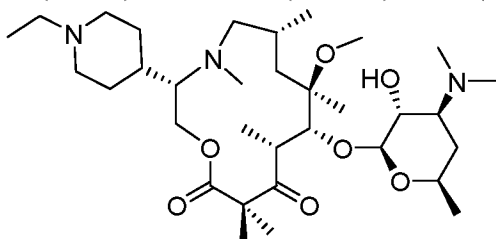
[00423] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I11** и без восстановительного алкилирования с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 584.43 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 4,46 (д, 1H), 4,30 (д, 1H), 4,21 (д, 1H), 3,81-3,60 (м, 2H), 3,52-3,37 (м, 5H), 3,20-2,94 (м, 9H), 2,83 (с, 6H), 2,52-2,33 (м, 1H), 2,27-2,09 (м, 1H), 2,09-1,93 (м, 4H), 1,93-1,78 (м, 1H), 1,78-1,62 (м, 2H), 1,62-1,46 (м, 5H), 1,40 (с, 6H), 1,37-1,26 (м, 7H), 1,08 (д, 3H).



S3-2-I11-1-2-2

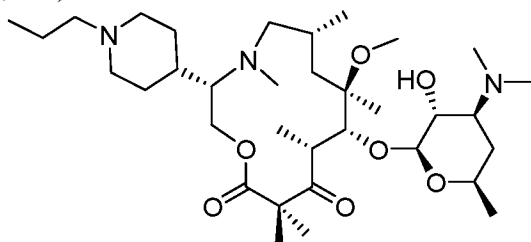
[00424] (3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-3- (1-метилпиперидин-4-ил) -1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I11 -1-2-2) (Соединение 64).

[00425] Получен в соответствии со способами S3-2-I5-1-2-1 из I11 и формальдегидом с получением 14,4 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 598.33 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 4,46 (д, 1H), 4,29 (д, 1H), 4,18 (д, 1H), 3,80-3,67 (м, 1H), 3,55-3,38 (м, 6H), 3,15-2,86 (м, 9H), 2,83 (с, 6H), 2,79 (с, 3H), 2,38-2,08 (м, 2H), 2,08-1,94 (м, 3H), 1,94-1,81 (м, 1H), 1,81-1,65 (м, 2H), 1,65-1,45 (м, 6H), 1,44-1,27 (м, 13H), 1,05 (д, 3H).

**S3-2-I11-1-2-3**

[00426] (3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -3- (1-этилпиперидин-4-ил) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I11 -1-2-3) (Соединение 175).

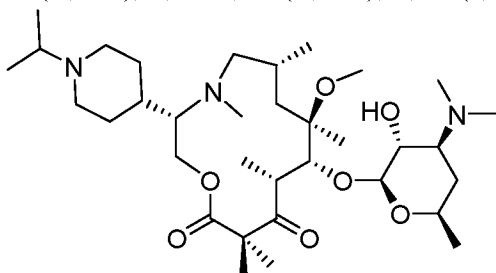
[00427] Получен в соответствии со способами S3-2-I5-1-2-1 из I11 и ацетальдегидом с получением 2,7 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 612.37 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 4,46 (д, 1H), 4,27 (д, 1H), 4,21-3,99 (м, 1H), 3,81-3,64 (м, 2H), 3,58-3,33 (м, 5H), 3,19-2,84 (м, 8H), 2,84-2,75 (м, 7H), 2,73-2,30 (м, 4H), 2,10-1,93 (м, 4H), 1,87-1,58 (м, 4H), 1,58-1,45 (м, 5H), 1,42-1,20 (м, 15H), 1,09-0,85 (м, 3H).

**S3-2-I11-1-2-4**

[00428] (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- (1-пропилпиперидин-4-ил) -1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I11 -1-2-4) (Соединение 63).

[00429] Получен в соответствии со способами S3-2-I5-1-2-1 из I11 и пропиональдегидом с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной

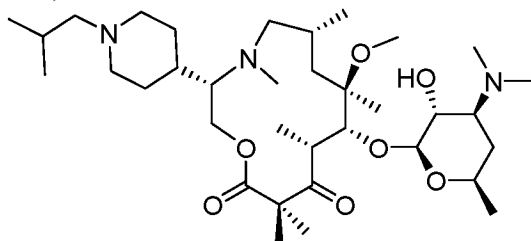
соли. МС (ИЭР+) m/z : 626.47 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 4,46 (д, 1H), 4,28 (д, 1H), 4,19 (д, 1H), 3,79-3,68 (м, 1H), 3,66-3,51 (м, 3H), 3,51-3,34 (м, 3H), 3,19-2,87 (м, 11H), 2,87-2,77 (м, 6H), 2,49-2,24 (м, 1H), 2,24-2,10 (м, 1H), 2,10-1,96 (м, 4H), 1,96-1,85 (м, 1H), 1,85-1,65 (м, 4H), 1,65-1,45 (м, 6H), 1,39 (с, 6H), 1,36-1,26 (м, 6H), 1,14-0,96 (м, 6H).



S3-2-I11-1-2-5

[00430] (3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -3-(1-изопропилпиперидин-4-ил) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I11 -1-2-5) (Соединение 116).

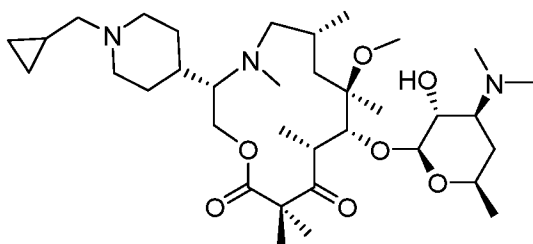
[00431] Получен в соответствии со способами S3-2-I5-1-2-1 из I11 и ацетоном с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 626.47 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,44 (с, 3H), 4,46 (д, 1H), 4,29 (д, 1H), 4,20 (д, 1H), 3,79-3,62 (м, 2H), 3,56-3,34 (м, 6H), 3,20-2,94 (м, 10H), 2,83 (с, 6H), 2,51-2,34 (м, 1H), 2,25-2,11 (м, 1H), 2,11-1,91 (м, 5H), 1,91-1,61 (м, 2H), 1,61-1,46 (м, 5H), 1,44-1,27 (м, 18H), 1,08 (д, 3H).



S3-2-I11-1-2-6

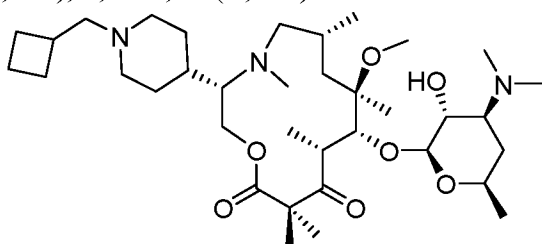
[00432] (3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -3-(1-изобутилпиперидин-4-ил) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I11 -1-2-6) (Соединение 12).

[00433] Получен в соответствии со способами S3-2-I5-1-2-1 из I11 и изобутиральдегидом с получением 11,1 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 640.47 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 4,46 (д, 1H), 4,28 (д, 1H), 4,20 (д, 1H), 3,79-3,67 (м, 1H), 3,64-3,50 (м, 3H), 3,50-3,34 (м, 3H), 3,15-2,85 (м, 12H), 2,83 (с, 6H), 2,44-2,24 (м, 1H), 2,18-2,09 (м, 3H), 2,03-1,90 (м, 2H), 1,89-1,64 (м, 2H), 1,64-1,47 (м, 5H), 1,45-1,25 (м, 13H), 1,12-0,97 (м, 10H).

**S3-2-I11-1-2-7**

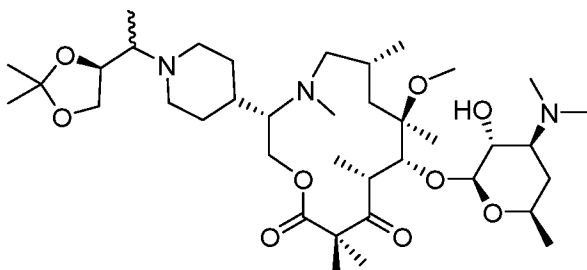
[00434] **(3S,6R,8R,9R,10R)-3-(1-(циклопропилметил) пиперидин-4-ил)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси -6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3- 2-I11-1-2-7) (Соединение 108).**

[00435] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I11** и циклопропанкарбоксальдегидом с получением 13,5 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 638.43 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,51 (с, 3H), 4,50-4,42 (м, 1H), 4,32-4,24 (м, 1H), 4,21-4,03 (м, 1H), 3,77-3,67 (м, 1H), 3,68-3,56 (м, 2H), 3,50-3,33 (м, 4H), 3,05-2,85 (м, 9H), 2,85-2,62 (м, 9H), 2,08-1,93 (м, 4H), 1,93-1,60 (м, 3H), 1,58-1,45 (м, 5H), 1,42-1,23 (м, 13H), 1,16-1,06 (м, 1H), 1,06-0,91 (м, 3H), 0,78-0,69 (м, 2H), 0,44-0,35 (м, 2H).

**S3-2-I11-1-2-8**

[00436] **(3S,6R,8R,9R,10R)-3-(1-(циклобутилметил) пиперидин-4-ил)-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 (S3- 2-I11-1-2-8) (Соединение 69).**

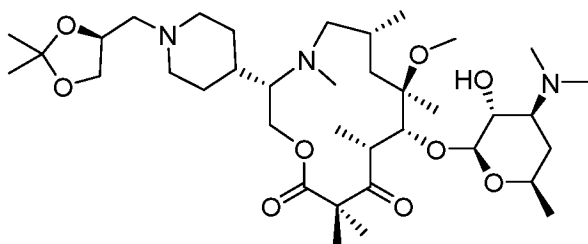
[00437] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I11** и циклобутанкарбоксальдегидом с получением 9,81 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 652.43 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,51 (с, 3H), 4,46 (д, 1H), 4,26 (дд, 1H), 4,12 (с, 1H), 3,71 (dtd, 1H), 3,53-3,33 (м, 5H), 3,17-2,86 (м, 7H), 2,81 (с, 10H), 2,63 (с, 2H), 2,26-2,11 (м, 2H), 2,09-1,73 (м, 10H), 1,51 (с, 4H), 1,42-1,21 (м, 12H), 0,99 (с, 3H).



S3-2-I11-1-2-9

[00438] (3S,6R,8R,9R,10R)-3-(1-(1-((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)этил)пиперидин-4-ил)-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 (S3-2-I11-1-2-9) (Соединение 172).

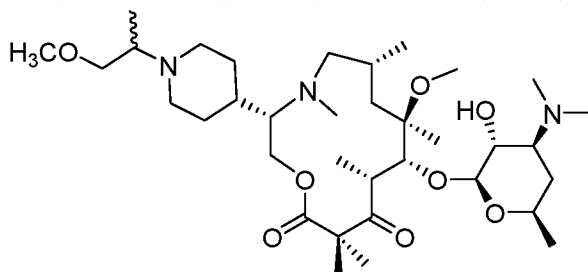
[00439] Получен согласно методам **S3-2-I5-1-2-1** из **II1** и (R)-1- (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)этан-1-оном с получением 7,86 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 712.41 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,49 (с, 3H), 4,46 (д, 1H), 4,43-4,33 (м, 1H), 4,33-4,22 (м, 1H), 4,22-4,02 (м, 2H), 3,79-3,62 (м, 2H), 3,51-3,33 (м, 4H), 3,27-2,85 (м, 9H), 2,85-2,58 (м, 9H), 2,21-1,96 (м, 3H), 1,96-1,81 (м, 2H), 1,81-1,62 (м, 2H), 1,63-1,46 (м, 6H), 1,46-1,24 (м, 19H), 1,24-1,09 (м, 3H), 1,09-0,87 (м, 3H).



S3-2-I11-1-2-10

[00440] (3S,6R,8R,9R,10R)-3-(1-(((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-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 (S3-2-I11-1-2-10) (Соединение 86).

[00441] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **II1** и (R) -2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоксальдегидом с получением 9,26 мг указанного в заголовке соединения в виде формиата. соль. МС (ИЭР+) m/z : 698.47 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,46 (с, 3H), 4,46 (д, 1H), 4,44-4,34 (м, 1H), 4,28 (д, 1H), 4,24-4,15 (м, 1H), 4,15-4,09 (м, 1H), 4,09-3,89 (м, 2H), 3,78-3,66 (м, 1H), 3,65-3,55 (м, 2H), 3,51-3,33 (м, 5H), 3,15-2,88 (м, 6H), 2,88-2,65 (м, 7H), 2,08-1,95 (м, 2H), 1,95-1,81 (м, 2H), 1,81-1,68 (м, 1H), 1,68-1,45 (м, 6H), 1,45-1,23 (м, 24H), 1,13-0,94 (м, 3H).

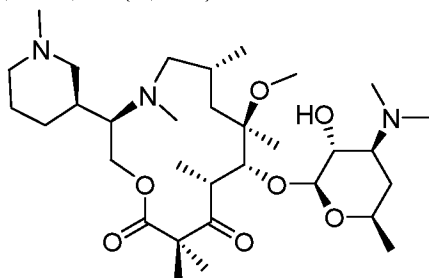


S3-2-I11-1-2-11

[00442] (3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-3-(1-(1-метоксипропан-2-ил)пиперидин-4-ил)-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион

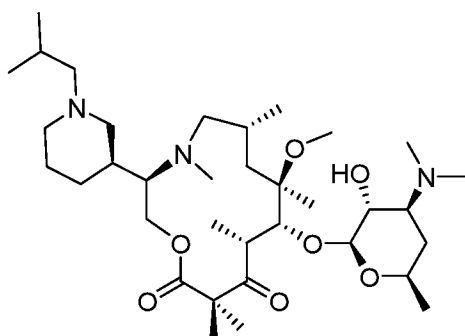
(S3-2-I11-1-2-11) (Соединение 124).

[00443] Получен в соответствии со способами S3-2-I5-1-2-1 из I11 и 1-метоксипропан-2-оном с получением 4,95 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 656.43 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,42 (с, 3H), 4,46 (д, 1H), 4,28 (д, 1H), 4,22-4,07 (м, 1H), 3,79-3,61 (м, 2H), 3,61-3,34 (м, 1H), 3,19-2,88 (м, 7H), 2,88-2,66 (м, 8H), 2,09-1,94 (м, 4H), 1,94-1,59 (м, 4H), 1,59-1,46 (м, 5H), 1,45-1,24 (м, 16H), 1,10-0,81 (м, 3H).

**S3-2-I12-1-2-1**

[00444] **(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-((S)-1-метилпиперидин-3-ил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I12-1-2-1) (Соединение 171).**

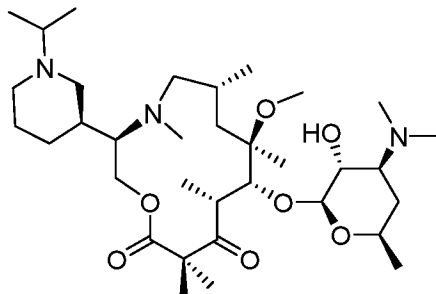
[00445] Получен в соответствии со способами S3-2-I5-1-2-1 из I12 и формальдегидом с получением 14,5 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС m/z : 200.29 $[M+3H]^{3+}$, 299.82 $[M+2H]^{2+}$, 598.40 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,48 (с, 2,6H), 4,49 (дд, 2H), 4,26 (т, 1H), 4,14 (д, 1H), 3,73 (тдд, 1H), 3,59-3,32 (м, 5H), 3,02-2,86 (м, 4H), 2,83 (д, 6H), 2,70 (д, 8H), 2,39-2,23 (м, 1H), 2,07-1,90 (м, 4H), 1,87-1,69 (м, 2H), 1,51 (с, 4H), 1,49-1,40 (м, 2H), 1,38 (д, 3H), 1,35-1,22 (м, 9H), 0,95 (д, 3H).

**S3-2-I12-1-2-2**

[00446] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(Диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-((S)-1-изобутилпиперидин-3-ил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I12-1-2-2) (Соединение 39).**

[00447] Получен в соответствии со способами S3-2-I5-1-2-1 из I12 и изобутиральдегидом с получением 10,86 мг указанного в заголовке соединения в виде

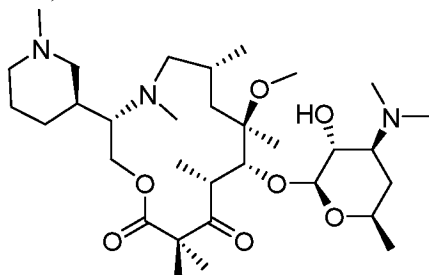
формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 214.34 $[M+3H]^+$, 320.93 $[M+2H]^+$, 640.54 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,48 (с, 2,5H), 4,56-4,39 (м, 1,6H), 4,33-4,19 (м, 1H), 4,20-4,05 (м, 1H), 3,73 (ддд, 1H), 3,59-3,33 (м, 4H), 3,29-3,16 (м, 1H), 3,00-2,86 (м, 4H), 2,82 (д, 7H), 2,74-2,44 (м, 6H), 2,42-2,19 (м, 2H), 2,14-1,98 (м, 3H), 1,93 (д, 2H), 1,87-1,69 (м, 2H), 1,60-1,49 (м, 4H), 1,52-1,39 (м, 1H), 1,37 (с, 3H), 1,32 (т, 9H), 1,01 (дд, 6H), 0,94 (д, 3H).



S3-2-I12-1-2-3

[00448] (3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H- пиран-2-ил)окси)-3-((S)-1-изопропилпиперидин-3-ил) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4- азациклотридекан-11,13-дион (S3 -2-I12-1-2-3) (Соединение 104).

[00449] Получен в соответствии со способами S3-2-I5-1-2-1 из I12 и ацетоном с получением 5,09 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 209.64 $[M+3H]^+$, 313.83 $[M+2H]^+$, 626.49 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,50 (с, 2,6H), 4,49 (д, 1H), 4,41-4,15 (м, 2H), 4,10 (д, 1H), 3,72 (ддд, 1H), 3,62-3,54 (м, 1H), 3,46 (ддд, 2H), 3,42-3,33 (м, 2H), 3,26 (д, 1H), 2,93 (с, 3H), 2,80 (с, 9H), 2,53-2,35 (м, 3H), 2,25-2,14 (м, 1H), 2,04-1,93 (м, 3H), 1,90-1,71 (м, 3H), 1,60-1,49 (м, 4H), 1,40-1,22 (м, 20H), 0,91 (т, 3H).

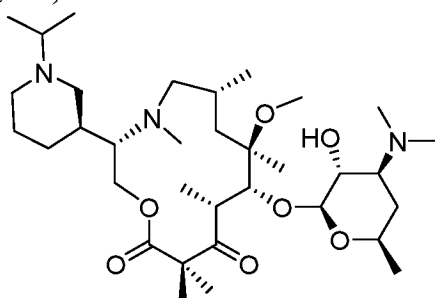


S3-2-I13-1-2-1

[00450] (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-((S)-1-метилпиперидин-3-ил)-1-окса-4- азациклотридекан-11,13-дион (S3 -2-I13-1-2-1) (Соединение 89).

[00451] Получен в соответствии со способами S3-2-I5-1-2-1 br I13 и формальдегидом с получением 12,06 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 200.32 $[M+3H]^+$, 299.86 $[M+2H]^+$, 598.42 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,47 (с, 3H), 4,50-4,41 (м, 1H), 4,27 (дд, 1H), 4,17-3,98 (м, 1H), 3,72 (dtd, 1H), 3,53-3,32 (м, 5H), 2,95 (с, 3H), 2,83 (д, 8H), 2,78-2,51 (м, 6H), 2,03 (ддд,

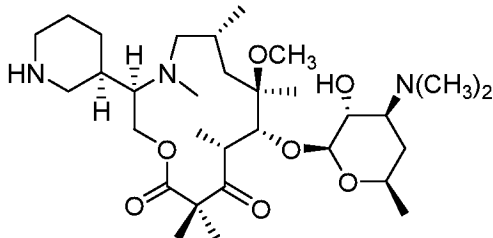
1H), 2,00-1,89 (м, 3H), 1,86-1,76 (м, 2H), 1,68 (с, 1H), 1,59-1,47 (м, 4H), 1,41-1,24 (м, 13H), 1,00 (д, 3H).



S3-2-I13-1-2-2

[00452] (3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-((S)-1-изопропилпиперидин-3-ил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I13-1-2-2) (Соединение 56).

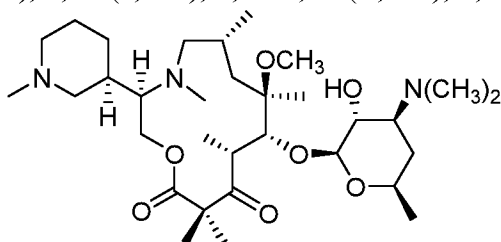
[00453] Получен в соответствии со способами S3-2-I5-1-2-1 из I13 и ацетоном с получением 9,13 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 209.66 $[M+3H]^3+$, 313.83 $[M+2H]^2+$, 626.48 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,48 (с, 2,5H), 4,47 (д, 1H), 4,35-4,24 (м, 1H), 4,17-3,99 (м, 1H), 3,71 (dtd, 1H), 3,42 (ддт, 5H), 3,28 (с, 1H), 3,04-2,83 (м, 5H), 2,82 (д, 7H), 2,72-2,24 (м, 4H), 2,06-1,91 (м, 3H), 1,91-1,59 (м, 3H), 1,59-1,46 (м, 4H), 1,33 (ддд, 19H), 1,08-0,82 (м, 3H).



S3-2-I14-1-2-1

[00454] (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-((R)-пиперидин-3-ил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I14-1-2-1).

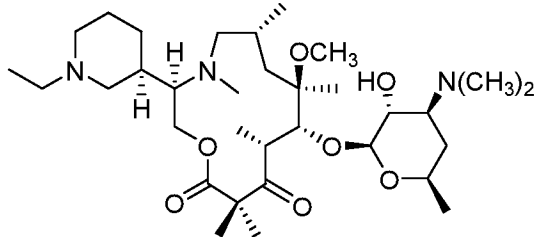
[00455] Получен в соответствии со способами S3-2-I5-1-2-1 из I14 и без восстановительного алкилирования с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (иЭР+) m/z : 584.16 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 4,56-4,43 (м, 1H), 4,19 (дт, 2H), 4,08 (д, 1H), 3,83-3,64 (м, 2H), 3,60 (п, 1H), 3,44 (ддд, 2H), 3,37-3,24 (м, 2H), 3,01-2,81 (м, 5H), 2,74 (д, 9H), 2,48-2,16 (м, 4H), 2,08-1,78 (м, 6H), 1,69 (тдд, 1H), 1,57 (с, 2H), 1,52-1,42 (м, 2H), 1,38-1,22 (м, 14H), 0,97-0,79 (м, 3H).



S3-2-I14-1-2-2

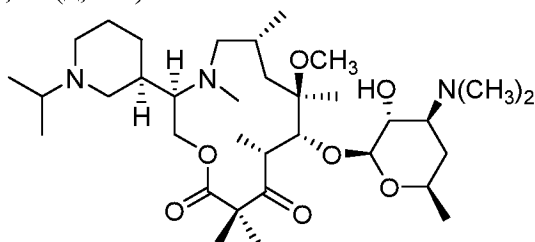
[00456] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-3-((R) -1-метилпиперидин-3-ил) -1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3 -2-I14-1-2-2) (Соединение 113).**

[00457] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I14** и формальдегидом с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 598.37 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 4,49 (д, 1H), 4,27 (с, 2H), 4,15 (д, 1H), 3,72 (ддт, 1H), 3,60-3,33 (м, 5H), 2,95 (с, 3H), 2,82 (д, 13H), 2,59 (д, 3H), 2,40-2,11 (м, 2H), 2,11-1,64 (м, 7H), 1,63-1,43 (м, 5H), 1,42-1,18 (м, 13H), 0,94 (д, 3H).

**S3-2-I14-1-2-3**

[00458] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -3-((R)-1-этилпиперидин-3-ил) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3 -2-I14-1-2-3) (Соединение 117).**

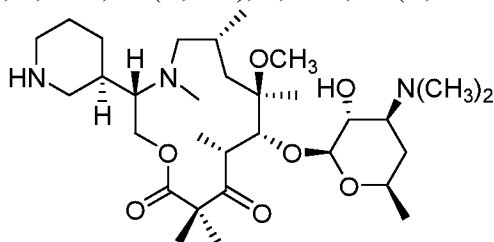
[00459] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I14** и ацетальдегидом с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 612.41 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 4,50 (д, 1H), 4,4-4,28 (м, 2H), 4,15 (д, 1H), 3,72 (дтд, 1H), 3,46 (ттд, 4H), 3,35 (с, 2H), 3,26-3,03 (м, 3H), 2,95 (с, 3H), 2,82 (с, 7H), 2,73 (т, 3H), 2,54 (д, 3H), 2,31-2,14 (м, 1H), 2,11-1,67 (м, 7H), 1,61-1,48 (м, 4H), 1,42-1,23 (м, 16H), 0,94 (д, 3H).

**S3-2-I14-1-2-4**

[00460] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -3-((R)-1-изопропилпиперидин-3-ил) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3 -2-I14-1-2-4) (Соединение 90).**

[00461] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I14** и ацетоном с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 626.43 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 4,53 (д, 1H), 4,29-4,08 (м, 2H), 4,01 (д,

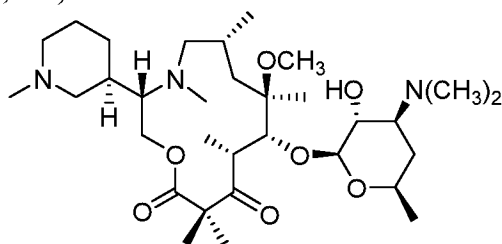
1H), 3,68-3,22 (м, 6H), 3,23-3,02 (м, 1H), 2,91 (с, 3H), 2,74 (с, 8H), 2,51-2,16 (м, 7H), 2,18-1,70 (м, 6H), 1,64-1,49 (м, 4H), 1,40-1,14 (м, 21H), 0,87 (д, 3H).



S3-2-I15-1-2-1

[00462] (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 - ((R) - пиперидин-3-ил) -1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2 -I15-1-2-1).

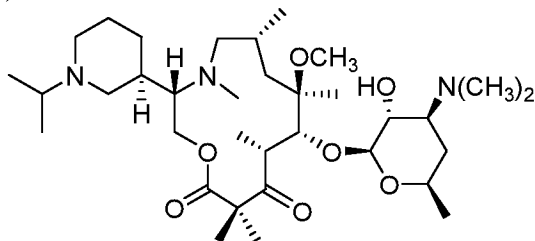
[00463] Получен в соответствии со способами S3-2-I5-1-2-1 из I15 и без восстановительного алкилирования с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 584.10 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 4,52-4,37 (м, 1H), 4,25 (дд, 1H), 4,15-3,82 (м, 2H), 3,78-3,62 (м, 1H), 3,57-3,22 (м, 6H), 3,12-2,66 (м, 12H), 2,66-2,18 (м, 5H), 2,15-1,60 (м, 7H), 1,61-1,40 (м, 5H), 1,40-1,09 (м, 14H), 1,07-0,73 (м, 3H).



S3-2-I15-1-2-2

[00464] (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-((R) -1-метилпиперидин-3-ил) -1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3 -2-I15-1-2-2) (Соединение 23).

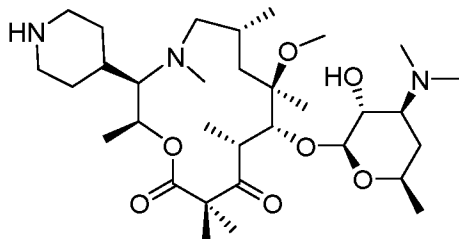
[00465] Получен в соответствии со способами S3-2-I5-1-2-1 из I15 и формальдегидом с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 598.16 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 4,46 (дд, 1H), 4,30 (дд, 1H), 4,07 (дд, 1H), 3,79-3,62 (м, 1H), 3,56-3,25 (м, 5H), 3,20 (с, 1H), 3,11 (т, 1H), 2,87 (м 16H), 2,56-2,32 (м, 3H), 2,25 (с, 1H), 2,12-1,66 (м, 7H), 1,66-1,41 (м, 5H), 1,42-1,19 (м, 13H), 0,98 (дд, 3H).



S3-2-I15-1-2-3

[00466] (3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -3-((R)-1-изопропилпиперидин-3-ил) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3 -2-I15-1-2-3) (Соединение 193).

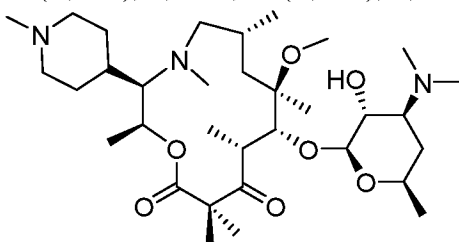
[00467] Получен в соответствии со способами S3-2-I5-1-2-1 из I15 и ацетоном с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 626.15 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 4,46 (дд, 1H), 4,36-4,24 (м, 1H), 4,20-3,95 (м, 1H), 3,77-3,65 (м, 1H), 3,55-3,31 (м, 7H), 3,12-2,65 (м, 14H), 2,65-2,34 (м, 4H), 2,25 (с, 1H), 2,10-1,93 (м, 3H), 1,94-1,64 (м, 4H), 1,62-1,42 (м, 6H), 1,40-1,23 (м, 17H), 1,02-0,82 (м, 3H).



S3-2-I16-1-2-1

[00468] (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- (пиперидин-4-ил) -1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2 -I16-1-2-1) (Соединение 47).

[00469] Получен в соответствии со способами S3-2-I5-1-2-1 из I16 и без восстановительного алкилирования с получением 4,13 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 204.49 $[M+3H]^{3+}$, 306.91 $[M+2H]^{2+}$, 612.37 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,49 (с, 2H), 5,14 (д, 1H), 4,56 (д, 1H), 4,28 (д, 1H), 3,77 (ддд, 1H), 3,55-3,34 (м, 5H), 3,19 (с, 3H), 2,98 (т, 2H), 2,82 (с, 6H), 2,52 (с, 5H), 2,18-1,82 (м, 6H), 1,63-1,44 (м, 6H), 1,37 (с, 3H), 1,33 (д, 6H), 1,28 (дд, 6H), 0,95 (д, 3H).

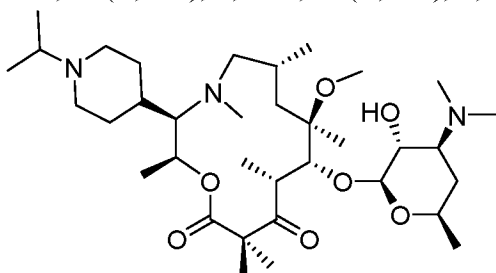


S3-2-I16-1-2-2

[00470] (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- (1-метилпиперидин-4-ил) -1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3 -2-I16-1-2-2) (Соединение 130).

[00471] Получен в соответствии со способами S3-2-I5-1-2-1 из I16 и формальдегидом с получением 6,47 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 215.00 $[M+3H]^{3+}$, 299.94 $[M+2H]^{2+}$, 598.41 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,38 (с, 3H), 5,25 (с, 1H), 4,54 (д, 1H), 4,26 (д, 1H), 3,76 (дд,

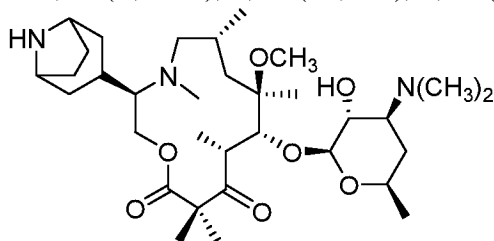
1H), 3,58-3,36 (м, 5H), 3,15 (с, 3H), 2,94 (с, 3H), 2,84 (с, 7H), 2,81 (с, 3H), 2,74 (с, 3H), 2,24 (с, 1H), 2,17-2,00 (м, 3H), 1,95-1,66 (м, 4H), 1,61-1,50 (м, 4H), 1,40-1,28 (м, 15H), 1,00 (д, 3H).



S3-2-I16-1-2-3

[00472] (2S,3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -3- (1-изопропилпиперидин-4-ил) -8-метокси-2,4,6,8,10,12,12-гептаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3 -2-I16-1-2-3) (Соединение 147).

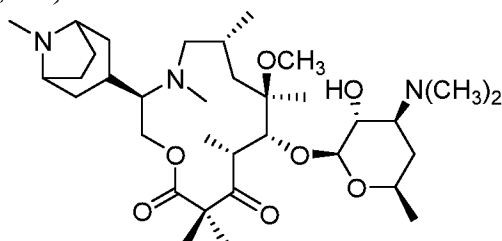
[00473] Получено в соответствии со способами S3-2-I5-1-2-1 from I16 и ацетона с получением 7,32 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 214.33 $[M+3H]^{3+}$, 320.94 $[M+2H]^{2+}$, 640.61 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,52 (с, 2,4H), 5,10 (с, 1H), 4,56 (д, 1H), 4,29 (д, 1H), 3,83-3,70 (м, 1H), 3,55-3,33 (м, 6H), 3,19 (с, 3H), 3,03-2,90 (м, 2H), 2,81 (с, 6H), 2,68-2,39 (м, 5H), 2,14-1,87 (м, 6H), 1,69-1,46 (м, 6H), 1,41-1,30 (м, 14H), 1,27 (дд, 6H), 1,12 (с, 1H), 0,94 (д, 3H).



S3-2-I17-1-2-1

[00474] (3R,6R,8R,9R,10R)-3-(8-азабицикло [3.2.1] октан-3-ил)-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 (S3-2-I17-1-2-1).

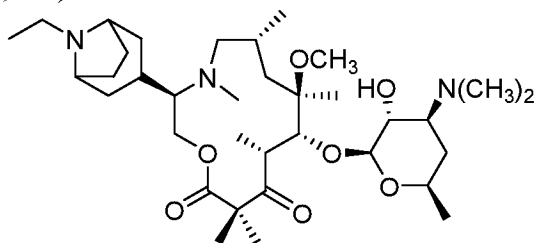
[00475] Получен в соответствии со способами S3-2-I5-1-2-1 из I17 и без восстановительного алкилирования с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 610.42 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 4,50 (д, 1H), 4,37-3,88 (м, 5H), 3,88-3,65 (м, 2H), 3,62-3,34 (м, 4H), 3,00-2,86 (м, 3H), 2,82 (с, 7H), 2,46 (т, 3H), 2,34-2,16 (м, 1H), 2,16-1,62 (м, 12H), 1,61-1,41 (м, 5H), 1,41-1,13 (м, 13H), 0,93 (ч, 3H).



S3-2-I17-1-2-2

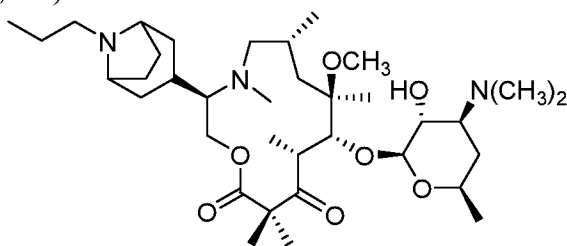
[00476] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-3- (8-метил-8-азабицикло[3.2.1] октан-3-ил) -1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I17-1-2-2) (Соединение 129).**

[00477] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I17** и формальдегидом с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 624.47 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 4,50 (д, 1H), 4,18 (д, 3H), 3,97-3,82 (м, 2H), 3,80-3,65 (м, 1H), 3,62-3,34 (м, 3H), 2,95 (с, 4H), 2,83 (с, 7H), 2,76 (с, 4H), 2,65-2,41 (м, 3H), 2,30 (т, 4H), 2,13-1,72 (м, 10H), 1,54 (д, 4H), 1,42-1,15 (м, 12H), 1,04-0,81 (м, 3H).

**S3-2-I17-1-2-3**

[00478] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -3-(8-этил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I17-1-2-3) (Соединение 15).**

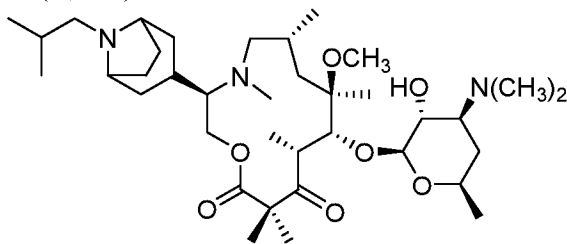
[00479] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I17** и ацетальдегидом с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 638.40 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 4,50 (д, 1H), 4,36-4,06 (м, 3H), 4,05-3,93 (м, 2H), 3,72 (дддд, 1H), 3,63-3,51 (м, 1H), 3,50-3,34 (м, 3H), 3,03 (д, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,82 (с, 8H), 2,40 (д, 3H), 2,24 (д, 3H), 2,12-1,68 (м, 9H), 1,64-1,43 (м, 5H), 1,42-1,17 (м, 16H), 0,91 (д, 3H).

**S3-2-I17-1-2-4**

[00480] **(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- (8-пропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил) -1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I17-1-2-4) (Соединение 79).**

[00481] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I17** и пропиональдегидом с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной

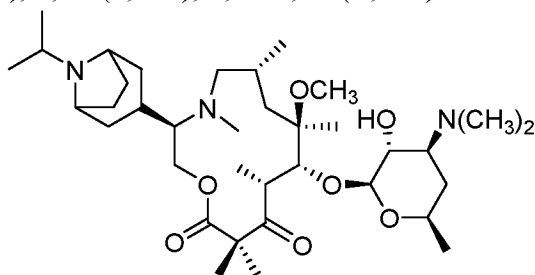
соли. МС (ИЭР+) m/z : 652.53 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 4,49 (д, 1H), 4,41-4,09 (м, 3H), 4,00 (дд, 2H), 3,74 (ттд, 1H), 3,62-3,35 (м, 3H), 2,94 (д, 6H), 2,83 (с, 7H), 2,54 (дд, 3H), 2,27 (кв, 4H), 2,13-1,69 (м, 12H), 1,64-1,41 (м, 5H), 1,43-1,19 (м, 12H), 1,02 (т, 3H), 0,99-0,79 (м, 3H).



S3-2-I17-1-2-5

[00482] (3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -3- (8-изобутил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I17-1-2-5) (Соединение 87).

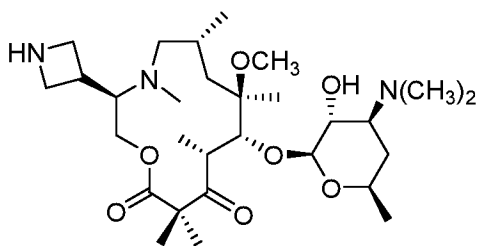
[00483] Получен в соответствии со способами S3-2-I5-1-2-1 из I17 и изобутиральдегидом с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 666.34 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 4,49 (д, 1H), 4,37-4,10 (м, 2H), 4,06-3,95 (м, 2H), 3,80-3,65 (м, 1H), 3,61-3,34 (м, 3H), 3,01 (д, 3H), 2,91-2,71 (м, 10H), 2,55 (т, 3H), 2,27 (кв, 4H), 2,18-1,88 (м, 9H), 1,82 (д, 2H), 1,64-1,42 (м, 5H), 1,41-1,18 (м, 13H), 1,07 (д, 6H), 1,01-0,85 (м, 3H).



S3-2-I17-1-2-6

[00484] (3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -3- (8-изопропил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I17-1-2-6) (Соединение 170).

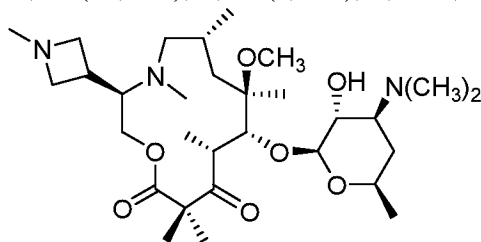
[00485] Получен в соответствии со способами S3-2-I5-1-2-1 из I17 и ацетоном с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 652.45 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 4,50 (д, 1H), 4,17 (д, 5H), 3,84-3,64 (м, 1H), 3,62-3,33 (м, 4H), 3,11-2,88 (м, 4H), 2,82 (с, 7H), 2,56 (д, 3H), 2,39-2,15 (м, 4H), 2,14-1,68 (м, 10H), 1,53 (кв, 4H), 1,47-1,17 (м, 19H), 1,08-0,78 (м, 3H).

**S3-2-I18-1-2-1**

[00486]

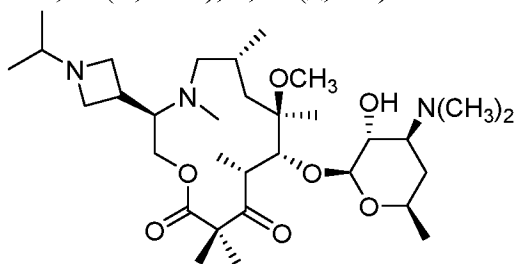
(3R,6R,8R,9R,10R)-3-(азетидин-3-ил)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I18-1 -2-1) (Соединение 134).

[00487] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I18** и без восстановительного алкилирования с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 556,25 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d) δ 8,54 (с, 3H), 4,47 (д, 1H), 4,13-3,89 (м, 7H), 3,67 (т, 1H), 3,60 (с, 2H), 3,44-3,34 (м, 2H), 3,26-3,10 (м, 3H), 2,90 (с, 3H), 2,67 (с, 6H), 2,50 (с, 1H), 2,31 (с, 4H), 1,93 (д, 2H), 1,76 (с, 1H), 1,53 (с, 3H), 1,44 (кв, 1H), 1,35 (с, 3H), 1,33-1,22 (м, 10H), 0,88 (д, 3H).

**S3-2-I18-1-2-2**

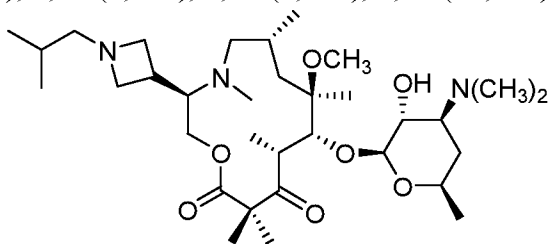
[00488] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-3-(1-метилазетидин-3-ил) -1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I18 -1-2-2) (Соединение 190).**

[00489] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I18** и формальдегидом с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 570,33 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d) δ 8,52 (с, 3H), 4,61 (д, 1H), 4,35-4,23 (м, 1H), 4,19-3,82 (м, 3H), 3,72 (д, 1H), 3,60 (с, 1H), 3,51-3,41 (м, 1H), 3,07 (с, 3H), 3,04-2,90 (м, 1H), 2,85-2,67 (м, 12H), 2,41 (с, 3H), 2,07-1,90 (м, 3H), 1,67 (д, 1H), 1,56-1,41 (м, 6H), 1,39-1,19 (м, 15H), 0,93 (д, 3H).

**S3-2-I18-1-2-3**

[00490] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -3-(1-изопропилазетидин-3-ил) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I18 -1-2-3) (Соединение 35).**

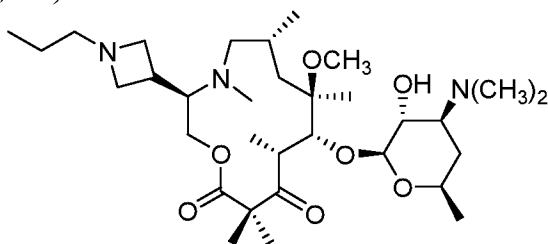
[00491] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I18** и ацетоном с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 598.37 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d) δ 8,33 (с, 4H), 4,67 (д, 1H), 4,44 (дд, 1H), 4,30-4,16 (м, 2H), 4,07 (ддд, 3H), 3,85 (кв, 2H), 3,71 (ддд, 1H), 3,49-3,30 (м, 3H), 3,29-3,16 (м, 3H), 3,03 (д, 3H), 3,00-2,86 (м, 2H), 2,80 (д, 6H), 2,73 (с, 3H), 2,14 (с, 1H), 2,05-1,97 (м, 1H), 1,59 (дд, 2H), 1,49 (д, 4H), 1,36 (д, 6H), 1,31 (дд, 6H), 1,17 (дд, 6H), 1,00 (д, 3H).



S3-2-I18-1-2-4

[00492] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -3-(1-изобутилазетидин-3-ил) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I18 -1-2-4).**

[00493] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I18** и изобутиральдегидом с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 612.44 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d) δ 8,33 (с, 6H), 4,69 (д, 1H), 4,42 (д, 1H), 4,27 (д, 1H), 4,18 (д, 1H), 4,15-4,04 (м, 3H), 3,99-3,83 (м, 2H), 3,70 (ддд, 1H), 3,47-3,28 (м, 4H), 3,01 (с, 5H), 2,92 (д, 3H), 2,79 (с, 6H), 2,72 (с, 3H), 2,21-2,06 (м, 1H), 2,00 (ддд, 1H), 1,88 (р, 1H), 1,67 (д, 1H), 1,59-1,42 (м, 5H), 1,35 (д, 6H), 1,29 (дд, 6H), 0,99 (д, 3H), 0,95 (д, 6H).

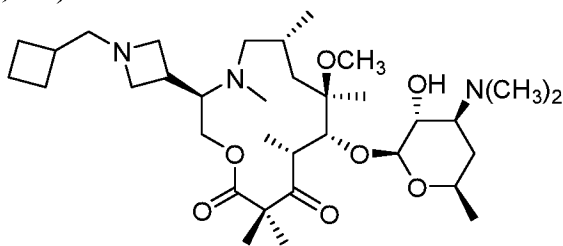


S3-2-I18-1-2-5

[00494] **(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- (1-пропилацетидин-3-ил) -1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I18 -1-2-5) (Соединение 76).**

[00495] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I18** и пропиональдегидом с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 598.33 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d) 1H ЯМР (400 МГц,

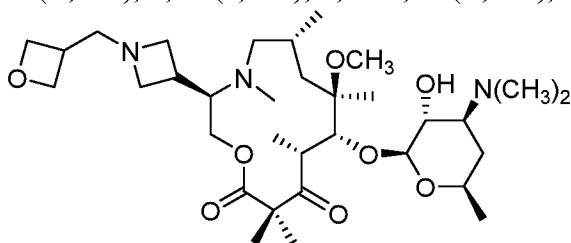
Хлороформ-*d*) δ 8,54 (с, 2H), 4,46 (д, 1H), 4,24-3,97 (м, 3H), 3,97-3,76 (м, 2H), 3,69 (ддд, 2H), 3,63-3,45 (м, 2H), 3,44-3,34 (м, 3H), 3,27-3,16 (м, 2H), 3,07-2,75 (м, 6H), 2,71 (с, 6H), 2,58-2,20 (м, 4H), 2,04-1,88 (м, 2H), 1,90-1,71 (м, 1H), 1,60-1,41 (м, 7H), 1,41-1,24 (м, 12H), 1,04-0,85 (м, 6H).



S3-2-I18-1-2-6

[00496] (3R,6R,8R,9R,10R)-3-(1-(циклобутилметил) азетидин-3-ил)-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 (S3- 2-I18-1-2-6) (Соединение 17).

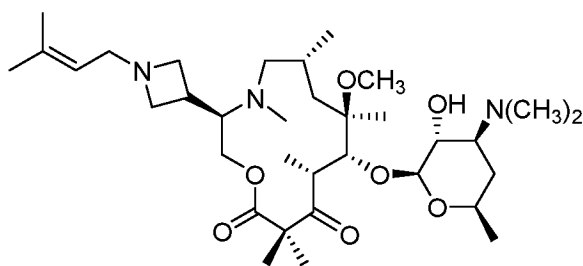
[00497] Получен в соответствии со способами S3-2-I5-1-2-1 из I18 и циклобутанкарбоксальдегидом с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 624.37 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*) δ 8,49 (с, 2H), 4,48 (д, 1H), 4,15 (д, 1H), 4,04 (дд, 1H), 4,01-3,95 (м, 1H), 3,92-3,81 (м, 1H), 3,72 (ддд, 2H), 3,45 (дд, 4H), 3,38 (тд, 1H), 3,06 (кв, 2H), 3,01-2,88 (м, 5H), 2,80 (с, 6H), 2,77-2,62 (м, 2H), 2,62-2,43 (м, 4H), 2,10 (кв, 2H), 2,05-1,92 (м, 3H), 1,92-1,85 (м, 1H), 1,85-1,71 (м, 3H), 1,57-1,46 (м, 4H), 1,37 (с, 3H), 1,35-1,25 (м, 9H), 1,00-0,88 (м, 3H).



S3-2-I18-1-2-7

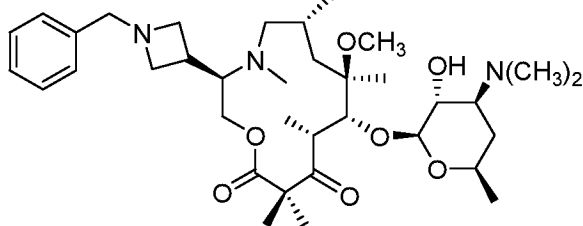
[00498] (3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-3- (1-(оксетан-3-илметил) азетидин-3-ил) -1-окса-4-азациклотридекан-11,13- дион (S3-2-I18-1-2-7) (Соединение 91).

[00499] Получен в соответствии со способами S3-2-I5-1-2-1 из I18 и оксетан-3-карбоксальдегидом с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭРESI+) m/z : 626.36 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*) 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,54 (с, 2H), 4,77 (дд, 2H), 4,45 (д, 1H), 4,39 (тд, 2H), 4,26-4,17 (м, 1H), 4,14 (д, 1H), 4,11-4,01 (м, 1H), 3,75-3,64 (м, 3H), 3,61 (т, 2H), 3,57-3,46 (м, 1H), 3,46-3,37 (м, 2H), 3,25-3,12 (м, 2H), 3,11-2,96 (м, 5H), 2,85 (с, 4H), 2,72 (с, 7H), 2,06-1,94 (м, 3H), 1,58-1,43 (м, 5H), 1,43-1,34 (м, 6H), 1,34-1,26 (м, 7H), 1,06-0,89 (м, 4H).

**S3-2-I18-1-2-8**

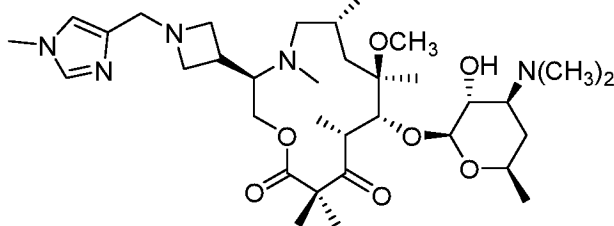
[00500] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-3-(1- (3-метилбут-2-ен-1-ил)азетидин-3-ил)-1-окса-4- азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I18-1-2-8) (Соединение 155).**

[00501] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I18** и 4-метилпент-3-енала с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (иЭР+) m/z : 624.40 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d) 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,46 (с, 3H), 5,19 (т, 1H), 4,62-4,26 (м, 2H), 4,16 (д, 2H), 4,13-3,98 (м, 3H), 3,97-3,81 (м, 2H), 3,81-3,55 (м, 5H), 3,55-3,36 (м, 3H), 3,20-3,08 (м, 1H), 3,02-2,95 (м, 3H), 2,86-2,79 (м, 6H), 2,74 (с, 1H), 2,67-2,45 (м, 3H), 2,11-1,91 (м, 2H), 1,89-1,68 (м, 7H), 1,61-1,42 (м, 5H), 1,42-1,16 (м, 12H), 0,96 (д, 3H).

**S3-2-I18-1-2-9**

[00502] **(3R,6R,8R,9R,10R)-3-(1-бензилазетидин-3-ил)-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 (S3-2-I18 -1-2-9) (Соединение 101).**

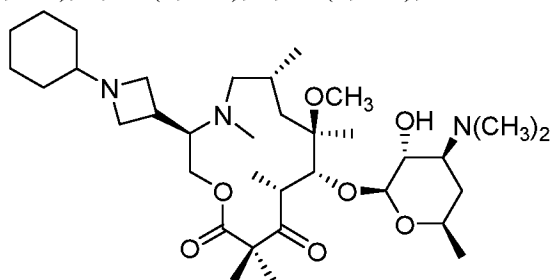
[00503] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I18** и бензальдегидом с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (иЭР+) m/z : 646.35 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d) δ 8,42 (с, 3H), 7,45-7,30 (м, 6H), 4,64 (с, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,21 (д, 1H), 4,11 (дд, 1H), 3,94-3,60 (м, 6H), 3,59-3,34 (м, 5H), 3,03 (с, 4H), 3,00-2,85 (м, 1H), 2,82 (с, 6H), 2,78-2,58 (м, 3H), 2,20-2,08 (м, 1H), 2,03 (ддд, 1H), 1,73-1,58 (м, 2H), 1,58-1,42 (м, 4H), 1,37 (с, 6H), 1,33 (дд, 7H), 1,01 (д, 3H).



S3-2-I18-1-2-10

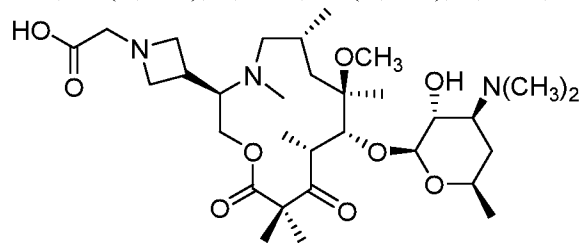
[00504] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-3-(1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метил)азетидин-3-ил) -1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I18-1-2-10) (соединение 173).**

[00505] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I18** и 1-метил-1H-имидазол-4-карбоксальдегида с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 650.36 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d) δ 8,40 (с, 3H), 7,63 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,35-4,15 (м, 1H), 4,15-3,96 (м, 2H), 3,93-3,79 (м, 2H), 3,79-3,56 (м, 6H), 3,53-3,35 (м, 4H), 3,15-2,92 (м, 5H), 2,90-2,77 (м, 7H), 2,73-2,53 (м, 3H), 2,38 (с, 1H), 2,16-1,89 (м, 2H), 1,73-1,58 (м, 2H), 1,52 (с, 4H), 1,45-1,29 (м, 11H), 1,29-1,21 (м, 2H), 0,99 (д, 3H), 0,91 (д, 1H),

**S3-2-I18-1-2-11**

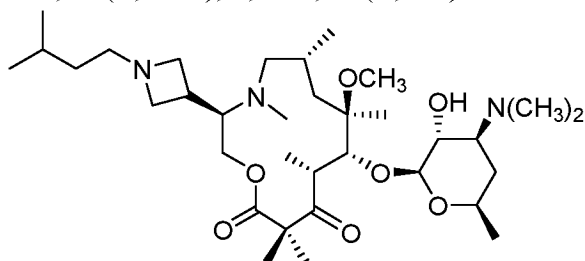
[00506] **(3R,6R,8R,9R,10R)-3-(1-циклогексилазетидин-3-ил)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I18 -1-2-11) (Соединение 73).**

[00507] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I18** и циклогексаном с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 638.41 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d) 1H ЯМР δ 8,44 (с, 3H), 4,64-4,41 (м, 2H), 4,23-4,05 (м, 3H), 3,99 (д, 1H), 3,91 (д, 1H), 3,83-3,60 (м, 3H), 3,55-3,35 (м, 3H), 3,23-2,92 (м, 5H), 2,88-2,76 (м, 8H), 2,71-2,54 (м, 2H), 2,49-2,22 (м, 1H), 2,13-1,91 (м, 4H), 1,91-1,78 (м, 2H), 1,76-1,63 (м, 2H), 1,62-1,44 (м, 5H), 1,44-1,08 (м, 18H), 0,96 (дд, 3H).

**S3-2-I18-1-2-12**

[00508] **2-(3-((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)азетидин-1-ил) уксусная кислота (S3-2-I18-1-2-12).**

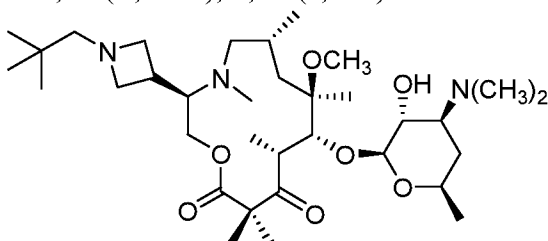
[00509] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I18** и глиоксалевой кислоты с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 614.29 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d) δ 8,40 (с, 2H), 4,58-4,48 (м, 1H), 4,25 (дт, 2H), 4,06 (дт, 4H), 3,91 (с, 1H), 3,83-3,65 (м, 3H), 3,61-3,34 (м, 4H), 3,22-3,10 (м, 1H), 3,09-2,90 (м, 4H), 2,82 (д, 6H), 2,39 (д, 3H), 2,09-1,97 (м, 2H), 1,94-1,78 (м, 2H), 1,48 (д, 5H), 1,41-1,18 (м, 13H), 1,03-0,79 (м, 3H).



S3-2-I18-1-2-13

[00510] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -3-(1-изопентилазетидин-3-ил) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I18 -1-2-13) (Соединение 51).**

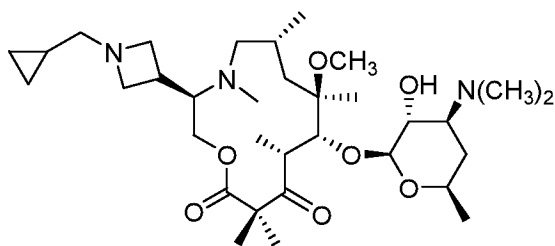
[00511] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I18** и 3-метилбутаналь с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 626.52 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d) δ 8,47 (с, 3H), 4,48 (д, 1H), 4,19-3,89 (м, 5H), 3,89-3,59 (м, 4H), 3,54-3,34 (м, 3H), 3,24-3,05 (м, 2H), 3,05-2,90 (м, 4H), 2,87-2,78 (м, 7H), 2,77-2,47 (м, 4H), 2,10-1,93 (м, 2H), 1,83-1,70 (м, 0H), 1,64 (р, 1H), 1,48 (д, 5H), 1,43-1,20 (м, 16H), 0,95 (т, 9H).



S3-2-I18-1-2-14

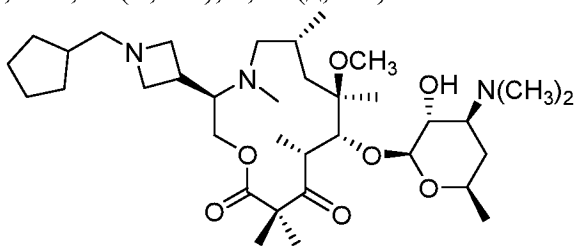
[00512] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-3- (1-неопентилазетидин-3-ил) -1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I18 -1-2-14) (Соединение 114).**

[00513] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I18** и пивальдегидом с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 626.57 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d) δ 8,46 (с, 3H), 4,49 (д, 1H), 4,42-4,24 (м, 1H), 4,21-3,94 (м, 4H), 3,93-3,79 (м, 2H), 3,79-3,68 (м, 2H), 3,65-3,36 (м, 4H), 3,20-3,07 (м, 1H), 2,98 (с, 3H), 2,87 (с, 2H), 2,82 (с, 6H), 2,76-2,35 (м, 5H), 2,13-1,89 (м, 2H), 1,84-1,72 (м, 1H), 1,66-1,45 (м, 5H), 1,38 (с, 3H), 1,36-1,23 (м, 10H), 0,95 (д, 4H), 0,63 (д, 3H), 0,32 (д, 3H).

**S3-2-I18-1-2-15**

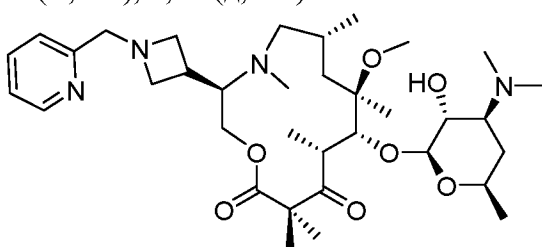
[00514] **(3R,6R,8R,9R,10R)-3-(1-(циклопропилметил) азетидин-3-ил)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино) -3-гидрокси -6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3- 2-I18-1-2-15) (Соединение 37).**

[00515] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I18** и циклопропанкарбоксальдегидом с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 610.40 $[M+H]^+$, формиатная соль 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d) δ 8,45 (с, 3H), 4,65-4,53 (м, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,19 (д, 1H), 4,14-4,03 (м, 2H), 3,91 (с, 1H), 3,80-3,65 (м, 3H), 3,55 (с, 1H), 3,50-3,33 (м, 3H), 3,09 (кв., 1H), 3,02 (с, 3H), 2,90-2,78 (м, 7H), 2,73-2,59 (м, 4H), 2,16-1,98 (м, 2H), 1,69-1,59 (м, 2H), 1,57-1,47 (м, 4H), 1,40-1,26 (м, 12H), 1,05-0,97 (м, 3H), 0,96 (д, 8H).

**S3-2-I18-1-2-16**

[00516] **(3R,6R,8R,9R,10R)-3-(1-(циклопентилметил) азетидин-3-ил)-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 (S3- 2-I18-1-2-16) (Соединение 103).**

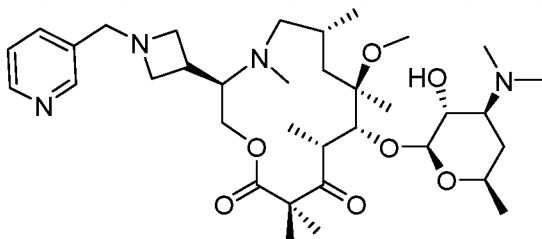
[00517] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I18** и циклопентанкарбоксальдегидом с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 638.49 $[M+H]^+$, 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d) δ 8,46 (с, 3H), 4,48 (д, 1H), 4,44-4,29 (м, 1H), 4,22-4,02 (м, 3H), 4,02-3,93 (м, 1H), 3,86 (с, 1H), 3,79-3,57 (м, 3H), 3,55-3,36 (м, 3H), 3,13 (кв., 1H), 3,05-2,91 (м, 5H), 2,82 (с, 6H), 2,65 (д, 5H), 2,12-1,94 (м, 3H), 1,91-1,77 (м, 2H), 1,78-1,56 (м, 5H), 1,56-1,44 (м, 5H), 1,37 (с, 3H), 1,36-1,28 (м, 9H), 1,28-1,15 (м, 2H), 0,96 (д, 3H).



S3-2-I18-1-2-17

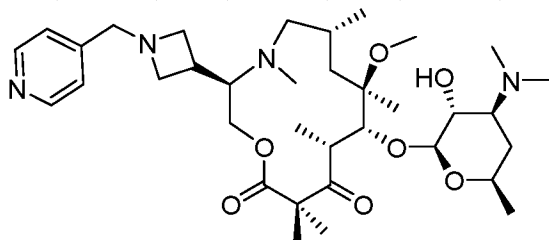
[00518] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-3-(1-(пиридин-2-илметил)азетидин-3-ил) -1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I18-1-2-17) (Соединение 115).**

[00519] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I18** и пиколинальдегидом с получением 8,21 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 324.33 $[M+2H]^{2+}$, 647.39 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,69-8,34 (м, 3H), 7,83 (тд, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,34 (дд, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,24 (д, 1H), 4,14 (дд, 1H), 3,92 (с, 2H), 3,83 (с, 2H), 3,77-3,61 (м, 2H), 3,54-3,34 (м, 4H), 3,05 (с, 4H), 3,01-2,85 (м, 2H), 2,81 (д, 6H), 2,75 (с, 3H), 2,17 (с, 1H), 2,08-1,98 (м, 1H), 1,77-1,64 (м, 1H), 1,64-1,55 (м, 2H), 1,54-1,50 (м, 3H), 1,39 (д, 6H), 1,34 (дд, 6H), 1,03 (д, 3H).

**S3-2-I18-1-2-18**

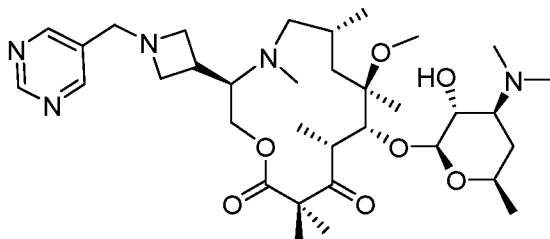
[00520] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-3-(1-(пиридин-3-илметил)азетидин-3-ил) -1-окса-4-азациклотридекан-11,13- дион (S3-2-I18-1-2-18) (Соединение 119).**

[00521] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I18** и никотинальдегидом с получением 15,5 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 324.32 $[M+2H]^{2+}$, 647.43 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,49 (д, 4H), 7,82 (д, 1H), 7,43 (дд, 1H), 4,77 (д, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,25 (д, 1H), 4,15 (дд, 1H), 3,86 (с, 1H), 3,81-3,64 (м, 4H), 3,56 (т, 1H), 3,52-3,33 (м, 4H), 3,17 (т, 1H), 3,06 (д, 3H), 2,97 (дд, 2H), 2,82 (с, 6H), 2,79 (с, 3H), 2,21 (с, 1H), 2,04 (тк, 1H), 1,77 (д, 1H), 1,62-1,53 (м, 2H), 1,52 (с, 3H), 1,39 (д, 6H), 1,34 (т, 6H), 1,04 (д, 3H).

**S3-2-I18-1-2-19**

[00522] **(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-(1-(пиридин-4-илметил)азетидин-3-ил) -1-окса-4-азациклотридекан-11,13- дион (S3-2-I18-1-2-19) (Соединение 176).**

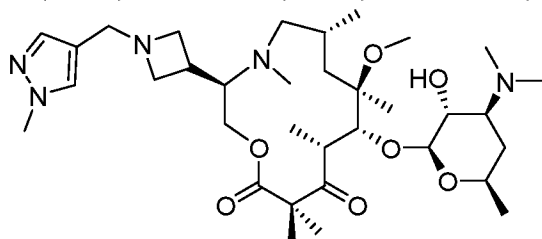
[00523] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I18** и изоникотинальдегидом с получением 14,2 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 324.31 $[M+2H]^{2+}$, 647.36 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,48 (д, 4H), 7,47-7,33 (м, 2H), 4,80 (д, 1H), 4,46 (дд, 1H), 4,26 (д, 1H), 4,16 (дд, 1H), 3,87 (д, 1H), 3,81-3,63 (м, 4H), 3,58 (тд, 1H), 3,51-3,32 (м, 3H), 3,26 (д, 1H), 3,13 (т, 2H), 3,07 (д, 3H), 3,01 (т, 2H), 2,81 (д, 9H), 2,23 (с, 1H), 2,08-2,00 (м, 1H), 1,84-1,72 (м, 1H), 1,63-1,53 (м, 2H), 1,51 (с, 3H), 1,40 (с, 6H), 1,34 (т, 6H), 1,05 (д, 3H).



S3-2-I18-1-2-20

[00524] **(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-(1-(пиридин-5-илметил)азетидин-3-ил) -1-окса-4-азациклотридекан-11,13- дион (S3-2-I18-1-2-20) (Соединение 177).**

[00525] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I18** и пиридин-5-карбоксальдегидом с получением 11,1 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 324.86 $[M+2H]^{2+}$, 648.36 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 9,08 (с, 1H), 8,75 (с, 2H), 8,50 (с, 2H), 4,77 (с, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,25 (д, 1H), 4,16 (дд, 1H), 3,84 (с, 1H), 3,79-3,60 (м, 4H), 3,54 (тд, 1H), 3,51-3,42 (м, 1H), 3,38 (ддт, 2H), 3,26 (т, 1H), 3,12 (т, 1H), 3,06 (с, 3H), 2,97 (дд, 2H), 2,81 (с, 9H), 2,21 (с, 1H), 2,08-1,97 (м, 1H), 1,76 (д, 1H), 1,65-1,54 (м, 1H), 1,54-1,45 (м, 4H), 1,40 (д, 6H), 1,34 (т, 6H), 1,04 (д, 3H).

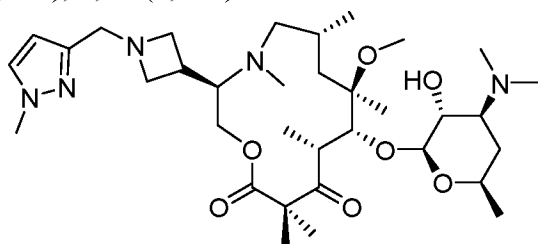


S3-2-I18-1-2-21

[00526] **(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-(1- ((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)азетидин-3-ил) -1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I18-1-2-21) (Соединение 49).**

[00527] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I18** и 1-метил-1H-пиразол-4-карбальдегидом с получением 9,13 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 278.83 $[M+3H]^{3+}$, 325.81 $[M+2H]^{2+}$, 650.43 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,48 (с, 2H), 7,67 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 4,60-4,50 (м, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,19 (д, 1H), 4,09 (дд, 1H), 3,88 (с, 6H), 3,80-3,56 (м, 4H), 3,55-3,35 (м, 4H), 3,01 (с,

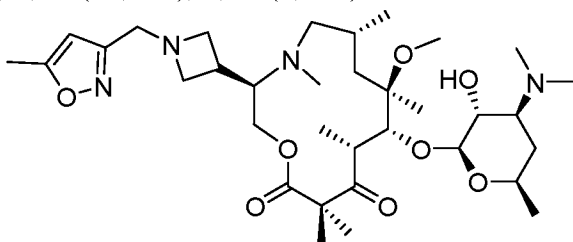
4H), 2,82 (д, 7H), 2,64 (с, 3H), 2,15-1,95 (м, 2H), 1,65 (с, 2H), 1,58-1,46 (м, 4H), 1,37 (д, 6H), 1,33 (д, 6H), 0,99 (д, 3H).



S3-2-I18-1-2-22

[00528] (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-(1- ((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)азетидин-3-ил) -1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I18-1-2-22) (Соединение 16).

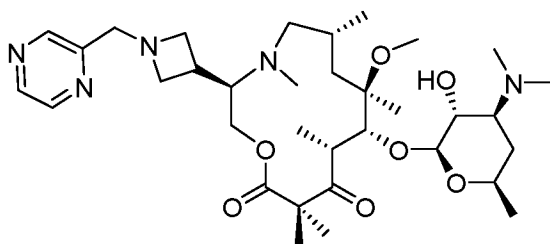
[00529] Получен в соответствии со способами S3-2-I5-1-2-1 из I18 и 1-метил-1H-пиразол-3-карбальдегидом с получением 10,5 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 325.85 $[M+2H]^{2+}$, 650.39 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,48 (с, 2H), 7,56 (д, 1H), 6,27 (д, 1H), 4,59 (с, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,21 (д, 1H), 4,14-4,01 (м, 1H), 3,94-3,78 (м, 6H), 3,78-3,62 (м, 3H), 3,62-3,49 (м, 1H), 3,49-3,34 (м, 4H), 3,03 (с, 4H), 2,82 (с, 7H), 2,69 (с, 2H), 2,18-1,97 (м, 2H), 1,58 (с, 2H), 1,55-1,48 (м, 4H), 1,38 (д, 6H), 1,33 (дд, 6H), 1,01 (д, 3H).



S3-2-I18-1-2-23

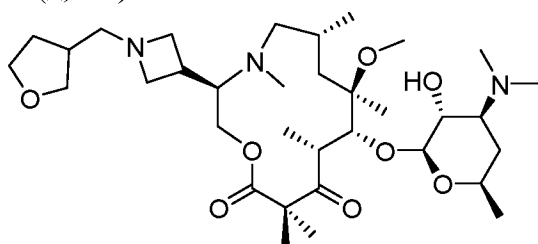
[00530] (3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-3-(1- ((5-метилизоксазол-3-ил)метил)азетидин-3-ил) -1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I18-1-2-23) (Соединение 132).

[00531] Получен в соответствии со способами S3-2-I5-1-2-1 из I18 и 5-метилизоксазол-3-карбальдегидом с получением 14,52 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 326.34 $[M+2H]^{2+}$, 651.35 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,50 (с, 2H), 6,11 (с, 1H), 4,75 (с, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,25 (д, 1H), 4,14 (дд, 1H), 3,93-3,77 (м), 3,77-3,62 (м, 4H), 3,58 (тд, 1H), 3,51-3,33 (м, 3H), 3,33-3,26 (м, 1H), 3,14 (т, 1H), 3,06 (с, 3H), 3,02-2,92 (м, 2H), 2,80 (с, 9H), 2,40 (с, 3H), 2,22 (с, 1H), 2,09-1,95 (м, 1H), 1,76 (д, 1H), 1,62-1,47 (м, 5H), 1,40 (с, 6H), 1,34 (т, 6H), 1,04 (д, 3H).

**S3-2-I18-1-2-24**

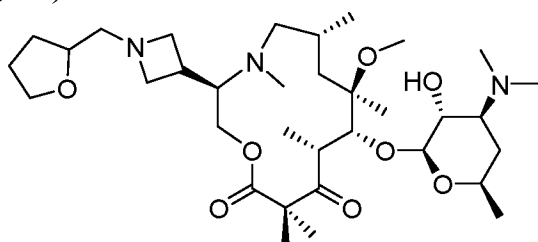
[00532] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-3-(1-(пиразин-2-илметил)азетидин-3-ил) -1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I18-1-2-24) (Соединение 55).**

[00533] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I18** и пиразин-2-карбоксальдегида с получением 5,1 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 324.85 $[M+2H]^{2+}$, 648.32 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,70-8,41 (м, 5H), 4,71 (с, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,24 (д, 1H), 4,19-4,09 (м, 1H), 3,89 (с, 2H), 3,85-3,68 (м, 3H), 3,63 (т, 1H), 3,49-3,34 (м, 4H), 3,23 (т, 1H), 3,05 (с, 3H), 3,03-2,90 (м, 2H), 2,79 (с, 9H), 2,18 (с, 1H), 2,02 (дт, 1H), 1,55 (с, 1H), 1,47 (с, 4H), 1,39 (с, 6H), 1,33 (т, 6H), 1,03 (д, 3H).

**S3-2-I18-1-2-25**

[00534] **(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-(1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)азетидин-3-ил) -1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I18-1-2-25) (Соединение 127).**

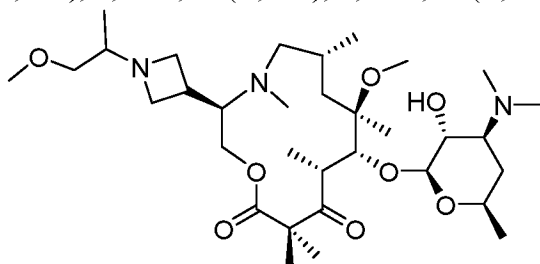
[00535] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I18** и тетрагидрофуран-3-карбоксальдегидом с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 320.84 $[M+2H]^{2+}$, 640.45 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,51 (с, 2H), 4,62 (с, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,22 (д, 1H), 4,11 (дд, 1H), 4,00-3,79 (м, 3H), 3,74 (дк, 4H), 3,44 (ддд, 5H), 3,03 (с, 4H), 2,96-2,86 (м, 2H), 2,82 (с, 7H), 2,77-2,59 (м, 4H), 2,34 (п, 1H), 2,20-1,95 (м, 3H), 1,72-1,54 (м, 3H), 1,52 (с, 4H), 1,38 (д, 6H), 1,33 (дд, 6H), 1,01 (д, 3H).



S3-2-I18-1-2-26

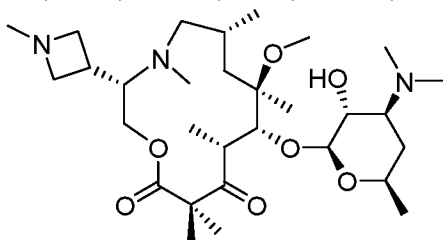
[00536] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-3-(1-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)азетидин-3-ил) -1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I18-1-2-26) (Соединение 164).**

[00537] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I18** и тетрагидрофуран-2-карбоксальдегидом с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 320.85 $[M+2H]^{2+}$, 640.46 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,48 (с, 2H), 4,48 (д, 2H), 4,19 (д, 1H), 4,08 (дд, 1H), 3,99 (с, 2H), 3,86 (кв, 2H), 3,73 (дкв, 4H), 3,59-3,35 (м, 4H), 3,12-2,91 (м, 5H), 2,82 (с, 8H), 2,63 (с, 3H), 2,04 (дк, 3H), 1,91 (дк, 2H), 1,61-1,43 (м, 1H), 1,61-1,43 (м, 6H), 1,37 (д, 6H), 1,33 (д, 6H), 0,99 (д, 3H).

**S3-2-I18-1-2-27**

[00538] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -8-метокси-3-(1-(1-метоксипропан-2-ил)азетидин-3-ил) -4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I18-1-2-27) (Соединение 32).**

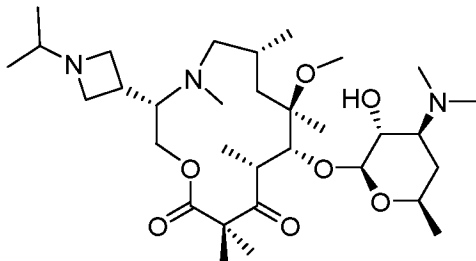
[00539] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I18** и метоксиацетоном с получением 13,14 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 210.28 $[M+3H]^{3+}$, 314.85 $[M+2H]^{2+}$, 628.44 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,49 (с, 2,5H), 4,52 (с, 0,5H), 4,47 (д, 1H), 4,19 (д, 1H), 4,13-4,04 (м, 1H), 4,03-3,96 (м, 1H), 3,85 (с, 1H), 3,79-3,60 (м, 3H), 3,54 (с, 1H), 3,50-3,33 (м, 8H), 3,11-2,94 (с, 5H), 2,82 (с, 7H), 2,65 (с, 3H), 2,17-1,99 (м, 2H), 1,74-1,51 (м, 2H), 1,55-1,46 (м, 4H), 1,37 (д, 6H), 1,33 (д, 6H), 1,09 (д, 3H), 0,99 (д, 3H).

**S3-2-I19-1-2-1**

[00540] **(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- (1-метилазетидин-3-ил) -1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I19 -1-2-1) (Соединение 99).**

[00541] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I19** и

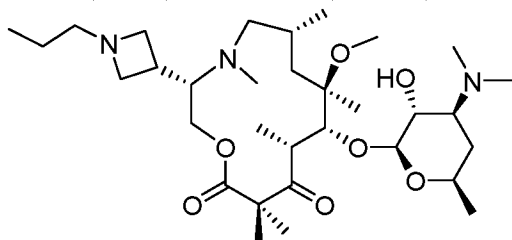
формальдегидом с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 570.36 $[M+H]^+$, формиатная соль, 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,44 (с, 3H), 4,46 (д, 1H), 4,15-4,04 (м, 3H), 4,04-3,93 (м, 1H), 3,93-3,77 (м, 2H), 3,77-3,66 (м, 1H), 3,66-3,49 (м, 2H), 3,49-3,34 (м, 2H), 3,16 (ч, 1H), 2,93 (с, 3H), 2,86-2,69 (м, 9H), 2,51 (с, 5H), 2,08-2,00 (м, 1H), 1,96 (д, 2H), 1,60-1,47 (м, 4H), 1,42-1,24 (м, 13H), 0,97 (д, 3H).



S3-2-I19-1-2-2

[00542] (3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -3-(1-изопропилазетидин-3-ил) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I19 -1-2-2) (Соединение 186).

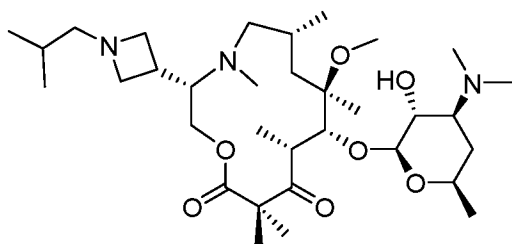
[00543] Получен в соответствии со способами S3-2-I5-1-2-1 из I19 и ацетоном с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 598.37 $[M+H]^+$, 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,45 (с, 2H), 4,46 (д, 1H), 4,10 (т, 6H), 3,72 (тд, 2H), 3,44 (ддд, 4H), 3,06 (кв, 2H), 2,92 (д, 3H), 2,82 (с, 6H), 2,63-2,33 (м, 5H), 2,09-1,82 (м, 3H), 1,53 (д, 4H), 1,41-1,23 (м, 14H), 1,16 (д, 3H), 0,97 (дд, 3H).



S3-2-I19-1-2-3

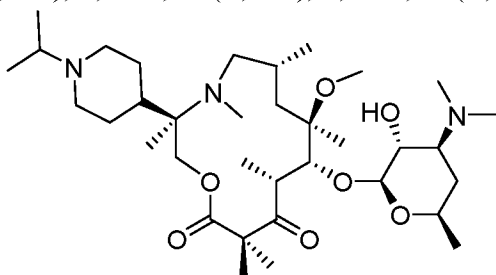
[00544] (3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-3- (1-пропилазетидин-3-ил) -1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I19 -1-2-3) (Соединение 29).

[00545] Получен в соответствии со способами S3-2-I5-1-2-1 из I19 и пропиональдегидом с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 598.45 $[M+H]^+$, 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,48 (с, 3H), 4,46 (д, 1H), 4,40-4,20 (м, 1H), 4,20-3,99 (м, 4H), 3,97-3,78 (м, 2H), 3,78-3,56 (м, 2H), 3,56-3,34 (м, 3H), 3,21 (ч, 1H), 3,01 (т, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,83 (с, 6H), 2,55 (с, 4H), 2,07-1,90 (м, 2H), 1,90-1,74 (м, 1H), 1,63-1,45 (м, 6H), 1,44-1,25 (м, 13H), 1,04-0,92 (м, 6H).

**S3-2-I19-1-2-4**

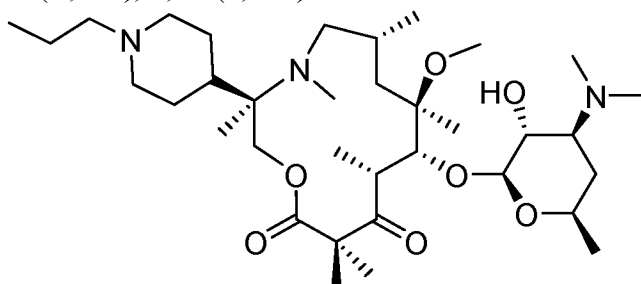
[00546] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил) окси) -3- (1-изобутилазетидин-3-ил) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2-I19 -1-2-4) (Соединение 81).**

[00547] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I19** и изобутиральдегидом с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 612.41 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,47 (с, 3H), 4,46 (д, 1H), 4,43-4,24 (м, 1H), 4,22-3,97 (м, 4H), 3,95-3,77 (м, 2H), 3,77-3,62 (м, 2H), 3,55-3,33 (м, 3H), 3,22 (ч, 1H), 2,95 (с, 3H), 2,88 (д, 2H), 2,83 (с, 6H), 2,72-2,45 (м, 4H), 2,08-1,94 (м, 2H), 1,89 (д, 1H), 1,84-1,70 (м, 1H), 1,60-1,40 (м, 5H), 1,40-1,26 (м, 12H), 1,04-0,92 (м, 9H).

**S3-2-I24-1-2-1**

[00548] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -3-(1-изопропилпиперидин-4-ил) -8-метокси-3,4,6,8,10,12,12-гептаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2 -I24-1-2-1) (Соединение 158).**

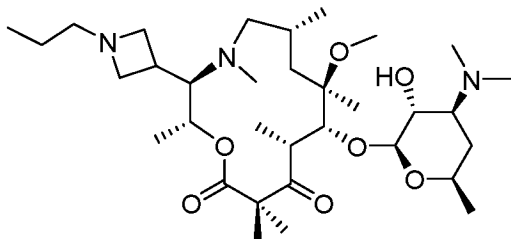
[00549] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I24** и ацетоном с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 640.30 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d) δ 8,55 (с, 1H), 4,44 (д, 1H), 4,26-3,97 (м, 3H), 3,68-3,55 (м, 1H), 3,55-3,42 (м, 1H), 3,26-3,15 (м, 1H), 3,13-2,81 (м, 5H), 2,81-2,60 (м, 2H), 2,60-2,39 (м, 7H), 2,39-2,13 (м, 4H), 2,04-1,70 (м, 6H), 1,70-1,46 (м, 6H), 1,46-1,17 (м, 20H), 1,17-0,98 (м, 5H), 0,89 (д, 3H).



S3-2-I24-1-2-2

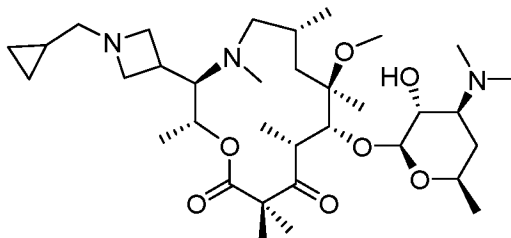
[00550] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -8-метокси-3,4,6,8,10,12,12-гептаметил-3- (1-пропилпиперидин-4-ил) -1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2 -I24-1-2-2) (Соединение 143).**

[00551] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I24** и пропиональдегидом с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 640.32 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d) δ 8,55 (с, 2H), 4,50 (д, 1H), 4,22-4,06 (м, 2H), 3,72 (ддт, Гц, 1H), 3,58-3,33 (м, 5H), 3,04 (с, 3H), 2,95-2,85 (м, 3H), 2,85-2,54 (м, 11H), 2,02 (ддд, 4H), 1,83 (с, 3H), 1,72 (тк, 3H), 1,58-1,44 (м, 5H), 1,43-1,27 (м, 13H), 1,22 (с, 3H), 0,99 (дд, 6H).

**S3-2-I25-1-2-1**

[00552] **(2R,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-(1-пропилацетидин-3-ил)-1-окса-4- азациклотридекан-11,13-дион (S3 -2-I25-1-2-1) (Соединение 136).**

[00553] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I25** и пропиональдегидом с получением 12,7 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 204.8 $[M+3H]^{3+}$, 306.6 $[M+2H]^{2+}$, 612.3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,48 (с, 2H), 4,52 (д, 1H), 4,30-3,76 (м, 5H), 3,76-3,61 (м, 1H), 3,60-3,51 (м, 1H), 3,47 (дд, 1H), 3,39 (ддд, 1H), 3,20-2,96 (м, 4H), 2,93 (с, 3H), 2,82 (д, 6H), 2,61-2,05 (м, 4H), 2,01 (ддд, 1H), 1,91-1,66 (м, 2H), 1,66-1,44 (м, 6H), 1,34 (с, 4H), 1,30 (д, 3H), 1,28-1,17 (м, 7H), 1,14 (д, 3H), 0,97 (т, 4H), 0,94-0,84 (м, 2H).

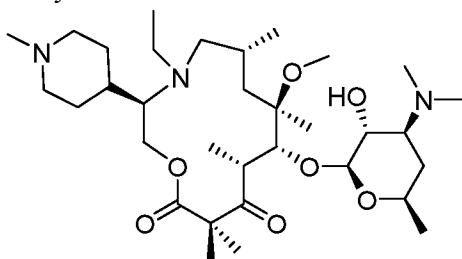
**S3-2-I25-1-2-2**

[00554] **(2R,3R,6R,8R,9R,10R)-3-(1-(циклопропилметил) азетидин-3-ил)-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 (S3-2-I25-1-2-2) (Соединение 146).**

[00555] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **I25**

циклопропанкарбоксальдегидом с получением 11,7 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 208.8 $[M+3H]^3+$, 312.6 $[M+2H]^2+$, 624.3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,47 (с, 3H), 4,52 (д, 1H), 4,25-3,84 (м, 5H), 3,77-3,62 (м, 1H), 3,59-3,51 (м, 1H), 3,48 (дд, 1H), 3,39 (ддд, 1H), 3,23-3,09 (м, 1H), 3,09-2,86 (м, 3H), 2,94 (с, 3H) 2,82 (с, 6H), 2,45 (с, 2H), 2,21 (с, 2H), 2,01 (ддд, 1H), 1,90-1,65 (м, 2H), 1,59 (с, 3H), 1,56-1,45 (м, 1H), 1,35 (с, 3H), 1,30 (дд, 4H), 1,28-1,19 (м, 6H), 1,15 (д, 3H), 1,06-0,81 (м, 4H), 0,64 (д, 2H), 0,35 (д, 2H).

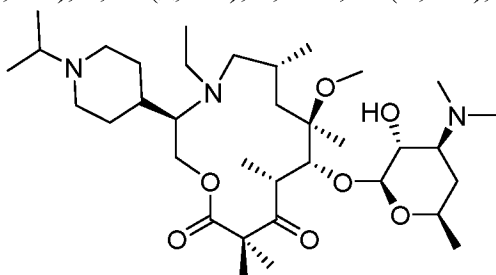
[00556] Следующие ниже примеры были получены в соответствии с методами **S3-2-I5-1-2-1**, заменяя соответствующее промежуточное соединение (Таблица 2) в Схеме 1, соответствующий альдегид на формальдегид на Схеме 1, чтобы получить **S1-3-I-R₅** и соответствующий альдегид или кетон для формальдегида в Схеме 3:



S3-2-I10-2-2-1

[00557] **(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) -1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2 -I10-2-2-1).**

[00558] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **S1-3-I10-2** и формальдегидом с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 612.26 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 4,46 (д, 1H), 4,25 (д, 1H), 4,02 (д, 2H), 3,77-3,60 (м, 2H), 3,49-3,23 (м, 4H), 2,91-2,57 (м, 18H), 2,44-2,14 (м, 2H), 2,12-1,93 (м, 2H), 1,86 (д, 3H), 1,63-1,43 (м, 6H), 1,40-1,22 (м, 12H), 1,08 (т, 4H), 0,87 (д, 3H).

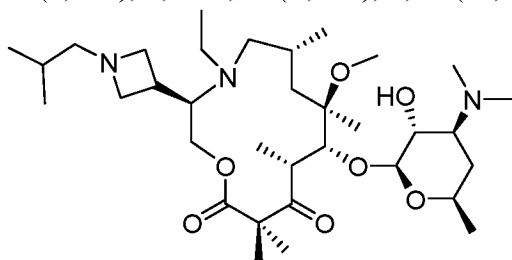


S3-2-I10-2-2-1

[00559] **(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-изопропилпиперидин-4-ил) -8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2 -I10-2-2-2) (Соединение 195).**

[00560] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **S1-3-I10-2** и ацетоном с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 640.12 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 4,45 (д, 1H), 4,30 (с, 1H), 4,02 (д, 2H), 3,81-

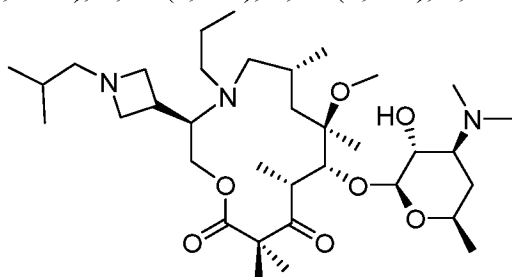
3,55 (м, 2H), 3,43 (дтт, 5H), 3,07-2,62 (м, 15H), 2,34 (с, 1H), 2,22-2,05 (м, 2H), 2,07-1,88 (м, 3H), 1,73 (д, 3H), 1,60-1,45 (м, 4H), 1,31 (дт, 18H), 1,11 (кв, 4H), 0,87 (д, 3H).



S3-2-I18-2-2-1

[00561] (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-изобутилазетидин-3-ил) -8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2 -I18-2-2-1) (Соединение 70).

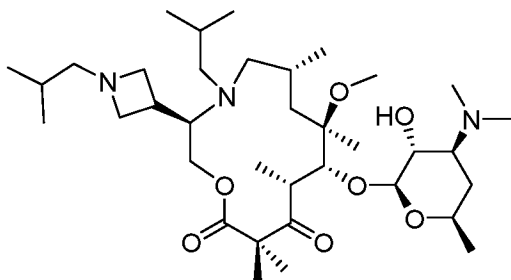
[00562] Получен в соответствии со способами S3-2-I5-1-2-1 br S1-3-I18-2 и изобутиральдегидом с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 626.46 $[M+H]^+$, формиатная соль, 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d) δ 8,46 (с, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,19 (т, 1H), 4,14-3,98 (м, 4H), 3,92 (т, 2H), 3,76-3,62 (м, 2H), 3,55-3,35 (м, 3H), 3,23-3,08 (м, 1H), 2,99 (д, 2H), 2,90-2,76 (м, 11H), 2,73-2,62 (м, 1H), 2,37-2,15 (м, 2H), 2,02 (ддд, 1H), 1,92 (гепт, 1H), 1,81-1,71 (м, 1H), 1,58 (с, 3H), 1,57-1,45 (м, 1H), 1,36-1,26 (м, 12H), 1,11 (т, 4H), 0,99 (д, 6H), 0,88 (д, 3H).



S3-2-I18-3-2-1

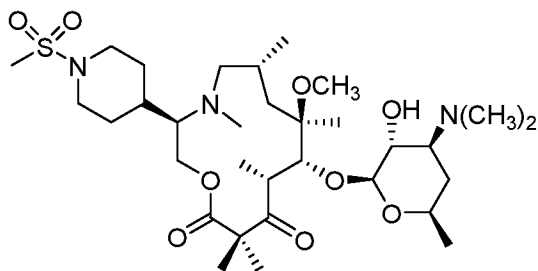
[00563] (3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -3-(1-изобутилазетидин-3-ил) -8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-4-пропил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2 -I18-3-2-1) (Соединение 105).

[00564] Получен в соответствии со способами S3-2-I5-1-2-1 из S1-3-I18-3 и изобутиральдегидом с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 640.44 $[M+H]^+$, 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d) δ 8,45 (с, 3H), 4,46 (д, 1H), 4,21 (т, 1H), 4,17-3,84 (м, 6H), 3,77-3,63 (м, 2H), 3,54-3,36 (м, 3H), 3,14 (кв, 1H), 3,02 (д, 2H), 2,82 (с, 6H), 2,79 (с, 3H), 2,76-2,69 (м, 1H), 2,68-2,60 (м, 2H), 2,36-2,19 (м, 2H), 2,02 (ддд, 1H), 1,93 (п, 1H), 1,73 (с, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,56-1,46 (м, 3H), 1,36-1,25 (м, 13H), 1,14-1,03 (м, 1H), 1,02-0,97 (м, 6H), 0,92 (т, 3H), 0,86 (д, 3H).

**S3-2-I18-4-2-1**

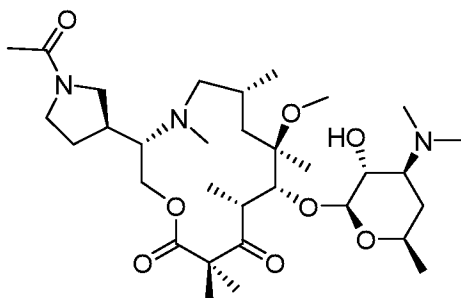
[00565] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -4-изобутил-3- (1-изобутилазетидин-3-ил) -8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-2 -I18-4-2-1) (Соединение 21).**

[00566] Получен в соответствии со способами **S3-2-I5-1-2-1** из **S1-3-I18-4** и изобутиральдегидом с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 654.42 $[M+H]^+$, формиатная соль, 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d) δ 8,56 (с, 2H), 4,44 (д, 1H), 4,09-3,98 (м, 3H), 3,94 (т, 1H), 3,90-3,78 (м, 2H), 3,75-3,63 (м, 3H), 3,48-3,33 (м, 2H), 3,28-3,22 (м, 1H), 3,08-2,99 (м, 1H), 2,83 (д, 2H), 2,76 (с, 3H), 2,74 (с, 6H), 2,59 (дд, 1H), 2,53-2,43 (м, 1H), 2,39-2,31 (м, 1H), 2,31-2,20 (м, 2H), 1,97 (ддд, 1H), 1,85 (п, 1H), 1,78-1,63 (м, 2H), 1,56 (с, 3H), 1,47 (кв, 1H), 1,37-1,19 (м, 13H), 1,05 (дд, 1H), 1,01-0,89 (м, 12H), 0,84 (д, 3H).

**S3-3-I10-1-2-1**

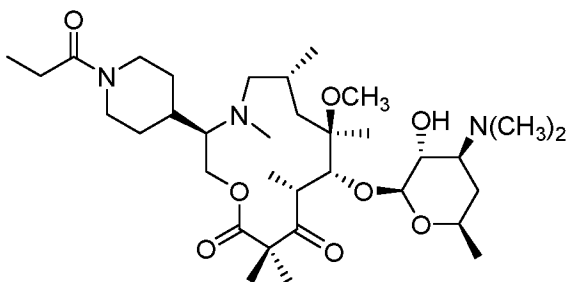
[00567] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-3- (метилсульфонил) пиперидин-4-ил) -1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3- 3-I10-1-2-1) (Соединение 142).** **S3-1-I10-1-2** (20 мг, 0,029 ммоль) растворяли в дихлорметане (0,29 мл). Et_3N (14,7 мг, 0,145 ммоль) и метансульфонилхлорид (3,4 мкл, 0,044 ммоль) добавляли при комнатной температуре. Реакционной смеси давали перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию гасили, добавляя насыщенный $NaHCO_3$ (2 мл), и водный слой трижды экстрагировали дихлорметаном (2 мл). Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали. Материал растворяли в $MeOH$ (1 мл), и реакционную смесь нагревали при $60^\circ C$ в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью ВЭЖХ ($MeCN$ -вода-0,1% HCO_2H) с получением 7,70 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 662.42 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 4,80-4,61 (м, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,41-4,29 (м, 1H), 4,23 (д, 1H), 3,87-3,67 (м, 3H), 3,54-3,34 (м, 4H), 3,22-2,92

(м, 5H), 2,92-2,62 (м, 14H), 2,31-1,97 (м, 3H), 1,97-1,78 (м, 2H), 1,75-1,61 (м, 2H), 1,60-1,42 (м, 6H), 1,42-1,16 (м, 13H), 1,10-0,96 (м, 3H).



S3-4-I6-1-2-1

[00568] **(3S,6R,8R,9R,10R)-3-(((S)-1-ацетилпирролидин-3-ил) -9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3- гидроксид-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азаиклотридекан-11,13-дион (S3 -4-I6-1-2-1) (Соединение 140).** S3-1-I6-1-2 (45 мг, 0,0667 ммоль) растворяли в дихлорметане (1 мл) и добавляли уксусный ангидрид (0,00754 мл, 0,08 ммоль). Через 45 мин реакционную смесь гасили NaHCO_3 (насыщенный, водный раствор) и экстрагировали дихлорметаном (2 раза). Объединенные экстракты упаривали. Неочищенный материал растворяли в метаноле (1 мл), и реакционную смесь нагревали до внешней температуры 45 °С. Через 16 ч реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и упаривали. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ (колонка Atlantis T3, 5-30% MeCN-вода-0,1% HCO_2H) с получением 17,7 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 306.79 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$, 612.40 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,53 (с, 1,4H), 4,46 (дд, 1H), 4,27 (дд, 1H), 4,21-3,97 (м, 1,6H), 3,97-3,75 (м, 1H), 3,75-3,57 (м, 2,5H), 3,56-3,32 (м, 4H), 3,28-3,21 (м, 1H), 3,15 (т, 1H), 2,99-2,84 (м, 3H), 2,79 (с, 7H), 2,63-2,26 (м, 4H), 2,17-2,06 (м, 2H), 2,06-2,01 (м, 3H), 2,01-1,95 (м, 1H), 1,94-1,63 (м, 3H), 1,59-1,44 (м, 4H), 1,37 (с, 3H), 1,35-1,19 (м, 10H), 1,08-0,84 (м, 3H).

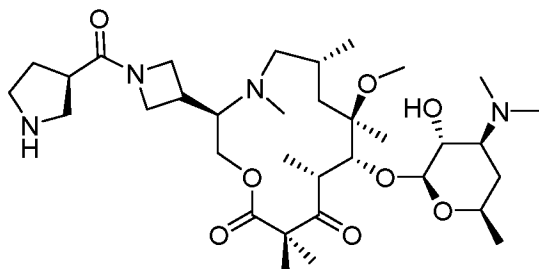


S3-4-I10-1-2-1

[00569] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (диметиламино) -3-гидроксид-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-3- (1-пропионилпиперидин-4-ил) -1-окса-4-азаиклотридекан-11,13-дион (S3-4-I10 -1-2-1) (Соединение 13).**

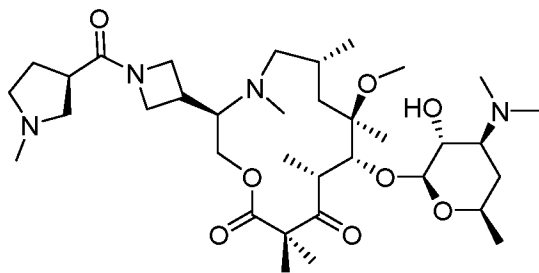
[00570] Получен в соответствии со способами S3-4-I6-1-2-1, с замещением пропионилхлоридом с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 640.42 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,63 (с, 1H), 4,74-

4,53 (м, 2H), 4,47 (д, 1H), 4,39-4,27 (м, 1H), 4,23 (д, 1H), 4,03 (т, 1H), 3,80-3,67 (м, 1H), 3,51-3,42 (м, 2H), 3,42-3,33 (м, 2H), 3,21-3,04 (м, 2H), 3,01 (с, 3H), 2,90-2,72 (м, 9H), 2,72-2,54 (м, 2H), 2,41 (квд, 2H), 2,33-2,08 (м, 2H), 2,08-1,97 (м, 1H), 1,94-1,61 (м, 4H), 1,61-1,43 (м, 5H), 1,43-1,25 (м, 13H), 1,11 (т,), 1,07-0,95 (м, 3H).



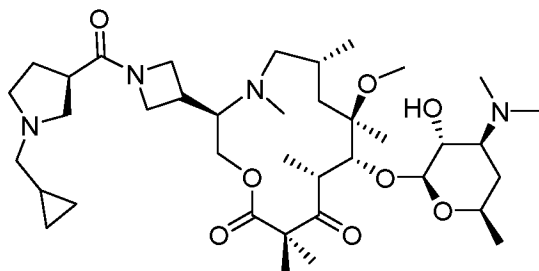
S3-4-I18-1-2-1-1

[00571] (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-(1-((R)-пирролидин-3-карбонил) азетидин-3-ил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-4-I18-1-2-1) (Соединение 22). К раствору S3-1-I18-1-2 (приготовлен в соответствии со способами S3-1-I5-1-2, заменяя I18 в Схеме 1) (125 мг, 0,189 ммоль) и (R)-1-(трет-бутоксикарбонил) пирролидин-3-карбоновой кислоты (40,6 мг, 0,189 ммоль) в дихлорметане (1,88 мл) добавляли N, N-диизопропилэтиламин (0,066 мл, 0,378 ммоль), а затем HATU (71,8 мг, 0,189 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и растворитель и избыток реагента удаляли *в вакууме*. Остаток очищали на 12 г силикагеля (элюирование градиентом 0-10% MeOH-дихлорметан) с получением белого твердого вещества (128 мг, 80%). Его растворяли в дихлорметане (1 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (0,25 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и упаривали. Остаток суспендировали в этилацетате и промывали нас. водн. NaHCO₃ (2 раза). Промытый раствор сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением промежуточного амина (110 мг, 98%). МС (ИЭР+) *m/z*: 253.42 [M+3H]³⁺, 379.55 [M+2H]²⁺, 757.30 [M+H]⁺. Неочищенный амин (30 мг, 0,04 ммоль) растворяли в метаноле (1,5 мл), и реакционную смесь нагревали до внешней температуры 60°C в течение 5 часов. Растворитель удаляли *в вакууме* и остаток очищали с помощью ВЭЖХ (колонка Atlantis T3, 2-40% MeCN-вода-0,1% HCO₂H) с получением 7,35 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) *m/z*: 218.46 [M+3H]³⁺, 327.12 [M+2H]²⁺, 653.25 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,50 (с, 2,5H), 4,49 (д, 1H), 4,46-4,27 (м, 2H), 4,24-4,05 (м, 4H), 4,01 (т, 0,5H), 3,88 (т, 0,5H), 3,72 (дтт, 1H), 3,68-3,53 (м, 1H), 3,53-3,33 (м, 7H), 3,25 (т, 1H), 3,15 (с, 1H), 3,00 (с, 3H), 2,80 (с, 7H), 2,61 (с, 3H), 2,30 (дк, 1H), 2,17-1,96 (м, 3H), 1,76 (с, 1H), 1,58-1,45 (м, 5H), 1,38 (д, 3H), 1,37-1,24 (м, 9H), 0,97 (д, 3H).



S3-4-I18-1-2-1-2

[00572] **(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-(1-((R) -1-метилпирролидин-3-карбонил)азетидин-3-ил) -1-окса-4- азациклотридекан-11,13-дион (S3-4-I18-1-2-1-2) (Соединение 111).** Промежуточный амин из S3-4-I18-1-2-1-1 выше (30 мг, 0,0396 ммоль) растворяли в дихлорметане (1 мл) и добавляли Na(OAc)₃BH (16,7 мг, 0,079 ммоль), а затем формальдегид (37 мас.% водный раствор, 0,0265 мл, 0,396 ммоль). Через 15 мин реакционную смесь гасили насыщенным, 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 часов. Растворитель удаляли *в вакууме* и остаток очищали с помощью ВЭЖХ (колонка Atlantis T3, 2-40% MeCN-вода-0,1% HCO₂H) с получением 15,8 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) *m/z*: 223.12 [M+3H]³⁺, 334.11 [M+2H]²⁺, 667.26 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,51 (с, 2,5H), 4,47 (д, 1H), 4,45-4,24 (м, 2H), 4,11 (дд, 4H), 3,99 (т, 0,5H), 3,86 (т, 0,5H), 3,76-3,66 (м, 2H), 3,52-3,32 (м, 6H), 3,26 (д, 1H), 3,13 (с, 1H), 2,99 (с, 3H), 2,85 (с, 4H), 2,79 (с, 7H), 2,60 (с, 3H), 2,34 (кв, 1H), 2,17-2,05 (м, 1H), 2,01 (ддд, 2H), 1,74 (с, 1H), 1,57-1,45 (м, 5H), 1,37 (д, 3H), 1,35-1,23 (м, 9H), 0,96 (д, 3H).



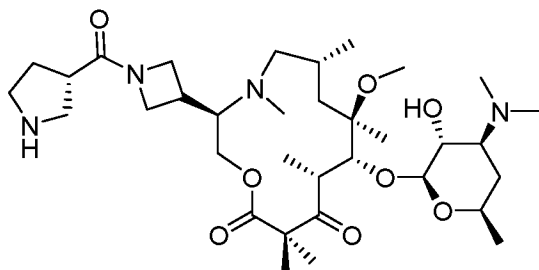
S3-4-I18-1-2-1-3

[00573] **(3R,6R,8R,9R,10R)-3-(1-((R)-1-(циклопропилметил) пирролидин-3-карбонил)азетидин-3-ил)-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 (S3-4-I18-1-2-1-3) (Соединение 145).**

[00574] Получен в соответствии со способами S3-4-I18-1-2-1-2, заменяя циклопропанкарбоксальдегид, с получением 14,25 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) *m/z*: 236.48 [M+3H]³⁺, 354.15 [M+2H]²⁺, 707.28 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,52 (с, 2,5H), 4,48 (д, 2H), 4,41-4,26 (м, 1H), 4,25-4,05 (м, 3,5H), 4,02 (т, 1H), 3,88 (т, 1H), 3,72 (ддт, 1H), 3,58 (т, 2H), 3,51-3,33 (м, 6H), 3,15 (с, 1H),

3,05 (дд, 2H), 3,00 (с, 3H), 2,81 (с, 7H), 2,62 (с, 3H), 2,36 (дк, 1H), 2,19-1,98 (м, 3H), 1,74 (с, 1H), 1,58-1,42 (м, 5H), 1,39 (д, 3H), 1,35 (с, 3H), 1,34-1,29 (м, 6H), 1,12 (дд, 1H), 0,98 (д, 3H), 0,78-0,66 (м, 2H), 0,42 (д, 2H).

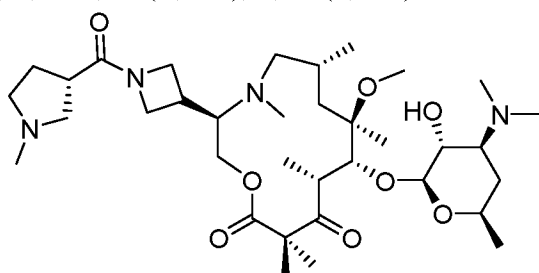
[00575] Следующие ниже примеры были приготовлены в соответствии со способами **S3-4-I18-1-2-1-2**, заменяя соответствующее промежуточное соединение (Таблица 2, **I**) на **I18** в Схеме 1, соответствующую карбоновую кислоту на (*R*)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-карбоновую кислоту и соответствующий альдегид или кетон на формальдегид.



S3-4-I18-1-2-2-1

[00576] (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-(1-((S) -пирролидин-3-карбонил)азетидин-3-ил) -1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-4-I18-1-2-2-1) (Соединение 181).

[00577] Получен в соответствии со способами **S3-4-I18-1-2-1-1** с заменой (*S*)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-карбоновой кислотой с получением 7,26 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) *m/z*: 218.47 [M+3H]³⁺, 327.12 [M+2H]²⁺, 653.28 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,50 (с, 3H), 4,58-4,41 (м, 2H), 4,40-4,26 (м, 1H), 4,18 (д, 3H), 4,10 (т, 1H), 4,02 (т, 0,5H), 3,88 (т, 0,5H), 3,78-3,69 (м, 1H), 3,69-3,55 (м, 1H), 3,52-3,32 (м, 7H), 3,25 (кв, 1H), 3,15 (с, 1H), 3,01 (с, 3H), 2,81 (с, 7H), 2,62 (с, 3H), 2,30 (дк, 1H), 2,15-1,96 (м, 3H), 1,75 (с, 1H), 1,58-1,46 (м, 5H), 1,39 (д, 3H), 1,37-1,28 (м, 9H), 0,99 (д, 3H).

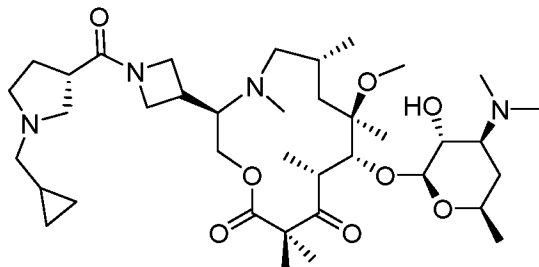


S3-4-I18-1-2-2-2

[00578] (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-(1-((S) -1-метилпирролидин-3-карбонил)азетидин-3-ил) -1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-4-I18-1-2-2-2) (Соединение 168).

[00579] Получено в соответствии со способами **S3-4-I18-1-2-1-2** из **I18**, (*S*)-1- (трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-карбоновой кислоты и формальдегида с получением 15,47

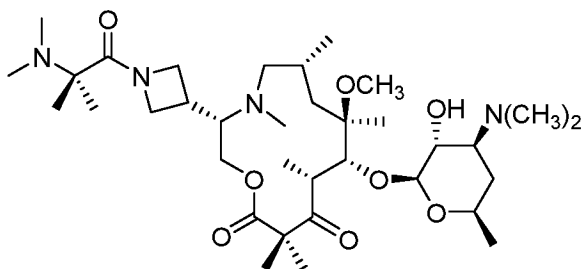
мг указанного в заголовке соединения. в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 223.12 $[M+3H]^+$, 334.10 $[M+2H]^{2+}$, 667.29 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,53 (с, 2,5H), 4,47 (д, 2H), 4,39-4,22 (м, 1,5H), 4,21-4,04 (м, 4H), 4,00 (т, 1H), 3,87 (т, 1H), 3,72 (ддт, 1H), 3,62 (с, 1H), 3,54-3,33 (м, 5H), 3,29-3,19 (м, 2H), 3,12 (с, 1H), 2,99 (с, 3H), 2,84 (с, 3H), 2,80 (с, 7H), 2,58 (с, 3H), 2,35 (т, 1H), 2,21-2,07 (м, 1H), 2,02 (ддд, 2H), 1,78 (с, 1H), 1,60-1,44 (м, 5H), 1,38 (д, 3H), 1,36-1,19 (м, 9H), 0,96 (д, 3H).



S3-4-I18-1-2-2-3

[00580] (3R,6R,8R,9R,10R)-3-(1-((S)-1-(циклопропилметил) пирролидин-3-карбонил)азетидин-3-ил)-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 (S3-4-I18-1-2-2-3) (Соединение 126).

[00581] Получено в соответствии со способами S3-4-I18-1-2-1-2 из I18, (S)-1- (трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-карбоновой кислоты и циклопропанкарбоксальдегида с получением 20,2 мг указанного в заголовке соединения. в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 236.48 $[M+3H]^+$, 354.15 $[M+2H]^{2+}$, 707.28 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,51 (с, 2,5H), 4,46 (дд, 2H), 4,31 (кв, 1H), 4,16 (д, 3H), 4,08 (т, 0,5H), 4,00 (т, 0,5H), 3,86 (т, 0,5H), 3,77-3,51 (м, 3H), 3,45 (ддд, 4H), 3,41-3,31 (м, 2H), 3,13 (с, 1H), 3,03 (д, 2H), 2,98 (с, 3H), 2,79 (с, 7H), 2,60 (с, 3H), 2,34 (дк, 1H), 2,20-2,05 (м, 1H), 2,00 (ддд, 2H), 1,73 (с, 1H), 1,56-1,44 (м, 5H), 1,36 (д, 3H), 1,35-1,25 (м, 9H), 1,11 (ддт, 1H), 1,00-0,90 (м, 3H), 0,73-0,66 (м, 2H), 0,40 (т, 2H).

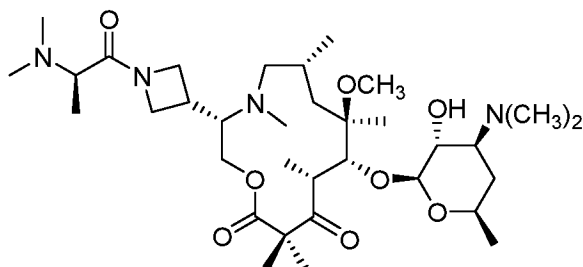


S3-4-I19-1-2-1

[00582] (3S,6R,8R,9R,10R)-3-(1-(2-(диметиламино) -2-метилпропаноил)азетидин-3-ил)-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 (S3-4-I19-1-2-1).

[00583] Получено в соответствии со способами S3-4-I18-1-2-1-2 из I19, α -(Вос-амино) изомасляной кислоты и формальдегида с получением 14,3 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 669.40 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц,

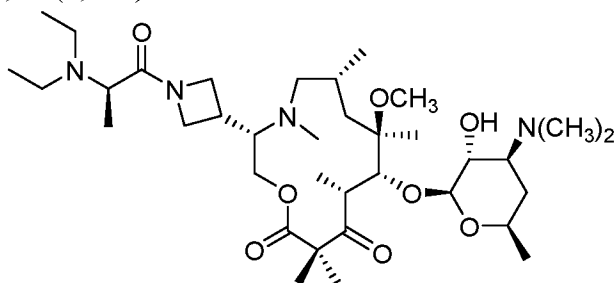
Метанол-d4) δ 8,45 (с, 3H), 4,76-4,64 (м, 1H), 4,58 (т, 1H), 4,50-4,38 (м, 2H), 4,36-4,04 (м, 3H), 4,04-3,91 (м, 1H), 3,78-3,67 (м, 1H), 3,58-3,33 (м, 3H), 3,26-3,09 (м, 1H), 2,97 (с, 3H), 2,86-2,56 (м, 11H), 2,43 (с, 6H), 2,16-1,94 (м, 2H), 1,85-1,63 (м, 1H), 1,63-1,46 (м, 5H), 1,44-1,25 (м, 18H), 1,02 (д, 3H).



S3-4-I19-1-2-2

[00584] (3S,6R,8R,9R,10R)-3-(1-(диметил-D-аланил) азетидин-3-ил)-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 (S3-4-I19-1-2-2) (Соединение 52).

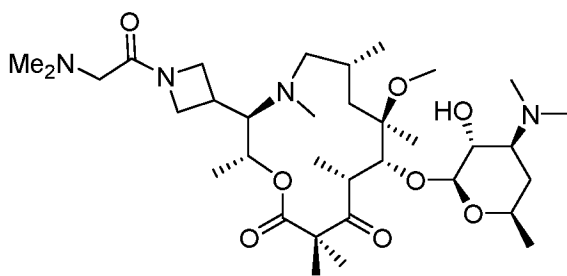
[00585] Получен в соответствии со способами S3-4-I18-1-2-1-2 из I19, D-аланина и формальдегида с получением 14,2 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 655.37 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,46 (с, 3H), 4,51-4,39 (м, 2H), 4,39-4,28 (м, 1H), 4,28-4,18 (м, 2H), 4,18-4,04 (м, 2H), 4,04-3,94 (м, 1H), 3,80-3,66 (м, 2H), 3,66-3,57 (м, 1H), 3,57-3,33 (м, 3H), 3,26-3,07 (м, 1H), 2,93 (с, 3H), 2,87-2,77 (м, 7H), 2,75-2,36 (м, 10H), 2,09-1,91 (м, 2H), 1,91-1,71 (м, 1H), 1,60-1,41 (м, 5H), 1,41-1,23 (м, 15H), 0,99 (д, 3H).



S3-4-I19-1-2-3

[00586] (3S,6R,8R,9R,10R)-3-(1-(диэтил-D-аланил) азетидин-3-ил)-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 (S3-4-I19-1-2-3) (Соединение 74).

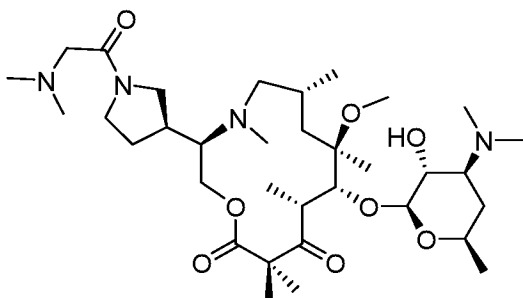
[00587] Получен в соответствии со способами S3-4-I18-1-2-1-2 из I19, D-аланина и ацетальдегида с получением 16,5 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 683.40 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,47 (с, 3H), 4,54-4,36 (м, 3H), 4,32 (д, 1H), 4,28-4,16 (м, 2H), 4,16-4,05 (м, 2H), 4,05-3,84 (м, 2H), 3,79-3,66 (м, 1H), 3,62-3,50 (м, 1H), 3,50-3,33 (м, 2H), 3,21-2,85 (м, 8H), 2,82 (с, 6H), 2,71-2,34 (м, 4H), 2,08-2,00 (м, 1H), 1,98-1,76 (м, 2H), 1,60-1,42 (м, 5H), 1,42-1,27 (м, 16H), 1,23 (кв, 6H), 0,98 (д, 3H).



S3-5-I25-1-2-1

[00588] **(2R,3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -3-(1-(диметилглицил)азетидин-3-ил) -8-метокси-2,4,6,8,10,12,12-гептаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-5-I25-1-2-1) (Соединение 120).**

[00589] Получен в соответствии со способами S3-4-I18-1-2-1-2 из I25 и N, N-диметилглицина с получением 14,9 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 219.1 $[M+3H]^3+$, 328.1 $[M+2H]^2+$, 655.3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,48 (с, 2H), 4,98 (с, 1H), 4,51 (д, 1H), 4,39-4,22 (м, 1H), 4,22-4,00 (м, 3H), 4,00-3,82 (м, 1H), 3,70 (дтт, 1H), 3,65-3,51 (м, 3H), 3,47 (дд, 1H), 3,39 (ддд, 1H), 2,92 (с, 3H), 2,82 (с, 6H), 2,67 (с, 7H), 2,54-2,11 (м, 3H), 2,01 (ддд, 1H), 1,74 (с, 2H), 1,61 (с, 3H), 1,57-1,45 (м, 2H), 1,36 (с, 4H), 1,30 (дд, Гц, 4H), 1,29-1,09 (м, 8H), 1,09-0,86 (м, 3H).

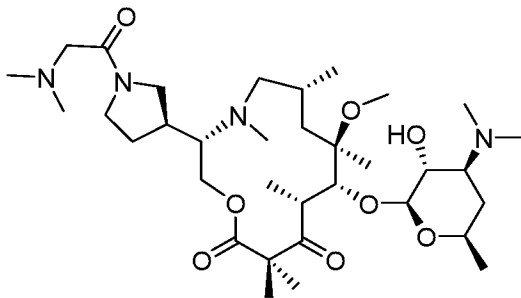


S3-5-I5-1-2-1

[00590] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (Диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-((S)-1- (диметилглицил)пирролидин-3-ил) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13- дион (S3-5-I5-1-2-1) (Соединение 100).** S3-1-I5-1-2 (47 мг, 0,0697 ммоль) растворяли в дихлорметане (1 мл) и добавляли хлорацетилхлорид (0,0061 мл, 0,0766 ммол). Через 15 мин добавляли диметиламин (2 М раствор в тетрагидрофуране, 0,348 мл, 697 ммоль). Через 15 мин реакционную смесь нагревали до 70 °С. Через 4 ч реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, промывали водой (1 раз) и упаривали. Неочищенный материал растворяли в метаноле (1 мл), и реакционную смесь нагревали до внешней температуры 60 °С. Через 5 ч реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и упаривали. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ (колонка Atlantis T3, 5-40% MeCN-вода-0,1% HCO₂H) с получением 12,8 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 219.27 $[M+3H]^3+$, 328.28 $[M+2H]^2+$, 655.50 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,42 (с, 1H), 4,48 (дд, 1H), 4,38

(с, 1H), 4,24 (с, 1H), 4,18-3,95 (м, 3H), 3,88-3,61 (м, 4H), 3,58-3,32 (м, 5H), 3,28-3,10 (м, 2H), 3,01 (с, 3H), 2,90 (д, 7H), 2,84 (с, 7H), 2,77-2,56 (м, 2H), 2,50-2,25 (м, 1H), 2,10-1,99 (м, 2H), 1,99-1,83 (м, 1H), 1,76 (с, 1H), 1,57 (д, 3H), 1,54 (д, 2H), 1,39 (д, 6H), 1,33 (дд, 7H), 1,03 (д, 3H).

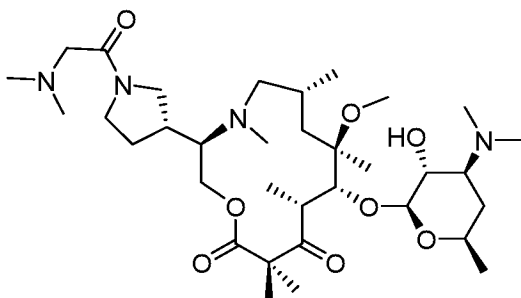
[00591] Следующие примеры были получены в соответствии со способами **S3-5-I5-1-2-1**, с заменой **I5** на соответствующий промежуточный продукт (Таблица 2, **I**) в Схеме 1 и соответствующим амином для диметиламина:



S3-5-I6-1-2-1

[00592] **(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-((*S*)-1- (диметилглицил) пирролидин-3-ил) - 8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-5-I6-1-2-1) (Соединение 67).**

[00593] Получен в соответствии со способами **S3-5-I5-1-2-1** из **I6** и диметиламина с получением 8,88 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) *m/z*: 219.29 [M+3H]³⁺, 328.30 [M+2H]²⁺, 655.41 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,44 (с, 2H), 4,46 (дд, 1H), 4,34-4,23 (м, 1H), 4,23-4,04 (м, 2H), 3,95 (кв, 2,5H), 3,78-3,59 (м, 2,5H), 3,52-3,33 (м, 5H), 3,23 (т, 1H), 3,10-2,91 (м, 4H), 2,85 (с, 4H), 2,83 (д, 9H), 2,23-2,07 (м, 1,5H), 2,07-1,99 (м, 1,5H), 1,85 (тд, 1H), 1,79-1,65 (м, 1H), 1,58-1,47 (м, 4H), 1,43-1,28 (м, 12H), 1,03 (с, 3H).

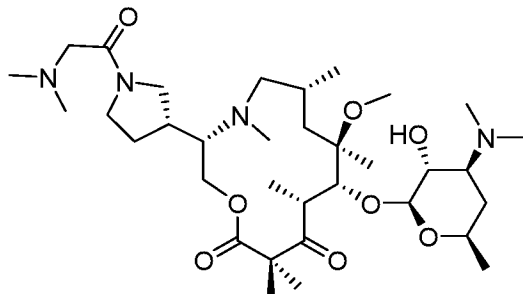


S3-5-I7-1-2-1

(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-((*R*)-1-(диметилглицил)пирролидин-3-ил) - 8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-5-I7-1-2-1) (Соединение 148)

[00594] Получен в соответствии со способами **S3-5-I5-1-2-1** из **I7** и диметиламином с получением 17,27 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС

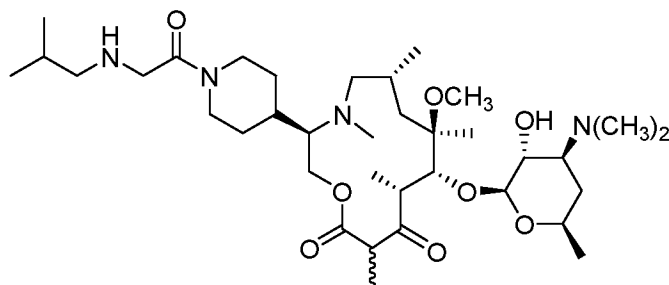
(ИЭР+) m/z : 219.30 $[M+3H]^3+$, 328.31 $[M+2H]^2+$, 655.43 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,48 (с, 2H), 4,48 (д, 1H), 4,34 (с, 1H), 4,24-4,10 (м, 1H), 4,07-3,92 (м, 2H), 3,81-3,69 (м, 2H), 3,65 (т, 1H), 3,60-3,33 (м, 5H), 3,26 (т, 1H), 2,99 (с, 4H), 2,88 (с, 3H), 2,86 (с, 3H), 2,83 (с, 7H), 2,68 (д, 4H), 2,22-1,99 (м, 3H), 1,95-1,67 (м, 2H), 1,60-1,48 (м, 4H), 1,39 (с, 3H), 1,36 (с, 3H), 1,33 (дд, 7H), 1,00 (с, 3H).



S3-5-I8-1-2-1

[00595] (3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (Диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -3- ((R)-1-(диметилглицил)пирролидин-3-ил) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13- дион (S3-5-I8-1-2-1) (Соединение 169).

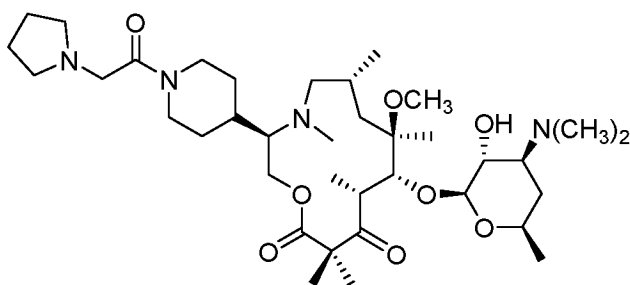
[00596] Получен в соответствии со способами S3-5-I5-1-2-1 из I8 и диметиламино с получением 12,17 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 219.30 $[M+3H]^3+$, 328.39 $[M+2H]^2+$, 655.44 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,47 (с, 1,7H), 4,46 (д, 1H), 4,21 (д, 2H), 4,12-3,92 (м, 3H), 3,86-3,58 (м, 4H), 3,52-3,32 (м, 5H), 3,25-3,09 (м, 2H), 3,09-2,94 (м, 4H), 2,87 (с, 4H), 2,85 (с, 4H), 2,83 (с, 7H), 2,04 (ддд, 2H), 1,51 (д, 5H), 1,38 (д, 5H), 1,33 (т, 8H), 1,11-0,95 (м, 3H).



S3-5-I10-1-1-1

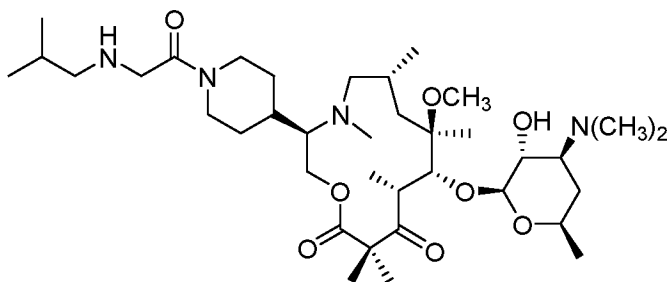
[00597] (3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -3-(1-(изобутилглицил)пиперидин-4-ил) -8-метокси-4,6,8,10,12-пентаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-5- I10-1-1-1) (Соединение 107).

[00598] Получен в соответствии со способами S3-5-I5-1-2-1 из S3-1-I10-1-1 и изобутиламино с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 683.46 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,54 (с, 2H), 4,59-4,35 (м, 4H), 4,06-3,86 (м, 3H), 3,86-3,64 (м, 3H), 3,49-3,38 (м, 2H), 3,38-3,33 (м, 1H), 3,22-2,85 (м, 6H), 2,85-2,65 (м, 12H), 2,09-1,96 (м, 3H), 1,95-1,71 (м, 3H), 1,50 (кв, 2H), 1,43-1,12 (м, 15H), 1,08-0,97 (м, 10H), 0,98-0,82 (м, 4H).

**S3-5-I10-1-2-1**

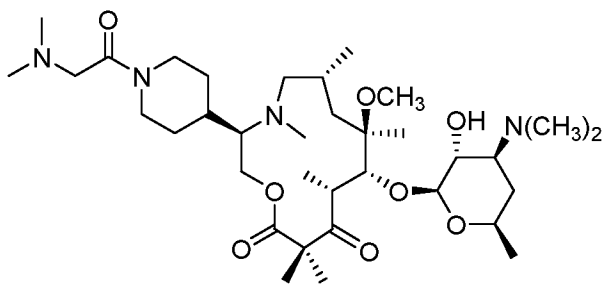
[00599] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-3-(1-(2-(пирролидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил) -1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-5-I10-1-2-1) (Соединение 9).**

[00600] Получен в соответствии со способами **S3-5-I5-1-2-1** из **I10** и пирролидином с получением 15,9 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 695.46 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 4,64-4,50 (м, 2H), 4,47 (д, 1H), 4,38-4,12 (м, 4H), 3,83-3,66 (м, 2H), 3,56-3,42 (м, 2H), 3,43-3,33 (м, 5H), 3,22-3,04 (м, 2H), 3,04-2,91 (м, 4H), 2,88-2,58 (м, 11H), 2,14-1,97 (м, 6H), 1,94-1,84 (м, 1H), 1,84-1,65 (м, 2H), 1,62-1,45 (м, 6H), 1,44-1,21 (м, 14H), 1,09-0,89 (м, 3H).

**S3-5-I10-1-2-2**

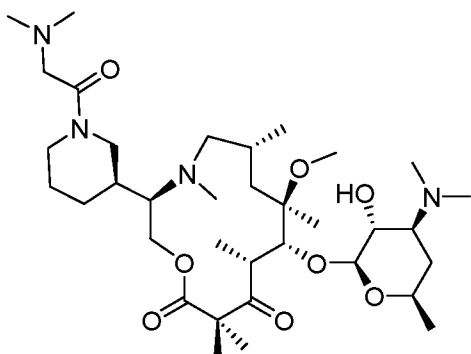
[00601] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -3-(1-(изобутилглицил)пиперидин-4-ил) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3- 5-I10-1-2-2) (Соединение 66).**

[00602] Получен в соответствии со способами **S3-5-I5-1-2-1** из **I10** и изобутиламинпирролидином с получением 13,0 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 697.46 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 4,64-4,50 (м, 1H), 4,48 (д, 1H), 4,32-4,06 (м, 2H), 4,07-3,86 (м, 2H), 3,86-3,63 (м, 2H), 3,62-3,48 (м, 1H), 3,45 (дд, 1H), 3,19-3,03 (м, 1H), 2,95 (с, 3H), 2,87-2,32 (м, 13H), 2,11-1,96 (м, 3H), 1,95-1,69 (м, 4H), 1,60-1,41 (м, 5H), 1,41-1,11 (м, 16H), 1,04 (д, 6H), 0,98-0,69 (м, 5H).

**S3-5-I10-1-2-3**

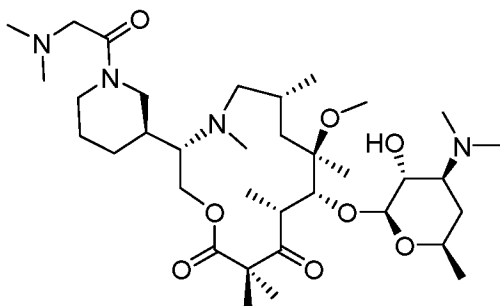
[00603] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -3-(1-(диметилглицил)пиперидин-4-ил) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3- 5-I10-1-2-3) (Соединение 85).**

[00604] Получен в соответствии со способами **S3-5-I5-1-2-1** из **I10** и диметиламина с получением 15,5 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 669.47 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,57 (шир. с, 2H), 4,58-4,42 (м, 3H), 4,39-4,13 (м, 2H), 4,08-3,87 (м, 2H), 3,88-3,68 (м, 2H), 3,55-3,42 (м, 2H), 3,41-3,34 (м, 1H), 3,25-3,06 (м, 2H), 3,05-2,92 (м, 4H), 2,90-2,58 (м, 17H), 2,37-2,09 (шир. М, 1H), 2,08-1,99 (м, 1H), 1,89 (шир. д, 1H), 1,85-1,60 (м, 3H), 1,60-1,44 (м, 6H), 1,43-1,22 (м, 14H), 1,01 (шир. с, 3H).

**S3-5-I12-1-2-1**

[00605] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -3-((S)-1-(диметилглицил)пиперидин-3-ил) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13- дион (S3-5-I12-1-2-1) (Соединение 96).**

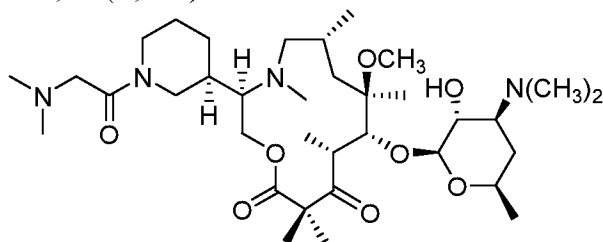
[00606] Получен в соответствии со способами **S3-5-I5-1-2-1** из **I12** и диметиламином с получением 17,36 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 223.93 $[M+3H]^3+$, 335.35 $[M+2H]^2+$, 669.42 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,49 (с, 1,7H), 4,47 (д, 2H), 4,40-4,25 (м, 1H), 4,21 (д, 1H), 4,15-4,02 (м, 2H), 3,80-3,67 (м, 2H), 3,56-3,33 (м, 4H), 3,20-2,87 (м, 8H), 2,83 (д, 12H), 2,77-2,57 (м, 3H), 2,24-2,12 (м, 1H), 2,04 (ддд, 2H), 1,98-1,85 (м, 2H), 1,78-1,60 (м, 3H), 1,59-1,51 (м, 4H), 1,43-1,26 (м, 12H), 1,11-0,87 (м, 3H).



S3-5-I13-1-2-1

[00607] (3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -3-((S)-1-(диметилглицил)пиперидин-3-ил) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-5-I13-1-2-1) (Соединение 34).

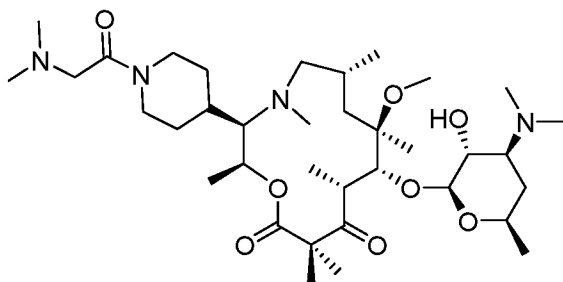
[00608] Получен в соответствии со способами S3-5-I5-1-2-1 из I13 и диметиламином с получением 11,74 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 224.01 $[M+3H]^3+$, 335.36 $[M+2H]^2+$, 669.45 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,47 (с, 1H), 4,54 (д, 1H), 4,46 (дд, 1H), 4,33 (дд, 1H), 4,13 (кв, 3H), 3,98-3,78 (м, 1H), 3,73 (кв, 2H), 3,51-3,34 (м, 3H), 3,23-2,91 (м, 7H), 2,86 (с, 5H), 2,82 (с, 7H), 2,80 (с, 3H), 2,75-2,57 (м, 2H), 2,08-1,92 (м, 2H), 1,88-1,74 (м, 2H), 1,57-1,48 (м, 5H), 1,43-1,36 (м, 6H), 1,33 (д, 8H), 1,12-0,96 (м, 3H).



S3-5-I14-2-2-1

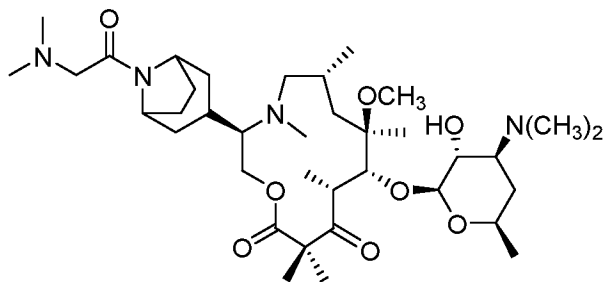
[00609] (3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -3-((R)-1-(диметилглицил)пиперидин-3-ил) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-5-I14-2-2-1) (Соединение 191).

[00610] Получен в соответствии со способами S3-5-I5-1-2-1 from I14 и диметиламином с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 697.45 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 4,69-4,55 (м, 1H), 4,49 (дд, 2H), 4,37-3,80 (м, 5H), 3,73 (тдд, 2H), 3,58-3,34 (м, 3H), 3,26-2,88 (м, 6H), 2,88-2,72 (м, 12H), 2,72-2,35 (м, 4H), 2,27 (д, 1H), 2,10-1,71 (м, 6H), 1,67-1,42 (м, 6H), 1,42-1,13 (м, 13H), 1,12-0,79 (м, 3H).

**S3-5-I16-1-2-1**

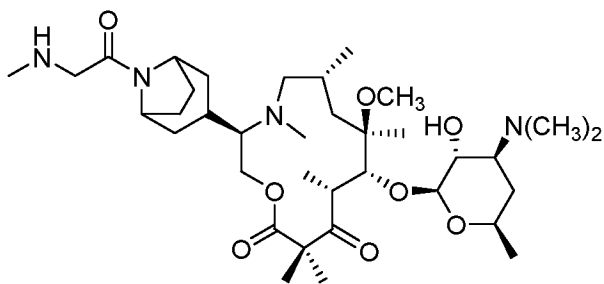
[00611] **(2S,3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(1-(диметилглицил)пиперидин-4-ил)-8-метокси-2,4,6,8,10,12,12-гептаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-5-I16-1-2-1) (Соединение 159).**

[00612] Получен в соответствии со способами **S3-5-I5-1-2-1** из **II6** и диметиламином с получением 4,55 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 228.69 $[M+3H]^3+$, 342.38 $[M+2H]^2+$, 683.36 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,51 (с, 2,6H), 5,16 (с, 1H), 4,62-4,47 (м, 2H), 4,29 (д, 1H), 4,02-3,70 (м, 4H), 3,55-3,33 (м, 4H), 3,19 (с, 3H), 3,15-3,06 (м, 1H), 2,81 (с, 6H), 2,78-2,65 (м, 8H), 2,60 (с, 3H), 2,20-2,07 (м, 1H), 2,07-1,88 (м, 4H), 1,78 (д, 1H), 1,60-1,48 (м, 4H), 1,37 (с, 4H), 1,33 (д, 6H), 1,29 (д, 7H), 0,96 (д, 3H).

**S3-5-I17-2-2-1**

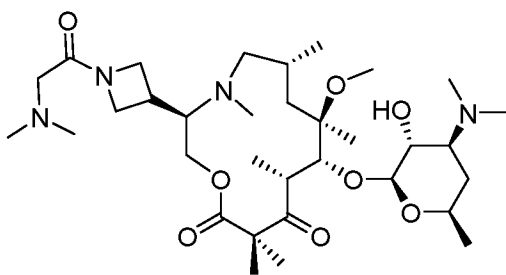
[00613] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(8-(диметилглицил)-8-азабицикло [3.2.1] октан-3-ил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-5-I17-2-2-1) (Соединение 6).**

[00614] Получен в соответствии со способами **S3-5-I5-1-2-1** из **II7** и диметиламином с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 695.32 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 4,61 (д, 1H), 4,48 (дд, 1H), 4,35 (д, 1H), 4,29-3,90 (м, 3H), 3,83-3,50 (м, 3H), 3,51-3,34 (м, 3H), 3,21 (д, 1H), 2,91 (д, 3H), 2,72 (д, 7H), 2,54-2,14 (м, 10H), 2,14-1,68 (м, 9H), 1,67-1,40 (м, 7H), 1,40-1,08 (м, 13H), 1,08-0,76 (м, 4H).

**S3-5-I17-2-2-2**

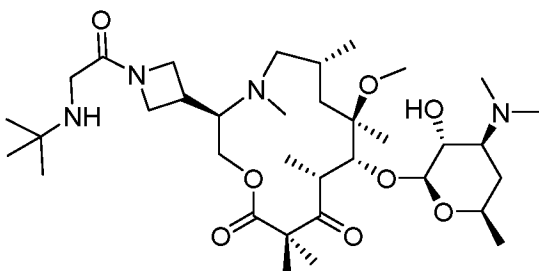
[00615] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-3-(8-(метилглицил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил) -1-окса-4-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)дион (S3-5-I17-2-2-2) (Соединение 44).**

[00616] Получен в соответствии со способами **S3-5-I5-1-2-1** из **I17** и метиламином с получением указанного в заголовке соединения в виде соли формиата. МС (ИЭР+) m/z : 681.45 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 4,62 (с, 1H), 4,49 (дд, 1H), 4,38-3,80 (м, 5H), 3,79-3,62 (м, 2H), 3,56 (с, 1H), 3,44 (ддд, 1H), 3,38-3,11 (м, 1H), 3,06 (д, 1H), 2,92 (д, 3H), 2,85-2,63 (м, 10H), 2,54 (с, 1H), 2,52-2,19 (м, 4H), 2,18-1,66 (м, 10H), 1,64-1,41 (м, 7H), 1,40-1,11 (м, 13H), 0,90 (кв, 3H).

**S3-5-I18-1-2-1**

[00617] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -3-(1-(диметилглицил)азетидин-3-ил) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)дион (S3- 5-I18-1-2-1) (Соединение 28).**

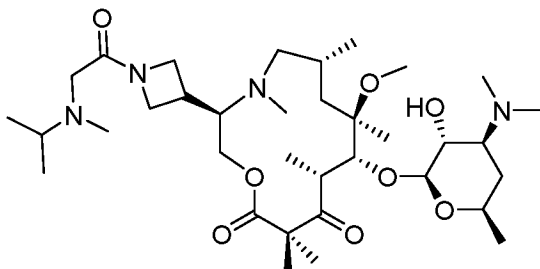
[00618] Получен в соответствии со способами **S3-5-I5-1-2-1** из **I18** и диметиламином с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 641.41 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d) δ 8,08 (с, 1H), 4,57-4,49 (м, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,42-4,14 (м, 4H), 4,07 (д, 2H), 3,76 (ддд, 1H), 3,53-3,33 (м, 3H), 3,30-3,25 (м, 1H), 3,22-3,13 (м, 1H), 3,10 (с, 3H), 2,96 (д, 6H), 2,93-2,76 (м, 10H), 2,36-2,24 (м, 1H), 2,11-1,98 (м, 5H), 1,85 (д, 1H), 1,54 (кв, 4H), 1,45-1,40 (м, 7H), 1,35 (дд, 6H), 1,09 (д, 3H).



S3-5-I18-1-2-2

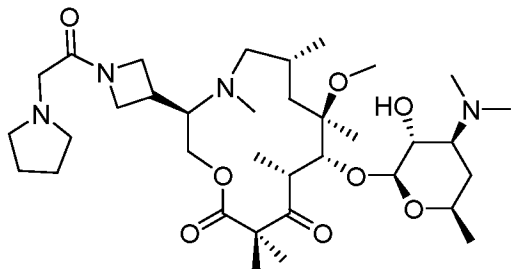
[00619] **(3R,6R,8R,9R,10R)-3-(1-(трет-бутилглицил) азетидин-3-ил)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-5-I18-1-2-2) (Соединение 41).**

[00620] Получен в соответствии со способами **S3-5-I5-1-2-1** из **I18** и *трет*-бутиламином с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 669.49 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*) δ 8,49 (с, 3H), 4,48 (д, 1H), 4,46-4,39 (м, 1H), 4,37-4,02 (м, 5H), 3,93 (с, 1H), 3,72 (д, 3H), 3,55-3,43 (м, 2H), 3,43-3,34 (м, 1H), 3,25-3,11 (м, 1H), 2,99 (с, 3H), 2,91-2,82 (м, 1H), 2,80 (с, 6H), 2,67-2,52 (м, 3H), 2,13-1,94 (м, 2H), 1,88-1,69 (м, 1H), 1,54 (с, 5H), 1,43-1,21 (м, 22H), 0,97 (д, 3H).

**S3-5-I18-1-2-3**

[00621] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(1-(N-изопропил-N-метилглицил) азетидин-3-ил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-5-I18-1-2-3) (Соединение 194).**

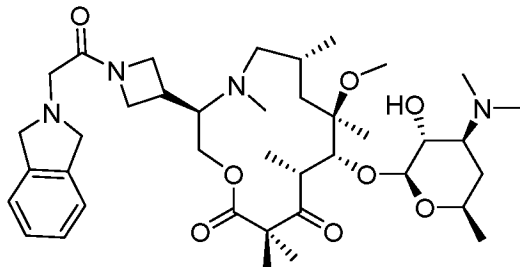
[00622] Получен в соответствии со способами **S3-5-I5-1-2-1** br **I18** и N-метилпропан-2-амином с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 669.52 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*) δ 8,49 (с, 2H), 4,68-4,41 (м, 2H), 4,41-3,89 (м, 5H), 3,81-3,56 (м, 4H), 3,55-3,34 (м, 4H), 3,27-3,12 (м, 1H), 3,10-2,94 (м, 3H), 2,92-2,75 (м, 7H), 2,73-2,42 (м, 5H), 2,19-1,93 (м, 2H), 1,83-1,65 (м, 1H), 1,63-1,43 (м, 5H), 1,43-1,10 (м, 20H), 1,05-0,84 (м, 3H).

**S3-5-I18-1-2-4**

[00623] **(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-(1-(2-(пирролидин-1-ил)ацетил)азетидин-3-ил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-5-I18-1-2-4) (Соединение 138).**

[00624] Получен в соответствии со способами **S3-5-I5-1-2-1** из **I18** и пирролидином

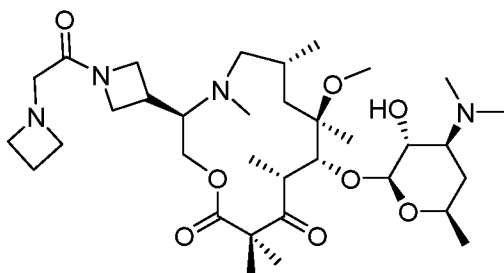
с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z 667.53 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,47 (с, 3H), 4,65-4,37 (м, 2H), 4,36-4,03 (м, 5H), 3,99-3,81 (м, 3H), 3,79-3,63 (м, 2H), 3,53-3,34 (м, 3H), 3,28-3,11 (м, 5H), 3,01 (с, 4H), 2,93-2,75 (м, 8H), 2,75-2,39 (м, 3H), 2,22-1,93 (м, 6H), 1,84-1,64 (м, 1H), 1,63-1,42 (м, 5H), 1,42-1,20 (м, 12H), 1,09-0,84 (м, 3H).



S3-5-I18-1-2-5

[00625] (3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(1-(2-(изоиндолин-2-ил)ацетил) азетидин-3-ил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-5-I18-1-2-5) (Соединение 10).

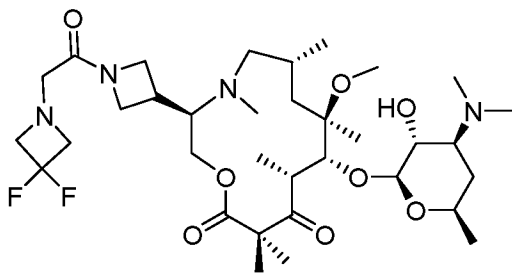
[00626] Получен в соответствии со способами S3-5-I5-1-2-1 из I18 и изоиндолином с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 715.42 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,43 (с, 2H), 7,33-7,15 (м, 4H), 4,79-4,63 (м, 1H), 4,60-4,33 (м, 3H), 4,32-4,04 (м, 7H), 4,02-3,79 (м, 1H), 3,79-3,68 (м, 1H), 3,57 (с, 2H), 3,51-3,34 (м, 3H), 3,28-3,19 (м, 1H), 3,04 (с, 3H), 3,02-2,91 (м, 1H), 2,81 (с, 6H), 2,78-2,66 (м, 2H), 2,36-2,10 (м, 1H), 2,03 (ддд, 1H), 1,80-1,57 (м, 2H), 1,53 (д, 4H), 1,47-1,20 (м, 14H), 1,03 (т, 3H).



S3-5-I18-1-2-6

[00627] (3R,6R,8R,9R,10R)-3-(1-(2-(азетидин-1-ил)ацетил) азетидин-3-ил)-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 (S3-5-I18-1-2-6) (Соединение 84).

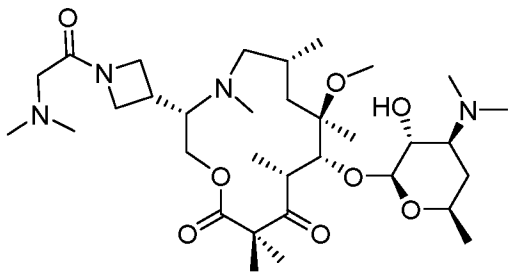
[00628] Получен в соответствии со способами S3-5-I5-1-2-1 из I18 и азетидином с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 653.44 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,36 (с, 3H), 4,80-4,68 (м, 1H), 4,52-4,38 (м, 1H), 4,39-4,07 (м, 8H), 4,07-3,99 (м, 2H), 3,81-3,67 (м, 1H), 3,52-3,34 (м, 3H), 3,06 (д, 3H), 3,00 (м, 4H), 2,90-2,80 (м, 10H), 2,80-2,70 (м, 2H), 2,51 (п, 1H), 2,28-2,12 (м, 1H), 2,04 (ддд, 1H), 1,81-1,64 (м, 1H), 1,64-1,47 (м, 5H), 1,47-1,21 (м, 12H), 1,10-0,92 (м, 3H).



S3-5-I18-1-2-7

[00629] **(3R,6R,8R,9R,10R)-3-(1-(2-(3,3-дифторацетидин-1-ил)ацетил)азетидин-3-ил)-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 (S3-5-I18-1-2-7) (соединение 154).**

[00630] Получен в соответствии со способами S3-5-I5-1-2-1 из I18 и 2,2-дифторацетидином с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 689.42 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,44 (с, 2H), 4,79-4,59 (м, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,39-3,98 (м, 5H), 3,98-3,81 (м, 1H), 3,52-3,36 (м, 3H), 3,36-3,27 (м, 8H), 3,27-3,15 (м, 1H), 3,11-2,91 (м, 4H), 2,82 (с, 6H), 2,75 (с, 3H), 2,28-2,08 (м, 1H), 2,08-1,98 (м, 1H), 1,81-1,59 (м, 2H), 1,59-1,45 (м, 4H), 1,45-1,19 (м, 13H), 1,03 (д, 3H).

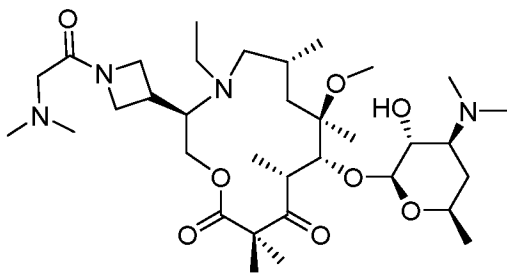


S3-5-I19-1-2-1

[00631] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(1-(диметилглицил)азетидин-3-ил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-5-I19-1-2-1) (Соединение 184).**

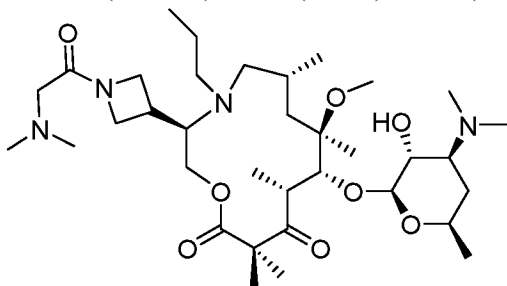
[00632] Получен в соответствии со способами S3-5-I5-1-2-1 из I19 и диметиламином с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 641.38 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d) δ 8,22 (с, 2H), 4,47 (т, 0,5H), 4,45-4,40 (м, 1H), 4,38-4,27 (м, 2,5 H), 4,24-4,04 (м, 3H), 3,97 (д, 2H), 3,72 (ддд, 1H), 3,50-3,31 (м, 4H), 3,03 (д, 3H), 3,00 (д, 4H), 2,90 (с, 6H), 2,89-2,83 (м, 1H), 2,82 (с, 6H), 2,26-2,12 (м, 1H), 2,04 (дт, 1H), 2,02 (с, 3H), 1,74 (д, 1H), 1,60-1,44 (м, 5H), 1,39 (д, 6H), 1,32 (т, 6H), 1,10-1,01 (м, 3H).

[00633] Следующие ниже примеры были приготовлены в соответствии со способами S3-5-I5-1-2-1, заменяя I5 в Схеме 1 соответствующим промежуточным продуктом (Таблица 2), а формальдегид в Схеме 1 соответствующим альдегидом с получением S1-3-I-R₅ и диметиламин в Схеме 3 соответствующим амином :

**S3-5-I18-2-2-1**

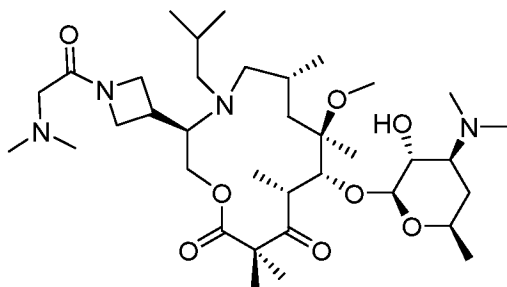
[00634] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(1-(диметилглицил)азетидин-3-ил) -4-этил-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-5-I18-2-2-1) (Соединение 38).**

[00635] Получен в соответствии со способами **S3-5-I5-1-2-1** из **S1-3-I18-2** и диметиламином с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 655.38 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d) δ 8,44 (с, 2H), 4,47 (д, 1H), 4,31 (дт, 1H), 4,22-3,92 (м, 5H), 3,87-3,59 (м, 5H), 3,52-3,34 (м, 3H), 3,16-2,98 (м, 1H), 2,96-2,77 (м, 11H), 2,77-2,66 (м, 7H), 2,25 (с, 2H), 2,02 (ддд, 1H), 1,77 (с, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,52 (кв, 1H), 1,39-1,24 (м, 13H), 1,13 (т, 4H), 0,89 (дд, 3H).

**S3-5-I18-3-2-1**

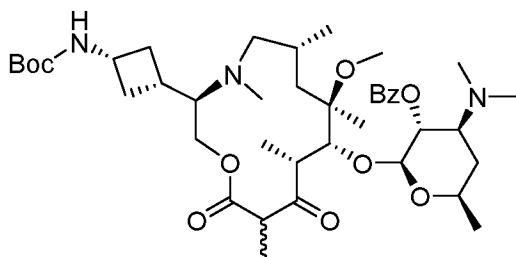
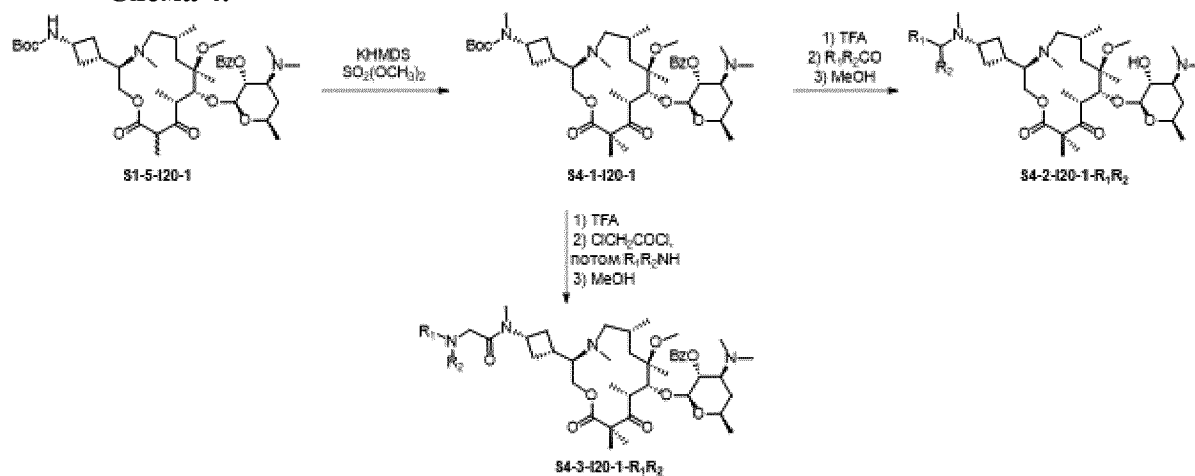
[00636] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(1-(диметилглицил)азетидин-3-ил) -8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-4-пропил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-5-I18-3-2-1) (Соединение 68).**

[00637] Получен в соответствии со способами **S3-5-I5-1-2-1** из **S1-3-I18-3** и диметиламином с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 669.38 $[M+H]^+$, формиатная соль, 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d) δ 8,52 (с, 2H), 4,46 (д, 1H), 4,30 (дт, 1H), 4,06 (кв.д, 6H), 3,85-3,66 (м, 3H), 3,60-3,34 (м, 5H), 2,98 (д, 1H), 2,80 (д, 10H), 2,71-2,58 (м, 8H), 2,28 (д, 2H), 2,07-1,82 (м, 1H), 1,72 (с, 1H), 1,60 (д, 3H), 1,57-1,47 (м, 3H), 1,38-1,22 (м, 12H), 1,08 (д, 1H), 0,96-0,88 (м, 3H), 0,86 (дд, 3H).

**S3-5-I18-4-2-1**

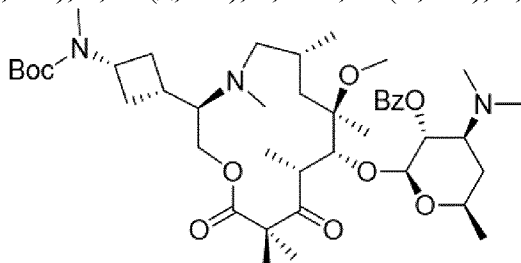
[00638] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(1-(диметилглицил)азетидин-3-ил)-4-изобутил-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S3-5-I18-4-2-1) (Соединение 27).**

[00639] Получен в соответствии со **S3-5-I5-1-2-1** из **S1-3-I18-4** и диметиламино с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 683.36 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d) δ 8,48 (с, 3H), 4,56-4,43 (м, 1H), 4,38-4,17 (м, 1H), 4,16-3,89 (м, 5H), 3,84-3,61 (м, 3H), 3,52-3,34 (м, 4H), 3,06-2,91 (м, 1H), 2,82-2,76 (м, 9H), 2,65-2,49 (м, 6H), 2,40-2,23 (м, 2H), 2,17-1,97 (м, 2H), 1,89-1,83 (м, 1H), 1,80-1,64 (м, 3H), 1,63-1,48 (м, 3H), 1,38-1,21 (м, 15H), 1,13-1,01 (м, 1H), 0,94 (дд, 6H), 0,84 (дд, 3H).

Схема 4.**S1-5-I20-1**

[00640] **трет-Бутил ((1S,3s)-3-((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-пентаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-3-ил)циклобутил)(метил)карбамат (S1-5-I20-1).**

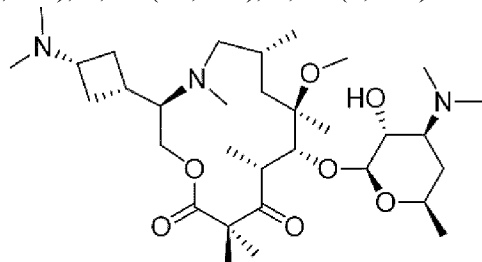
[00641] Получали в соответствии со способами **S1-5-I1-1**, замена **I20** дало 243 мг указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР+) m/z : 380.71 $[M+2H]^{2+}$, 760.18 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,10-7,96 (м, 2H), 7,57 (т, 1H), 7,45 (т, 2H), 5,05 (дд, 1H), 4,56 (т, 1H), 4,38-4,24 (м, 1H), 4,06 (д, 1H), 4,01-3,86 (м, 1H), 3,62-3,50 (м, 2H), 3,47-3,33 (м, 1H), 3,35-3,17 (м, 1H), 2,89-2,78 (м, 1H), 2,76 (с, 2H), 2,68 (т, 1H), 2,55-2,40 (м, 2H), 2,41-2,29 (м, 2H), 2,26 (д, 4H), 2,18 (д, 2H), 2,01 (кв, 2H), 1,92-1,73 (м, 2H), 1,67 (кв, 1H), 1,57 (с, 11H), 1,42 (с, 9H), 1,27 (д, 3H), 1,22-1,13 (м, 4H), 1,07-0,92 (м, 3H), 0,82 (д, 3H).



S4-1-I20-1

[00642] трет-Бутил ((1*S*,3*s*)-3-((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)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-3-ил)циклобутил)(метил)карбамат (S4-1-I20-1).

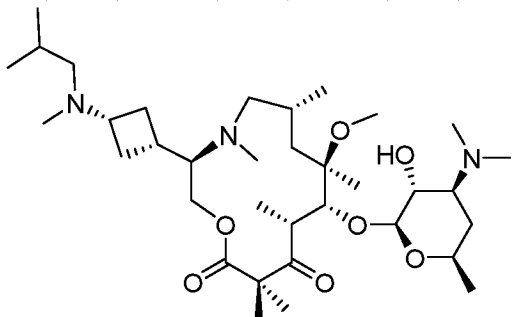
[00643] **S1-5-I20-1** (243 мг, 0,319 ммоль) растворяли в 1,2-диметоксиэтаноле (3,18 мл), и реакционную смесь охлаждали до -78°C на бане сухой лед/ацетон. Добавляли бис(триметилсилил)амид калия (1,0 М раствор в ТГФ; 0,829 мл, 0,829 ммоль). Через 5 минут добавляли диметилсульфат (0,12 мл, 1,27 ммоль). Сухой лед удаляли из ацетоновой бани и реакционной смеси давали медленно нагреться до -10°C в течение 50 минут. Добавляли триэтиламин (0,443 мл, 3,19 ммоль) и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 30 минут. Реакцию гасили добавлением NH_4Cl (насыщенный, водный раствор) и разбавляли EtOAc. Слой EtOAc промывали водой (2 раза) и солевым раствором (1 раз), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Остаток очищали на 12 г силикагеля (элюирование градиентом 0-12% MeOH-дихлорметан 0,5% NH_4OH) с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, 68%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР+) m/z : 394.73 $[M+2H]^{2+}$, 788.23 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,10-7,98 (м, 2H), 7,56 (т, 1H), 7,44 (т, 2H), 5,04 (дд, 1H), 4,61 (д, 1H), 4,01-3,92 (м, 2H), 3,90-3,76 (м, 1H), 3,64-3,52 (м, 1H), 3,51-3,40 (м, 1H), 2,93-2,85 (м, 1H), 2,84 (с, 4H), 2,76 (с, 3H), 2,43 (д, 1H), 2,25 (с, 6H), 2,23 (с, 3H), 2,15-2,03 (м, 2H), 2,03-1,89 (м, 2H), 1,85 (д, 1H), 1,80-1,68 (м, 2H), 1,61 (с, 1H), 1,44 (с, 9H), 1,38 (д, 4H), 1,31 (с, 3H), 1,27 (д, 4H), 1,22 (с, 3H), 1,06 (д, 3H), 0,96 (дд, 1H), 0,82 (д, 3H).



S4-2-I20-1-1

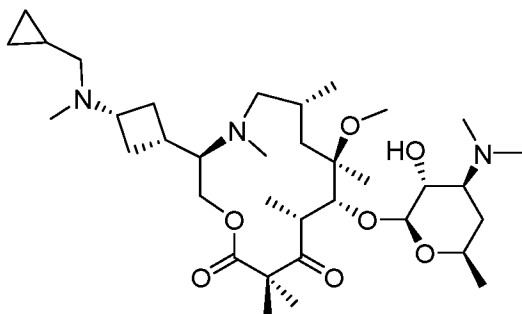
[00644] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-((1S, 3S)-3-(диметиламино) циклобутил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S4-2-I20-1-1) (Соединение 128).**

[00645] Раствор **S4-1-I20-1** (170 мг, 0,215 ммоль) в дихлорметане (1 мл) и трифторуксусной кислоте (0,25 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и упаривали. Остаток суспендировали в этилацетате и промывали нас. водн. NaHCO_3 (2 раза), промытый раствор сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Полученный вторичный амин (28 мг, 0,0407 ммоль) растворяли в дихлорметане (1 мл), добавляли $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (17,2 мг, 0,0814 ммоль), а затем формальдегид (37 мас.% водный раствор, 0,0274 мл, 0,407 ммоль). Через 15 мин реакционную смесь гасили насыщ. водн. NaHCO_3 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 часов. Растворитель удаляли *в вакууме* и остаток очищали с помощью ВЭЖХ (колонка Atlantis T3, 2-40% MeCN-вода-0,1% HCO_2H) с получением 2,23 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 200.1 $[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$, 299.62 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$, 598.25 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,51 (с, 2,6H), 4,45 (д, 1H), 4,24 (с, 2H), 3,73 (кв, 8,2, 6,1 Гц, 2H), 3,48-3,33 (м, 3H), 3,05 (с, 5H), 2,78 (с, 8H), 2,56 (с, 2H), 2,41 (с, 8H), 2,13 (т, 2H), 2,05-1,86 (м, 2H), 1,50 (с, 4H), 1,40 (с, 6H), 1,34 (т, 6H), 1,04 (с, 3H).

**S4-2-I20-1-2**

[00646] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-((1S,3S)-3-(изобутил(метил)амино) циклобутил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S4-2-I20-1-2) (Соединение 187).**

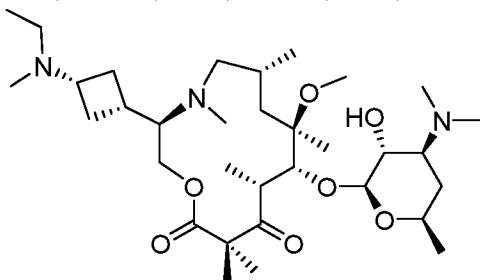
[00647] Получен в соответствии со способами **S4-2-I20-1-1**, с заменой изобутиральдегидом с получением 15,5 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 214.14 $[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$, 320.63 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$, 640.31 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,53 (с, 2H), 4,67 (с, 1H), 4,45 (д, 1H), 4,31-4,10 (м, 2H), 3,72 (ддт, 1H), 3,63 (с, 1H), 3,49-3,33 (м, 3H), 3,04 (с, 6H), 2,89-2,80 (м, 2H), 2,77 (с, 6H), 2,63-2,47 (м, 1H), 2,35 (с, 7H), 2,15 (кв, 2H), 2,06-1,85 (м, 3H), 1,84-1,65 (м, 1H), 1,53 (с, 3H), 1,39 (с, 6H), 1,33 (т, 6H), 1,04 (д, 3H), 0,98 (д, 6H).

**S4-2-I20-1-3**

[00648]

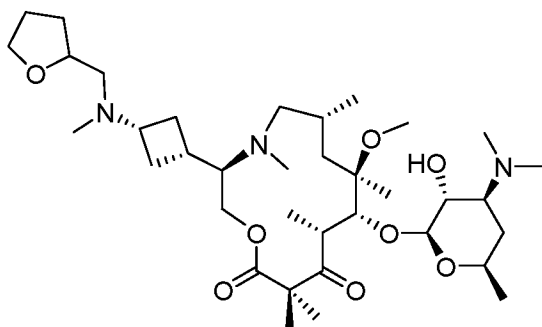
(3R,6R,8R,9R,10R)-3-((1s,3S)-3-((циклопропилметил) (метил)амино)циклобутил)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S4-2-I20-1-3) (Соединение 18).

[00649] Получен в соответствии со способами **S4-2-I20-1-1** с заменой циклопропанкарбоксальдегидом с получением 14,79 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 213.47 $[M+3H]^{3+}$, 319.63 $[M+2H]^{2+}$, 638.30 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,53 (с, 2,5H), 4,66 (с, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,33-4,05 (м, 2H), 3,79-3,54 (м, 2H), 3,48-3,34 (м, 4H), 3,04 (с, 5H), 2,79 (с, 7H), 2,75-2,66 (м, 3H), 2,64 (с, 4H), 2,45 (кв, 2H), 2,34 (т, 1H), 2,14 (д, 2H), 2,06-1,96 (м, 1H), 1,81-1,57 (м, 2H), 1,53 (с, 3H), 1,51-1,43 (м, 1H), 1,39 (с, 6H), 1,34 (т, 6H), 1,04 (д, 4H), 0,76-0,62 (м, 2H), 0,35 (д, 2H).

**S4-2-I20-1-4**

[00650] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-((1s,3S)-3-(этил(метил)амино) циклобутил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S4-2-I20-1-4) (Соединение 165).**

[00651] Получен в соответствии со способами **S4-2-I20-1-1**, с заменой ацетальдегидом с получением 13,63 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 204.79 $[M+3H]^{3+}$, 306.63 $[M+2H]^{2+}$, 612.23 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,54 (с, 2H), 4,45 (д, 1H), 4,28-4,05 (м, 2H), 3,72 (ддд, 1H), 3,44 (дд, 2H), 3,34 (д, 0,6H), 3,29-3,16 (м, 1,4H), 3,03 (с, 5H), 2,76 (с, 10H), 2,58 (с, 2H), 2,48-2,29 (м, 5H), 2,19 (кв, 2H), 2,06-1,94 (м, 2H), 1,55-1,47 (м, 4H), 1,39 (с, 6H), 1,33 (т, 6H), 1,27 (д, 1H), 1,22 (т, 3H), 1,03 (с, 3H).

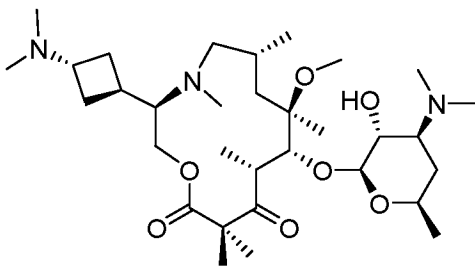


S4-2-I20-1-5

[00652] (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-((1s,3S)-3-(метил((тетрагидрофуран-2-ил)метил) амина)циклобутил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S4-2-I20-1-5) (соединение 31).

[00653] Получен в соответствии со способами S4-2-I20-1-1 с заменой тетрагидрофуран-2-карбоксальдегидом с получением 20,49 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 223.48 $[M+3H]^3+$, 334.64 $[M+2H]^2+$, 668.28 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,52 (с, 2H), 4,68 (с, 1H), 4,45 (д, 1H), 4,25 (д, 1H), 4,20 (дд, 1H), 4,12 (qd, 1H), 3,87 (п, 1H), 3,82-3,69 (м, 2H), 3,64 (с, 1H), 3,50-3,32 (м, 3H), 3,24 (с, 1H), 3,05 (с, 4H), 2,90-2,82 (м, 2H), 2,80 (с, 6H), 2,68 (с, 2H), 2,56 (дт, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,39 (кв, 2H), 2,17 (дт, 2H), 2,10-1,97 (м, 2,5H), 1,97-1,83 (м, 2,5H), 1,82-1,63 (м, 1H), 1,64-1,43 (м, 7H), 1,40 (д, 6H), 1,34 (т, 6H), 1,05 (д, 3H).

[00654] Следующие ниже примеры были получены в соответствии со способами S4-2-I20-1-1, с заменой I20 на соответствующий промежуточный продукт (Таблица 2, I) в Схеме 1 и подходящим альдегидом или кетоном для формальдегида.

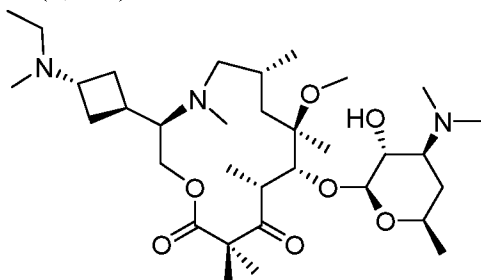


S4-2-I21-1-1

[00655] (3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4- (диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-((1r,3R)-3-(диметиламино) циклобутил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S4-2-I21-1-1) (Соединение 30).

[00656] Получен в соответствии со способами S4-2-I20-1-1 из I21 и формальдегидом с получением 7,41 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 200.12 $[M+3H]^3+$, 299.65 $[M+2H]^2+$, 598.25 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,53 (с, 2,6H), 4,69 (с, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,24 (д, 2H), 3,81-3,55 (м, 2H), 3,51-3,34 (м, 3H), 3,21 (с, 1H), 3,05 (с, 4H), 2,90 (с, 1H), 2,79 (с, 8H), 2,49 (с, 8H), 2,31 (тд, 2H), 2,18 (с, 1H), 2,07-1,96 (м, 1H), 1,83-1,66 (м, 1H), 1,66-1,56 (м, 1H), 1,57-1,46 (м, 4H), 1,40 (с, 6H), 1,33 (т,

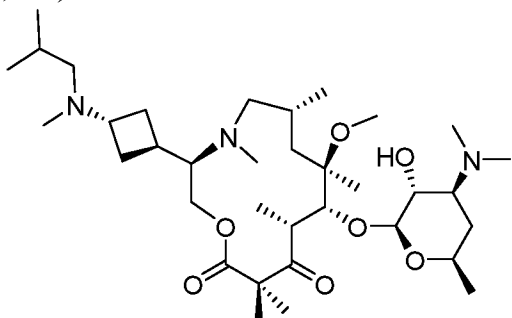
6H), 1,04 (д, 3H).



S4-2-I21-1-2

[00657] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-((1r,3R)-3-((этил(метил)амино)циклобутил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S4-2-I21-1-2) (Соединение 71).**

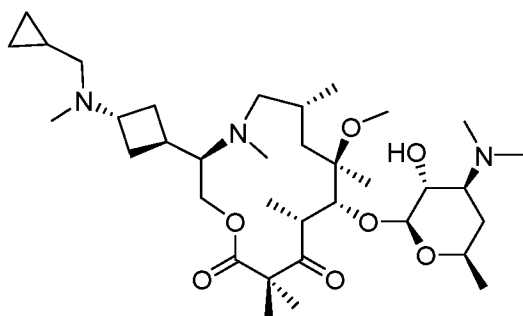
[00658] Получен в соответствии со способами S4-2-I20-1-1 из I21 и ацетальдегидом с получением 5,35 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 204.80 $[M+3H]^3+$, 306.65 $[M+2H]^2+$, 612.30 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,52 (с, 2,6H), 4,65 (с, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,23 (д, 2H), 3,72 (dtd, 2H), 3,50-3,32 (м, 4H), 3,03 (с, 5H), 2,79 (с, 12H), 2,51 (с, 4H), 2,48-2,26 (м, 4H), 2,25-2,07 (м, 1H), 2,02 (д, 1H), 1,71-1,62 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,53-1,45 (м, 1H), 1,39 (с, 6H), 1,35-1,29 (м, 6H), 1,23 (т, 3H), 1,11-0,95 (м, 3H).



S4-2-I21-1-3

[00659] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-((1r,3R)-3-(изобутил(метил)амино)циклобутил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S4-2-I21-1-3) (Соединение 131).**

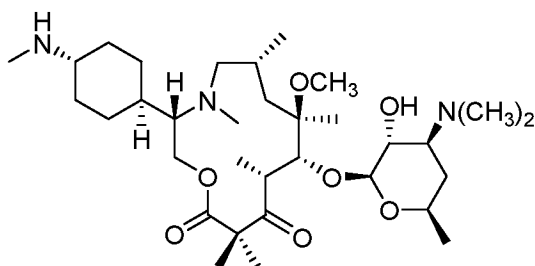
[00660] Получен в соответствии со способами S4-2-I20-1-1 из I21 с изобутиральдегидом с получением 14,45 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 214.16 $[M+3H]^3+$, 320.66 $[M+2H]^2+$, 640.34 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,52 (с, 2,6H), 4,68 (с, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,33-4,18 (м, 2H), 3,80-3,61 (м, 2H), 3,51-3,34 (м, 3H), 3,04 (с, 5H), 2,80 (с, 10H), 2,58-2,33 (с, 8H), 2,33-2,08 (м, 2H), 2,08-1,88 (м, 2H), 1,84-1,68 (с, 1H), 1,57-1,44 (м, 4H), 1,39 (с, 6H), 1,34 (т, 6H), 1,04 (д, 3H), 1,00 (д, 6H).

**S4-2-I21-1-4**

[00661]

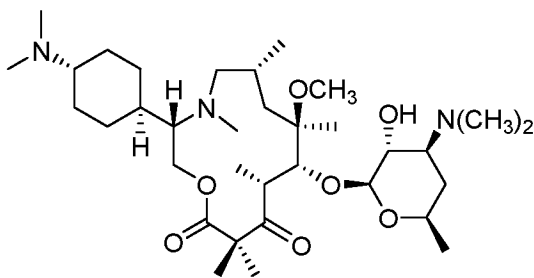
(3R,6R,8R,9R,10R)-3-((1R,3R)-3-((циклопропилметил)(метил)амино)циклобутил)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S4-2-I21-1-4) (Соединение 24).

[00662] Получен в соответствии со способами **S4-2-I20-1-1** из **I21** и циклопропанкарбоксальдегидом с получением 15,6 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 213.49 $[M+3H]^+$, 319.64 $[M+2H]^+$, 638.35 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,52 (с, 2,6H), 4,66 (с, 1H), 4,51-4,41 (м, 1H), 4,24 (д, 2H), 3,82-3,62 (м, 2H), 3,57 (с, 1H), 3,49-3,33 (м, 3H), 3,04 (с, 4H), 2,89 (с, 2H), 2,81 (д, 6H), 2,77 (д, 4H), 2,70 (с, 3H), 2,63 (с, 1H), 2,56-2,42 (м, 2H), 2,42-2,27 (м, 1H), 2,19 (с, 1H), 2,03 (ддд, 1H), 1,83-1,58 (м, 2H), 1,58-1,46 (м, 4H), 1,40 (с, 5H), 1,33 (дд, 6H), 1,04 (д, 4H), 0,78-0,63 (м, 2H), 0,36 (т, 2H).

**S4-2-I22-1-1**

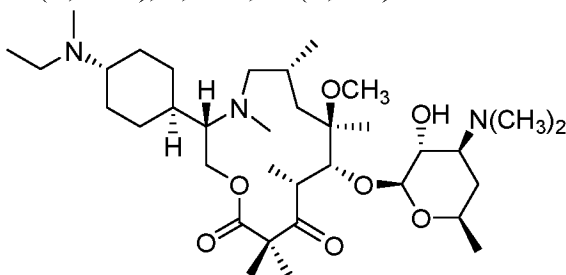
(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-3-((1R,4S)-4-(метиламино)циклогексил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S4-2-I22-1-1) (Соединение 26).

[00663] Получен в соответствии со способами **S4-2-I20-1-1** из **I22** и без стадии восстановительного алкилирования с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 612.40 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 4,45 (д, 1H), 4,35-4,04 (м, 2H), 3,83-3,57 (м, 2H), 3,49-3,32 (м, 3H), 3,11-2,92 (м, 5H), 2,78 (с, 8H), 2,67 (с, 4H), 2,16 (д, 4H), 2,05-1,88 (м, 4H), 1,60-1,19 (м, 24H), 1,11-0,86 (м, 4H).

**S4-2-I22-1-2**

[00664] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-((1r,4S)-4-(диметиламино) циклогексил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S4-2-I22-1-2) (Соединение 137).**

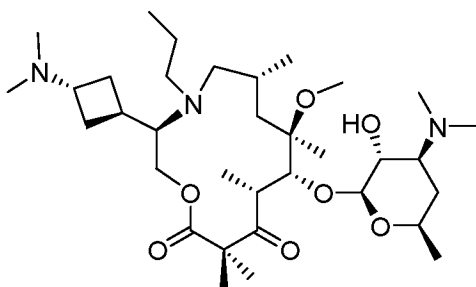
[00665] Получен в соответствии со способами **S4-2-I20-1-1** из **I22** и формальдегидом с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 626.43 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 4,45 (д, 1H), 4,36-4,10 (м, 2H), 3,80-3,59 (м, 2H), 3,50-3,33 (м, 3H), 3,22-2,88 (м, 7H), 2,79 (с, 14H), 2,25-1,88 (м, 7H), 1,74-1,43 (м, 9H), 1,43-1,18 (м, 14H), 1,15-0,81 (м, 4H).

**S4-2-I22-1-3**

[00666] **(3S,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-((1r,4S)-4-(этил(метил)амино) циклогексил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S4-2-I22-1-3) (Соединение 157).**

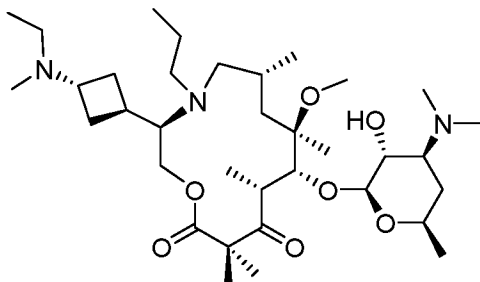
[00667] Получен в соответствии со способами **S4-2-I20-1-1** из **I22** и ацетальдегидом с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 640.46 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 4,44 (д, 1H), 4,28 (д, 1H), 4,22-4,07 (м, 1H), 3,70 (тдд, 2H), 3,51 (с, 1H), 3,47-3,33 (м, 3H), 3,26-3,12 (м, 3H), 2,98 (с, 5H), 2,87-2,71 (м, 11H), 2,66 (с, 1H), 2,23-1,84 (м, 7H), 1,81-1,42 (м, 9H), 1,42-1,19 (м, 17H), 1,03 (с, 3H).

[00668] Следующие ниже примеры были получены в соответствии со способами **S4-2-I20-1-1**, заменяя **I20** на соответствующий промежуточный продукт (Таблица 2) в Схеме 1, соответствующий альдегид на формальдегид на Схеме 1, чтобы получить **S1-3-I-R₅** и соответствующий альдегид или кетон для формальдегида в Схеме 4.

**S4-2-I21-3-1**

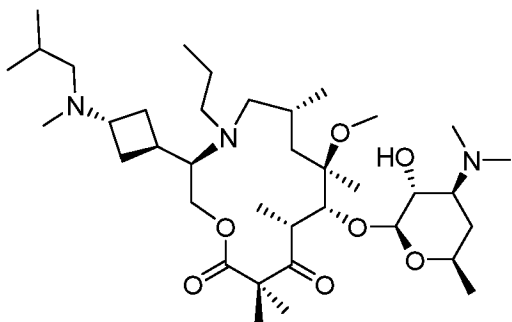
[00669] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-((1r,3R)-3-(диметиламино) циклобутил)-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-4-пропил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S4-2-I21-3-1).**

[00670] Получен в соответствии со способами **S4-2-I20-1-1** из **S1-3-I21-3** и формальдегидом с получением 9,74 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 209.50 $[M+3H]^+$, 313.67 $[M+2H]^+$, 626.35 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,50 (с, 2H), 4,46 (д, 1H), 4,07 (с, 2H), 3,91 (с, 1H), 3,76-3,50 (м, 3H), 3,50-3,34 (м, 2H), 2,81 (с, 12H), 2,68 (с, 8H), 2,49-2,35 (м, 4H), 2,23 (с, 2H), 2,02 (ддд, 1H), 1,81 (с, 1H), 1,63-1,44 (м, 6H), 1,40-1,19 (м, 12H), 0,94 (т, 3H), 0,91-0,78 (м, 3H).

**S4-2-I21-3-2**

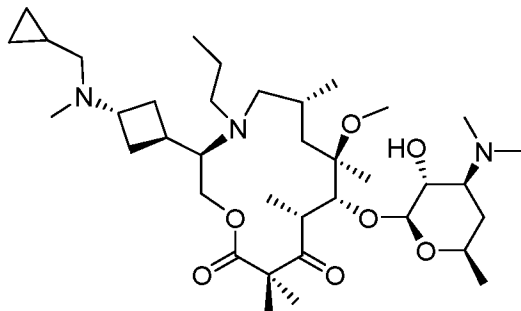
[00671] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-((1r,3R)-3-(этил(метил)амино) циклобутил)-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-4-пропил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S4-2-I21-3-2) (Соединение 94).**

[00672] Получен в соответствии со способами **S4-2-I20-1-1** из **S1-3-I21-3** и ацетальдегидом с получением 4,40 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 214.19 $[M+3H]^+$, 320.67 $[M+2H]^+$, 640.34 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,51 (с, 2H), 4,46 (д, 1H), 4,04 (д, 2H), 3,84 (с, 1H), 3,78-3,61 (м, 3H), 3,52-3,33 (м, 2H), 3,20 (с, 1H), 3,01 (с, 2H), 2,79 (с, 11H), 2,66 (с, 3H), 2,48-2,36 (м, 3H), 2,26-2,12 (с, 2H), 2,04-1,97 (м, 1H), 1,78-1,66 (м, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,58-1,45 (м, 3H), 1,39-1,21 (м, 15H), 1,14-0,98 (м, 1H), 0,93 (т, 3H), 0,89-0,81 (м, 3H).

**S4-2-I21-3-3**

[00673] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-((1r,3R)-3-(изобутил(метил)амино)циклобутил)-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-4-пропил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S4-2-I21-3-3) (Соединение 60).**

[00674] Получен в соответствии со способами **S4-2-I20-1-1** из **S1-3-I21-3** и изобутиральдегидом с получением 4,98 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 223.53 $[M+3H]^+$, 334.67 $[M+2H]^+$, 668.38 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,52 (с, 2H), 4,46 (д, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,83 (с, 1H), 3,77-3,49 (м, 3H), 3,45 (дд, 1H), 3,41-3,33 (м, 1H), 3,18 (с, 1H), 2,79 (с, 11H), 2,69-2,46 (м, 6H), 2,39 (т, 4H), 2,16 (с, 2H), 2,10-1,93 (м, 2H), 1,84-1,67 (м, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,58-1,40 (м, 3H), 1,39-1,22 (м, 11H), 1,03 (д, 6H), 0,98-0,89 (м, 3H), 0,86 (с, 2H).

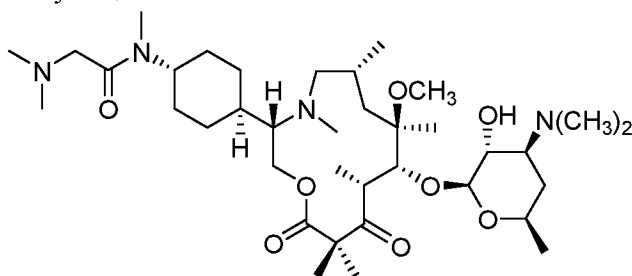
**S4-2-I21-3-4**

[00675] **(3R,6R,8R,9R,10R)-3-((1r,3R)-3-((циклопропилметил)(метил)амино)циклобутил)-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 (S4-2-I21-3-4) (Соединение 95).**

[00676] Получен в соответствии со способами **S4-2-I20-1-1** из **S1-3-I21-3** и циклопропанкарбоксальдегидом с получением 7,9 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 222.83 $[M+3H]^+$, 333.67 $[M+2H]^+$, 666.36 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,50 (с, 2H), 4,46 (д, 1H), 4,05 (д, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,76-3,62 (м, 2H), 3,53-3,33 (м, 2H), 3,28-3,07 (м, 1H), 2,88 (д, 3H), 2,81 (с, 7H), 2,79 (с, 6H), 2,59 (с, 1H), 2,45 (т, 3H), 2,37-2,13 (м, 3H), 2,02 (дт, 1H), 1,72 (с, 1H), 1,66 (с, 1H), 1,58 (с, 3H), 1,57-1,44 (м, 3H), 1,36-1,24 (м, 12H), 1,15-1,10 (м, 2H), 0,93 (т, 3H), 0,86 (д, 3H), 0,80-0,67 (м, 2H), 0,41 (т, 2H).

[00677] Следующие ниже примеры получали в соответствии со способами **S4-2-I20-**

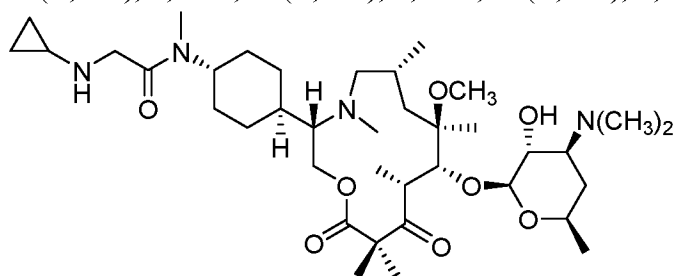
1, заменяя **I22** на **I20** в Схеме 1, чтобы получить **S4-2-I22-1**. **S4-2-I22-1** был дополнительно разработан в соответствии со способами **S3-5-I5-1-2-1**, заменяя диметиламин соответствующим амином.



S4-3-I22-1-1

[00678] **2-(диметиламино)-N-((1S,4r)-4-((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)циклогексил)-N-метилацетамид (S4-3-I22-1-1) (Соединение 82).**

[00679] Получен в соответствии со способами **S3-5-I5-1-2-1** из **S4-1-I22-1** и диметиламином с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 697.45 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 4,45 (д, 1H), 4,25 (д, 2H), 3,95 (д, 2H), 3,73 (дт, 1H), 3,40 (ддт, 3H), 3,13-2,94 (м, 5H), 2,88 (д, 4H), 2,77 (кв, 13H), 2,44-2,12 (м, 3H), 2,07-1,70 (м, 8H), 1,58-1,45 (м, 6H), 1,44-1,21 (м, 16H), 1,12-0,89 (м, 4H).

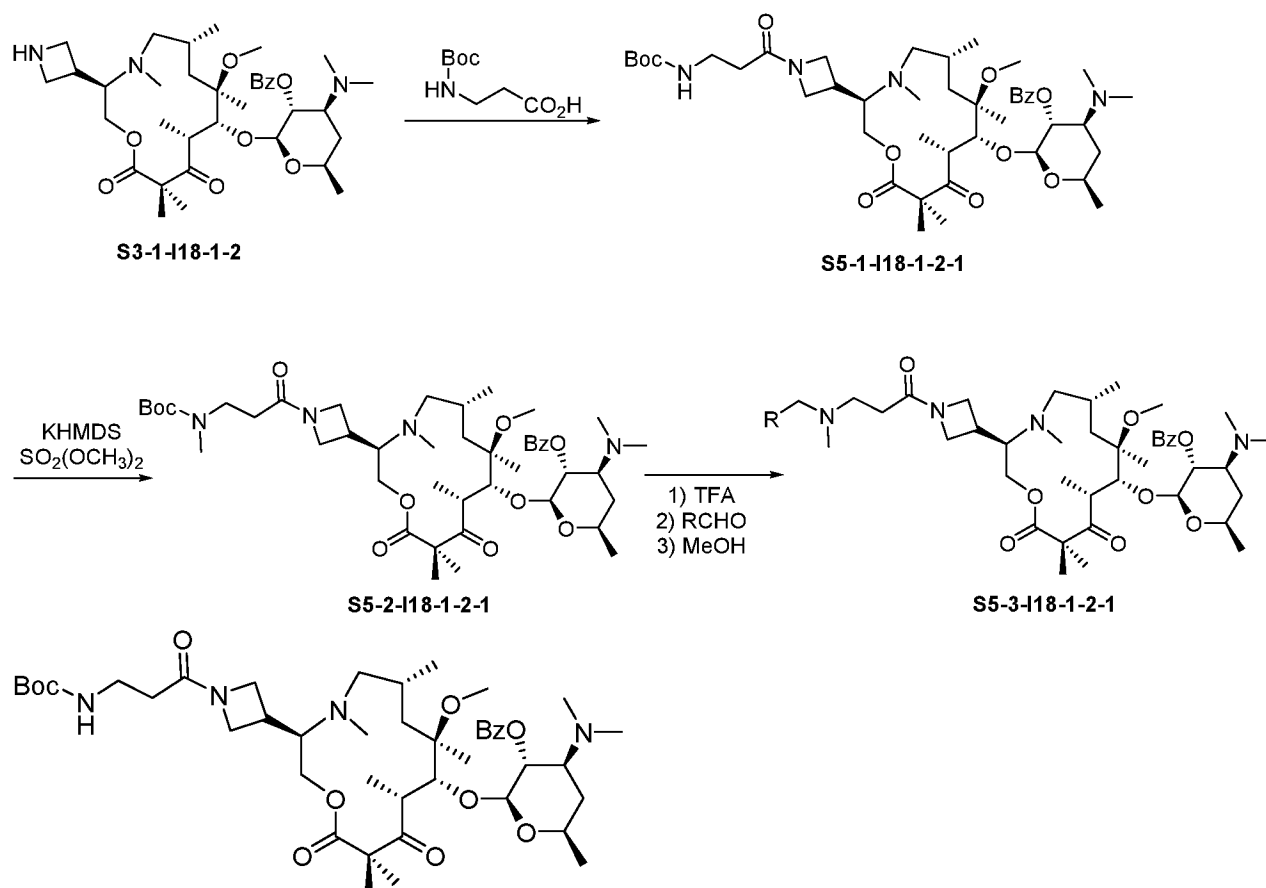


S4-3-I22-1-2

[00680] **2-(циклопропиламино)-N-((1S,4r)-4-((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)циклогексил)-N-метилацетамид (S4-3-I22-1-2) (Соединение 180).**

Получен в соответствии со способами **S3-5-I5-1-2-1** из **S4-1-I22-1** и циклопропиламином с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 709.46 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 4,46 (д, 1H), 4,26 (дд, 3H), 3,95 (с, 1H), 3,88-3,53 (м, 3H), 3,52-3,32 (м, 4H), 2,98 (д, 7H), 2,88 (д, 3H), 2,80 (с, 7H), 2,68 (д, 1H), 2,47 (дк, 1H), 2,26 (д, 2H), 2,08-1,62 (м, 9H), 1,60-1,45 (м, 6H), 1,45-1,20 (м, 14H), 1,15-0,96 (м, 3H), 0,74-0,58 (м, 3H).

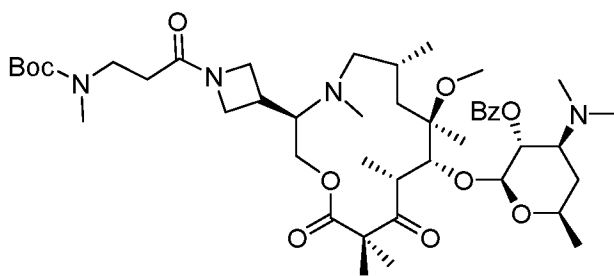
Схема 5.


S5-1-I18-1-2-1

[00681]

(2S,3R,4S,6R)-2-(((3R,6R,8R,9R,10R)-3-(1-(3-((трет-

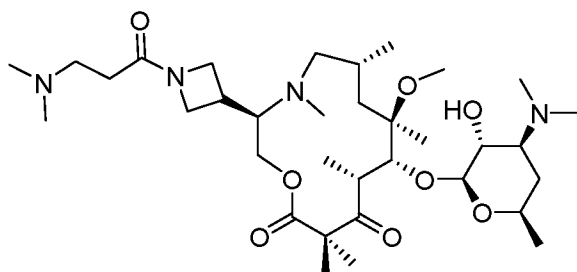
бутоксикарбонил)амино)пропаноил) азетидин-3-ил) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азициклотридекан-9-ил)окси)-4- (диметиламино)-6-метилтетрагидро- 2H-пиран-3-илбензоат (S5-1-I18-1-2-1). К раствору S3-1-I18-1-2 (230 мг, 0,348 ммоль) и 3-((трет-бутоксикарбонил)амино) пропановой кислоты (65,8 мг, 0,348 ммоль) в дихлорметане (3,48 мл) добавляли N, N-диизопропилэтиламин (0,121 мл, 0,696 ммоль), затем НАТУ (132 мг, 0,348 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, растворитель и избыток реагента удаляли *in vacuo*. Остаток очищали на 12 г силикагеля (элюирование градиентом 0-10% MeOH-дихлорметан) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (252 мг, 87%). МС (ИЭР+) m/z : 416.47 $[M+2H]^{2+}$, 831.40 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,09-7,99 (м, 2H), 7,60-7,51 (м, 1H), 7,45 (кв, 2H), 5,27-5,08 (м, 1H), 5,02 (т, 1H), 4,59 (д, 1H), 4,34-4,16 (м, 1H), 4,16-3,75 (м, 5H), 3,71 (кв, 1H), 3,63-3,51 (м, 1H), 3,48-3,28 (м, 2H), 3,28-3,09 (м, 2H), 3,03 (с, 1H), 2,88-2,72 (м, 4H), 2,50-2,39 (м, 1H), 2,33-2,20 (м, 8H), 2,21-2,03 (м, 1H), 1,81 (дд, 2H), 1,56 (с, 3H), 1,52-1,35 (м, 15H), 1,35-1,15 (м, 8H), 1,15-0,94 (м, 4H), 0,84 (дд, 3H).

**S5-2-I18-1-2-1**

[00682]

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

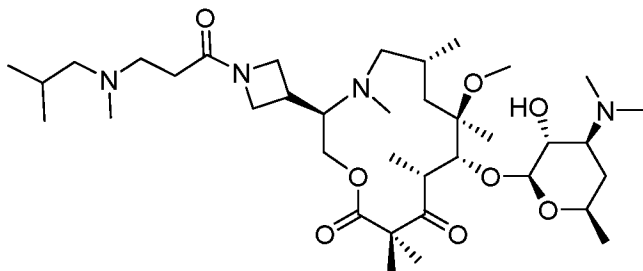
(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро- 2H-пиран-2-ил)окси) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-3-ил)азетидин-1-ил) -3-оксопропил)(метил)карбамат (S5-2-I18-1-2-1). S5-1-I18-1-2-1 (252 мг, 0,303 ммоль) растворяли в 1,2-диметоксиэтаноле (3,03 мл), и реакционную смесь охлаждали до -78°C на бане сухой лед/ацетон. Добавляли бис(триметилсилил)амид калия (1,0 М раствор в ТГФ; 0,393 мл, 0,393 ммоль). Через 5 минут добавляли диметилсульфат (0,057 мл, 0,606 ммоль). Сухой лед удаляли из ацетоновой бани и реакционной смеси давали медленно нагреться до -10°C в течение 50 минут. Реакцию гасили добавлением NH₄Cl (насыщенный, водный раствор) и разбавляли EtOAc. Слой EtOAc промывали водой (2 раза) и солевым раствором (1 раз), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Остаток очищали на 12 г силикагеля (элюирование градиентом 0-12% MeOH-дихлорметан-0,5% NH₄OH) с получением указанного в заголовке соединения (133 мг, 52%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР+) *m/z*: 423.46 [M+2H]²⁺, 845.48 [M+H]⁺.

**S5-3-I18-1-2-1-1**

[00683]

(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(1-(3- (диметиламино)пропаноил)азетидин-3-ил) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S5-3-I18-1-2-1-1) (Соединение 50). Раствор S5-2-I18-1-2-1 (133 мг, 0,29 ммоль) в дихлорметане (0,6 мл) и трифторуксусной кислоте (0,3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и упаривали. Остаток суспендировали в этилацетате и промывали нас. водн. NaHCO₃ (2 раза), промытый раствор сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Полученный вторичный амин (30 мг, 0,0395 ммоль) растворяли в дихлорметане (1 мл), Na(OAc)₃BH (16,7 мг, 0,079 ммоль), а затем добавляли формальдегид (37 мас.% водный раствор, 0,0265 мл, 0,394 ммоль). Через 15 мин реакционную смесь гасили насыщенным, водн. NaHCO₃ и экстрагировали дихлорметаном (3 раза). Объединенные экстракты концентрировали *в вакууме*. Остаток растворяли в метаноле (1,5

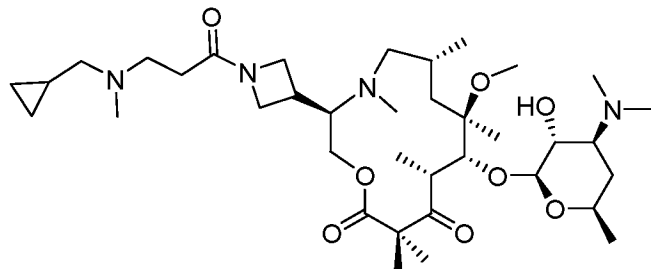
мл), и реакционную смесь нагревали до внешней температуры 45°C в течение 16 часов. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали с помощью ВЭЖХ (колонка Atlantis ТЗ, 2-40% MeCN-вода-0,1% HCO₂H) с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли (1,67 мг, 0,0026 ммоль, 6,47%). МС (ИЭР+) m/z : 219.30 [M+3H]³⁺, 328.40 [M+2H]²⁺, 655.36 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,50 (с, 2H), 4,49 (д, 1H), 4,44-4,26 (м, 1,5H), 4,26-4,02 (м, 4,5H), 3,97 (с, 0,5H), 3,83 (с, 0,5H), 3,72 (т, 1H), 3,53 (с, 1H), 3,45 (дд, 2H), 3,39-3,33 (м, 2H), 3,18-3,05 (м, 3H), 2,97 (с, 3H), 2,78 (с, 6H), 2,68 (с, 7H), 2,54 (кв, 3H), 2,50-2,38 (м, 2H), 2,05-1,97 (м, 1H), 1,88 (с, 2H), 1,57-1,45 (м, 5H), 1,37 (д, 3H), 1,31 (т, 9H), 0,94 (с, 3H).



S5-3-I18-1-2-1-2

[00684] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(1-(3-(изобутил(метил)амино)пропаноил)азетидин-3-ил)-8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S5-3-I18-1-2-1-2) (Соединение 125).**

[00685] Получен в соответствии со способами S5-3-I18-1-2-1-1 подставив изобутиральдегид с получением 12,28 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли МС (ИЭР+) m/z : 233.32 [M+3H]³⁺, 349.44 [M+2H]²⁺, 697.45 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,53 (с, 2H), 4,49 (д, 1H), 4,40 (т, 1H), 4,35-4,23 (м, 1H), 4,22-4,05 (м, 4H), 4,01 (т, 0,5H), 3,86 (т, 0,5H), 3,72 (ддд, 1H), 3,65-3,42 (м, 3H), 3,38 (дд, 1H), 3,21 (дт, 2H), 3,11 (с, 1H), 2,99 (с, 3H), 2,80 (д, 9H), 2,70 (д, 3H), 2,60 (кв, 5H), 2,13-1,94 (м, 3H), 1,75 (с, 1H), 1,57-1,46 (м, 5H), 1,38 (д, 3H), 1,36-1,25 (м, 10H), 1,02 (д, 6H), 0,96 (д, 3H).



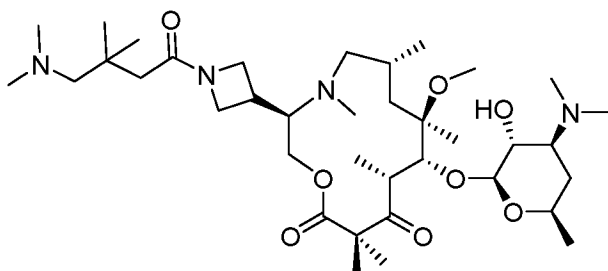
S5-3-I18-1-2-1-3

[00686] **(3R,6R,8R,9R,10R)-3-(1-(3-((циклопропилметил)(метил)амино)пропаноил)азетидин-3-ил)-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 (S5-3-I18-1-2-1-2) (Соединение 144).**

[00687] Получают в соответствии со способами S5-3-I18-1-2-1-1, подставив

циклопропанкарбоксальдегид, с получением 12,29 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли МС (ИЭР+) m/z : 232.65 $[M+3H]^3+$, 348.41 $[M+2H]^2+$, 695.35 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,52 (с, 2,5H), 4,48 (д), 4,41 (т, 0,7H), 4,30 (кв, 1,3H), 4,24-4,06 (м, 3,5H), 4,01 (т, 0,5H), 3,89 (т, 0,5H), 3,72 (ддт, 2H), 3,54-3,43 (м, 2H), 3,38 (дт, 3H), 3,14 (с, 1H), 2,99 (д, 5H), 2,84 (с, 3H), 2,81 (с, 7H), 2,69-2,47 (м, 5H), 2,10-1,94 (м, 2H), 1,73 (с, 1H), 1,57-1,46 (м, 5H), 1,38 (д, Гц, 3H), 1,37-1,27 (м, 9H), 1,14 (ддт, 1H), 0,98 (д, 3H), 0,83-0,65 (м, 2H), 0,49-0,34 (м, 2H).

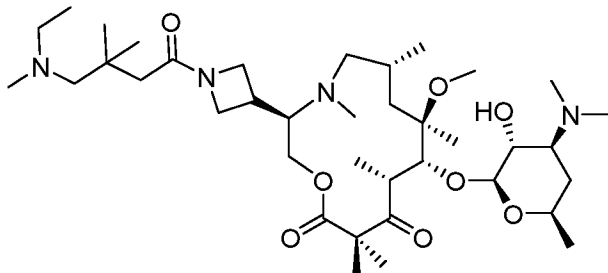
[00688] Следующие ниже примеры были получены в соответствии со способами, описанными в **S5-3-I18-1-2-1-1**, с заменой 3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропановой кислоты соответствующей карбоновой кислотой и соответствующим альдегидом или кетоном вместо формальдегида.



S5-3-I18-1-2-2-1

[00689] **(3R,6R,8R,9R,10R)-3-(1-(4-(диметиламино)-3,3-диметилбутаноил)азетидин-3-ил)-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 (S5-3-I18-1-2-2-1) (Соединение 183).**

[00690] Получен в соответствии со способами **S5-3-I18-1-2-1-1** с заменой 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутановой кислотой и формальдегидом с получением 11,05 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 233.35 $[M+3H]^3+$, 349.44 $[M+2H]^2+$, 697.42 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,55 (с, 2H), 4,49 (д, 1H), 4,36 (дт, 1H), 4,21 (с, 1H), 4,11 (п, 4H), 3,98 (т, 0,5H), 3,85 (т, 1H), 3,76-3,65 (м, 1H), 3,55 (с, 1H), 3,50-3,37 (м, 1,5H), 3,35 (д, 0,5H), 3,05 (с, 3H), 2,95 (с, 3H), 2,85 (с, 6H), 2,77 (с, 6H), 2,47 (с, 3H), 2,39 (д, 2H), 2,04-1,96 (м, 1H), 1,89 (с, 2H), 1,58-1,43 (м, 4H), 1,37 (д, 3H), 1,34-1,22 (м, 10H), 1,14 (д, 6H), 1,00-0,81 (м, 3H).

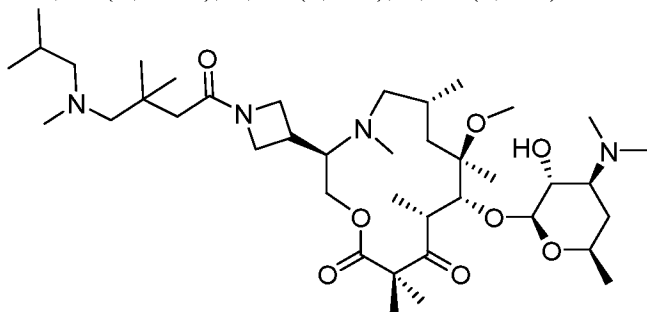


S5-3-I18-1-2-2-2

[00691] **(3R, 6R, 8R, 9R, 10R) -9 - (((2S, 3R, 4S, 6R) -4- (диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил) окси) -3- (1- (4- (этил (метил) амино) -3,3-диметилбутаноил) азетидин-3-ил) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1- окса-4-**

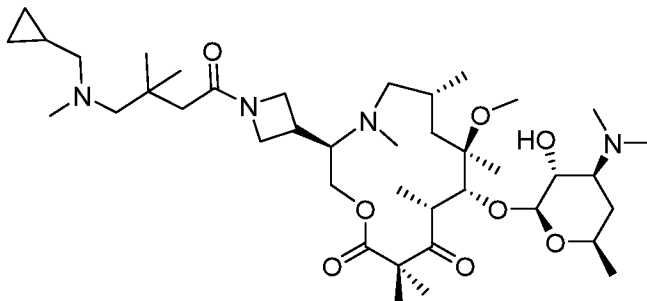
азациклотридекан-11,13-дион (S5-3-I18-1-2-2-2) (Соединение 122).

[00692] Получен в соответствии со способами S5-3-I18-1-2-1-1 с заменой 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутановой кислотой и ацетальдегидом с получением 11,05 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатная соль. МС (ИЭР+) m/z : 238.03 $[M+3H]^3+$, 356.44 $[M+2H]^2+$, 711.46 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,52 (с, 2H), 4,50 (д, 1H), 4,44-4,30 (м, 1H), 4,29-4,03 (м, 5H), 3,99 (с, 0,5H), 3,85 (с, 0,5H), 3,78-3,66 (м, 1H), 3,55 (с, 1H), 3,48-3,36 (м, 2H), 3,18 (кв, 2H), 3,06 (с, 3H), 2,96 (с, 3H), 2,86 (с, 3H), 2,78 (с, 6H), 2,44 (д, 5H), 2,05-1,97 (м, 1H), 1,89 (с, 2H), 1,54 (с, 3H), 1,53-1,45 (м, 1H), 1,37 (д, 3H), 1,35-1,24 (м, 12H), 1,16 (д, 6H), 0,92 (д, 3H).

**S5-3-I18-1-2-2-3**

[00693] (3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(1-(4-(изобутил (метил)амино)-3,3-диметилбутаноил)азетидин-3-ил) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1- окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S5-3-I18-1-2-2-3) (Соединение 167).

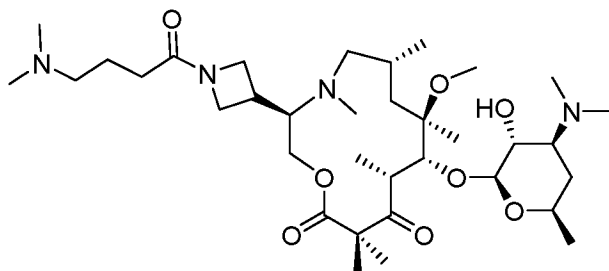
[00694] Получен в соответствии со способами S5-3-I18-1-2-1-1 с заменой 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутановой кислотой и изобутиральдегидом с получением 12,64 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 247.39 $[M+3H]^3+$, 370.50 $[M+2H]^2+$, 739.48 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,53 (с, 2H), 4,49 (д, 1H), 4,46-4,24 (м, 2H), 4,25-4,07 (м, 3,5H), 4,03 (с, 0,5H), 3,89 (с, 0,5H), 3,72 (дтт, 1H), 3,66-3,42 (м, 2,5H), 3,37 (ддд, 1H), 3,04 (с, 3H), 2,98 (с, 3H), 2,90 (д, 2H), 2,81 (с, 10H), 2,56 (с, 3H), 2,45 (д, 2H), 2,17-1,87 (м, 3H), 1,75 (с, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,51-1,42 (м, 1H), 1,38 (д, 3H), 1,35-1,24 (м, 9H), 1,15 (с, 6H), 1,05 (д, 6H), 0,96 (д, 3H).

**S5-3-I18-1-2-2-4**

[00695] (3R,6R,8R,9R,10R)-3-(1-(4-((циклопропилметил)(метил)амино) -3,3-диметилбутаноил)азетидин-3-ил)-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-

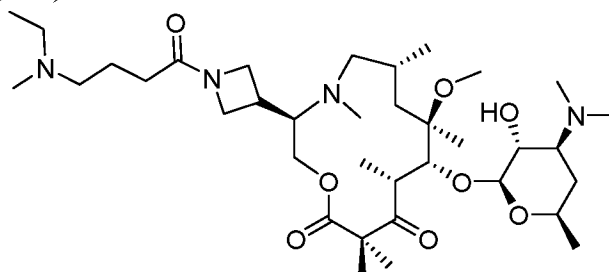
азациклотридекан-11,13-дион (S5-3-I18-1-2-2-4) (Соединение 25).

[00696] Получен в соответствии со способами S5-3-I18-1-2-1-1 с заменой 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутановой кислотой и циклопропанкарбоксальдегидом с получением 13,38 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатная соль. МС (ИЭР+) m/z : 246.71 $[M+3H]^+$, 369.47 $[M+2H]^+$, 737.41 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,52 (с, 2H), 4,49 (д, 1H), 4,45-4,26 (м, 2H), 4,25-4,10 (м, 3,5H), 4,05 (т, 0,5H), 3,92 (т, 1H), 3,72 (ддт, 1H), 3,63 (с, 0,5H), 3,54-3,43 (м, 2H), 3,38 (ддд, 1H), 3,14 (с, 3H), 3,06 (д, 2H), 2,99 (с, 3H), 2,96 (с, 3H), 2,81 (с, 7H), 2,59 (с, 3H), 2,47 (д, 2H), 2,03 (ддд, 2H), 1,77 (с, 1H), 1,60-1,44 (м, 5H), 1,38 (д, 3H), 1,37-1,27 (м, 9H), 1,17 (д, 7H), 0,97 (д, 3H), 0,81-0,67 (м, 2H), 0,51-0,40 (м, 2H).

**S5-3-I18-1-2-3-1**

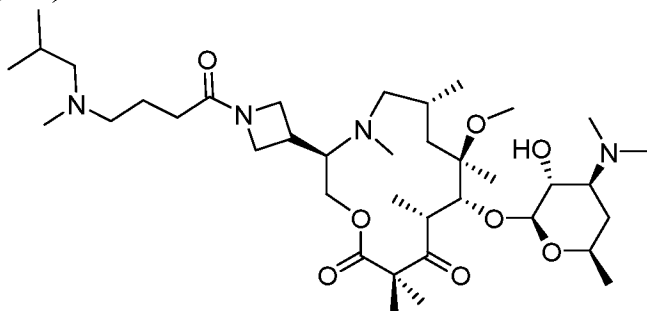
[00697] (3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(1-(4- (диметиламино)бутаноил)азетидин-3-ил) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S5-3-I18-1-2-3-1) (Соединение 139).

[00698] Получен в соответствии со способами S5-3-I18-1-2-1-1 с заменой 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутановой кислотой и формальдегидом с получением 3,61 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 223.94 $[M+3H]^+$, 335.35 $[M+2H]^+$, 669.42 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,52 (с, 2,4H), 4,49 (д, 1H), 4,41-4,23 (м, 1,5H), 4,23-4,01 (м, 4,5H), 3,96 (с, 0,5H), 3,82 (с, 0,5H), 3,77-3,66 (м, 1H), 3,53 (с, 1H), 3,45 (дд, 2H), 3,40-3,33 (м, 1H), 3,15-2,91 (м, 7H), 2,78 (с, 12H), 2,55 (с, 3H), 2,29 (кв, 2H), 2,03-1,89 (м, 5H), 1,53 (с, 3H), 1,49 (кв, 1H), 1,37 (с, 3H), 1,31 (дд, 9H), 0,94 (д, 3H).

**S5-3-I18-1-2-3-2**

[00699] (3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(1-(4-(этил (метил)амино)бутаноил)азетидин-3-ил) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан -11,13-дион (S5-3-I18-1-2-3-2) (Соединение 135).

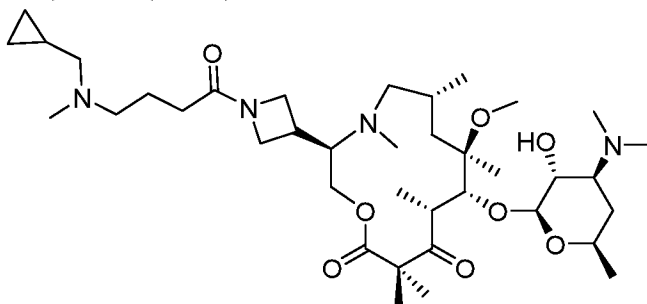
[00700] Получен в соответствии со способами **S5-3-I18-1-2-1-1** с заменой 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутановой кислотой и ацетальдегидом с получением 9,565 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 228.64 $[M+3H]^+$, 342.38 $[M+2H]^{2+}$, 683.37 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,55 (с, 2H), 4,49 (д, 1H), 4,31 (дт, 2H), 4,22-4,01 (м, 4H), 4,00-3,78 (м, 1H), 3,71 (ддт, 1H), 3,53 (с, 1H), 3,45 (дд, 1H), 3,39-3,32 (м, 1H), 3,20-3,00 (м, 5H), 2,96 (с, 3H), 2,78 (д, 10H), 2,50 (с, 3H), 2,31 (дт, 2H), 2,07-1,74 (м, 5H), 1,54 (с, 3H), 1,48 (кв, 8,6 Гц, 1H), 1,39-1,35 (м, 3H), 1,31 (дд, 12H), 0,93 (д, 3H).



S5-3-I18-1-2-3-3

[00701] **(3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(1-(4-(изобутил (метил)амино)бутаноил)азетидин-3-ил) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4-азациклотридекан -11,13-дион (S5-3-I18-1-2-3-3) (Соединение 178).**

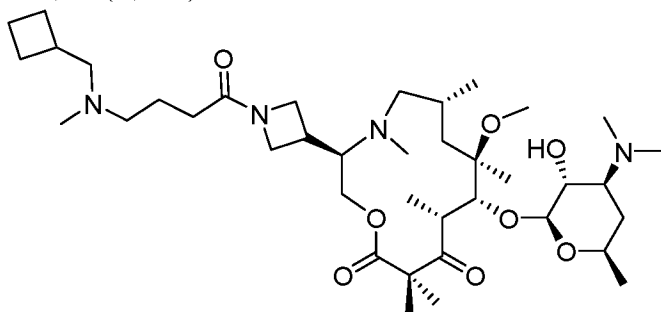
[00702] Получен в соответствии со способами **S5-3-I18-1-2-1-1** с заменой 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутановой кислотой и изобутиральдегидом с получением 12,22 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 237.98 $[M+3H]^+$, 356.41 $[M+2H]^{2+}$, 711.35 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,53 (с, 2,5H), 4,48 (д, 1H), 4,44-4,05 (м, 5H), 4,04-3,79 (м, 1H), 3,72 (ддт, 1H), 3,63 (с, 0,5H), 3,53-3,43 (м, 2H), 3,37 (ддд, 1H), 3,10 (т, 3H), 2,99 (с, 3H), 2,91 (д, 2H), 2,80 (д, 10H), 2,59 (с, 3H), 2,35 (кв, 2H), 2,11 (дк, 1H), 2,07-1,91 (м, 4H), 1,73 (д, 1H), 1,54 (с, 5H), 1,38 (д, 3H), 1,36-1,25 (м, 9H), 1,04 (д, 6H), 0,97 (д, 3H).



S5-3-I18-1-2-3-4

[00703] **(3R,6R,8R,9R,10R)-3-(1-(4-((циклопропилметил)(метил)амино) бутаноил)азетидин-3-ил)-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 (S5-3-I18-1-2-3-4) (Соединение 61).**

[00704] Получен в соответствии со способами **S5-3-I18-1-2-1-1** с заменой 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутановой кислотой и циклопропанкарбоксальдегидом с получением 13,35 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 237.32 $[M+3H]^3+$, 355.40 $[M+2H]^2+$, 709.41 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,53 (с, 2,5H), 4,49 (дд, 1H), 4,38 (т, 0,5H), 4,31-4,04 (м, 5H), 4,04-3,78 (м, 1H), 3,72 (ддт, 1H), 3,57 (с, 1H), 3,47 (дт, 2H), 3,42-3,33 (м, 1H), 3,23-3,04 (м, 3H), 3,02 (д, 2H), 2,99 (с, 3H), 2,89 (д, 3H), 2,80 (д, 7H), 2,71-2,46 (м, 3H), 2,37-2,28 (м, 2H), 2,10-1,91 (м, 4H), 1,74 (с, 1H), 1,57-1,46 (м, 4H), 1,38 (с, 3H), 1,36-1,27 (м, 9H), 1,19-1,08 (м, 1H), 0,97 (д, 3H), 0,82-0,69 (м, 2H), 0,48-0,38 (м, 2H).



S5-3-I18-1-2-3-5

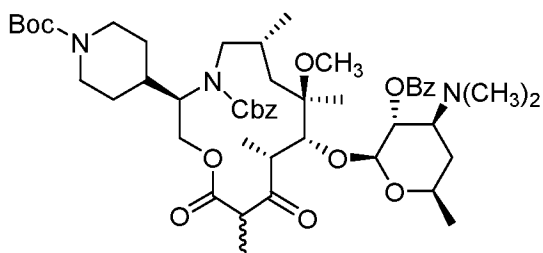
[00705] **(3R,6R,8R,9R,10R)-3-(1-(4-((циклобутилметил)(метил)амино)бутаноил)азетидин-3-ил)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-1-окса-4 -азациклотридекан-11,13-дион (S5-3-I18-1-2-3-5) (Соединение 156).**

[00706] Получен в соответствии со способами **S5-3-I18-1-2-1-1** с заменой 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутановой кислотой и циклобутанкарбоксальдегидом с получением 10,12 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли МС (ИЭР+) m/z : 241.97 $[M+3H]^3+$, 362.45 $[M+2H]^2+$, 723.40 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,54 (с, 2H), 4,49 (д, 1H), 4,38-4,24 (м, 1H), 4,10 (дд, 4H), 3,97 (с, 0,5H), 3,86-3,77 (м, 0,5H), 3,71 (ддт, 1H), 3,52 (с, 1H), 3,45 (дд, 2H), 3,41-3,33 (м, 1H), 3,11 (д, 2,5H), 3,04 (т, 3,5H), 2,97 (с, 3H), 2,78 (д, 7H), 2,75 (д, 4H), 2,55 (д, 3H), 2,31 (тд, 2H), 2,22-2,14 (м, 2H), 2,08-1,80 (м, 9H), 1,55-1,45 (м, 4H), 1,39-1,35 (м, 3H), 1,31 (дд, 9H), 0,94 (д, 3H).

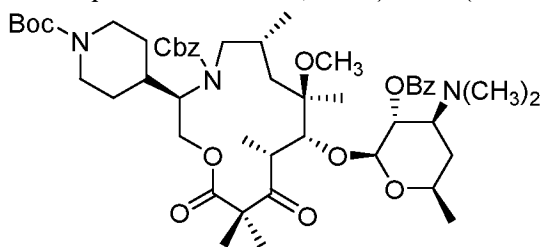
Схема 6.

[00707] *трет*-Бутил 4-((*R*)-1-(((2*R*,4*R*,5*R*,6*R*)-5-(((2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-3-(бензоилокси)-4-

42867886.1

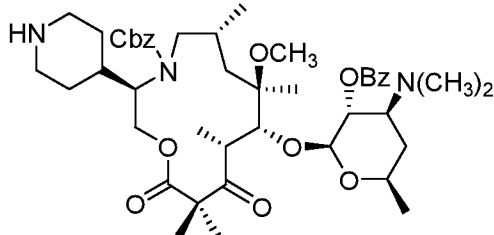
**S6-2-I10**

[00708] Бензил (3*R*,6*R*,8*R*,9*R*,10*R*,12*R*)-9-(((2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-3-(бензоилокси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)-3-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-8-метокси-6,8,10,12-тетраметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-4-карбоксилат (S6-2-I10). В колбе объемом 1 л находился спирт S6-1-I10 (1,80 г, 1,89 ммоль), который дважды подвергали азеотропной перегонке с толуолом и сушили в вакууме. Остаток растворяли в хлорбензоле (600 мл), атмосферу продували азотом и раствор дегазировали обработкой ультразвуком в вакууме. Атмосферу продували и дважды заполняли азотом, затем смесь нагревали при слабом кипении с обратным холодильником (температура бани 148 °C) в течение 23 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали на 120 г силикагеля, элюируя смесью 0-15% MeOH-дихлорметан-0,5% NH₄OH, с получением указанного в заголовке соединения (486 мг белого твердого вещества, 29%). МС (ИЭР+) *m/z*: 894.0 [M+H]⁺.

**S6-3-I10**

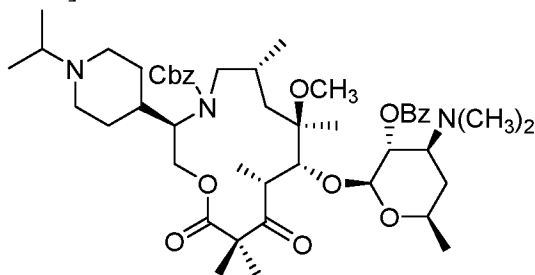
[00709] Бензил (3*R*, 6*R*, 8*R*, 9*R*, 10*R*)-9-(((2*S*, 3*R*, 4*S*, 6*R*)-3-(бензоилокси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)-3-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-4-карбоксилат (S6-3-I10) В колбе на 25 мл находился раствор S6-2-I10 (486 мг, 0,54 ммоль) в DME (5,5 мл), который охлаждали при -58°C в бане сухой лед-ацетон. По каплям добавляли раствор KHMDS (0,71 мл, 1,0 М в ТГФ, 0,71 ммоль) и смесь перемешивали при -58°C в течение 30 минут. По каплям добавляли диметилсульфат (102 μмоль, 1,08 ммоль), и полученную смесь перемешивали, давали ей нагреться до -10°C и выдерживали от -10 до -15°C в течение 1 часа. Добавляли триэтиламин (224 μл, 1,62 ммоль), колбу удаляли с бани и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и выливали в насыщенный водный NaHCO₃. Водную фазу трижды экстрагировали дихлорметаном, и объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Остаток очищали на 20 г силикагеля, элюируя смесью 0-8% MeOH-дихлорметан-0,5% NH₄OH с получением указанного в заголовке соединения (402 мг белого твердого вещества, 82%) МС

(ИЭР+) m/z : 908.1 $[M+H]^+$.



S6-4-I10-1

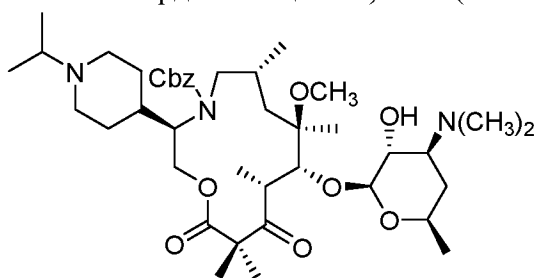
[00710] Бензил (3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-3-(бензилокси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-11,13-диоксо-3-(пиперидин-4-ил) -1-окса-4-азациклотридекан-4-карбоксилат (S6- 2-I10-1). Во флаконе объемом 20 мл находился раствор S6-3-I10 в дихлорметане (1,33 мл) и добавлялся ТФУ (0,33 мл), затем смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и выливали в насыщенный водный NaHCO_3 и водную фазу дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали, затем сушили над MgSO_4 , фильтровали и упаривали. Остаток растворяли в дихлорметане (1,33 мл) и добавляли ТФУ (0,33 мл), затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и выливали в насыщенный водный NaHCO_3 , и водную фазу дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, затем сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (357 мг белого твердого вещества). МС (ИЭР+) m/z : 404.7 $[M+2H]^{2+}$, 808.0 $[M+H]^+$.



S6-5-I10-1

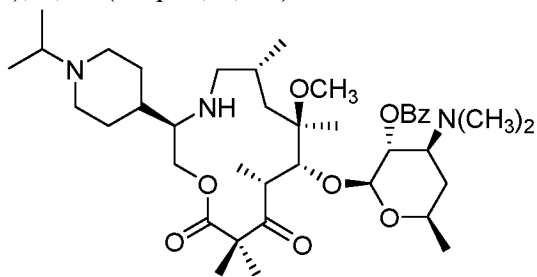
[00711] Бензил (3R,6R,8R,9R,10R,12R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-3-(бензилокси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-4-карбоксилат (S6-5-I10-1). Во флаконе объемом 20 мл находился раствор S6-4-I10 (357 мг, 0,44 $\mu\text{моль}$) в дихлорметане (1,7 мл), который перемешивали при комнатной температуре. Последовательно добавляли ацетон (161 $\mu\text{л}$, 2,2 ммоль), уксусную кислоту (25 $\mu\text{л}$, 0,44 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (186 мг, 0,882 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 23 часов. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и выливали в насыщенный водный NaHCO_3 , и водную фазу трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили над

MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (296 мг белого твердого вещества). МС (ИЭР+) m/z : 425.8 [M+2H]²⁺, 850.0 [M+H]⁺.



S6-6-I10-1

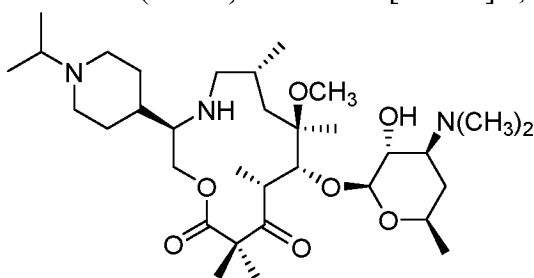
[00712] Бензил (3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3- (1-изопропилпиперидин-4-ил) - 8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-4-карбоксилат (S6- 6-I10-1) (Соединение 118). В колбе на 5 мл находился раствор S6-5-I10-1 (24 мг, 28 мкмоль) в 0,5 мл MeOH, который нагревали при 65°C в течение 6 часов, затем реакционную смесь упаривали. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ (колонка Atlantis ТЗ, 5-50% MeCN-вода-0,1% HCO₂H) с получением 13,4 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 373.8 [M+2H]²⁺, 746.3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄), ротомеры, сообщенные в совокупности δ 7,48-7,22 (м, 5H), 5,19 (кв, 2H), 4,61-4,39 (м, 1H), 4,37 (д, 1H), 4,20 (дд, 1H), 3,93 (т, 2H), 3,66-3,58 (м, 1H), 3,58-3,44 (м, 2H), 3,38-3,29 (м, 1H), 3,24 (т, 1H), 3,16-3,04 (м, 1H), 3,04-3,01 (м, 1H), 2,94-2,80 (м, 2H), 2,69 (д, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,44-2,33 (м, 5H), 2,04-1,93 (м, 2H), 1,93-1,74 (м, 4H), 1,69 (д, 1H), 1,52 (с, 1H), 1,46 (д, 1H), 1,42 (с, 2H), 1,33-1,28 (м, 3H), 1,28-1,19 (м, 11H), 1,16 (д, 3H), 1,13 (д, 5H), 0,98 (д, 1,5H), 0,92 (шир. с, 1,5H).



S6-7-I10-1

[00713] (2S,3R,4S,6R)-4-(Диметиламино)-2-(((3R,6R,8R,9R,10R)-3-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-9-ил)окси) -6-метилтетрагидро-2H-пиран-3-илбензоат (S6-7-I10- 1). В колбу на 20 мл помещали раствор S6-5-I10-1 (296 мг, 0,348 ммоль) в MeOH и добавляли водный раствор HCl (3,0 М, 0,23 мл, 0,696 ммоль). Смесь концентрировали и сушили под вакуумом, затем разбавляли MeOH (1,5 мл). Полученный раствор дегазировали под вакуумом и снова заполняли азотом. Добавляли Pd/C (5% Pd, 74 мг, 0,35 ммоль) и колбу пять раз продували водородом, затем интенсивно перемешивали в статическом водороде при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь фильтровали через слой Celite® и упаривали, и остаток очищали на 12 г силикагеля, элюируя смесью 0-20% MeOH-

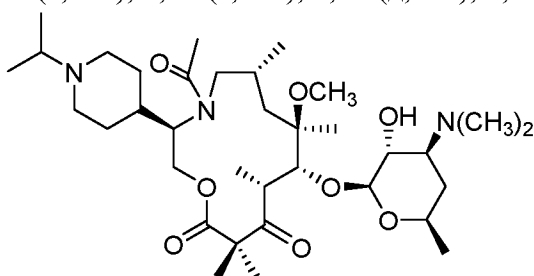
дихлорметан-0,5% 30% водного NH_4OH с получением 164 мг указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР+) m/z : 239.5 $[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$, 358.7 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$, 716.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



S6-8-I10-1-1

[00714] (3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(Диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3- (1-изопропилпиперидин-4-ил) -8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S6-3-I10-1 -2) (Соединение 7).

[00715] Получают из S6-7-I10-1 по способу S6-6-I10-1 с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 204.5 $[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$, 306.9 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$, 612.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,50 (с, 2H), 4,45 (д, 1H), 4,12 (д, 1H), 3,99 (дд, 1H), 3,78-3,67 (м, 1H), 3,56-3,40 (м, 5H), 3,40-3,33 (м, 1H), 3,04-2,95 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,82 (д, 1H), 2,80 (с, 6H), 2,75-2,67 (м, 1H), 2,48-2,33 (м, 1H), 2,27 (д, 1H), 2,11-1,91 (м, 3H), 1,89-1,79 (м, 2H), 1,78-1,61 (м, 3H), 1,61-1,50 (м, 2H), 1,49 (с, 3H), 1,48-1,40 (м, 1H), 1,38 (с, 3H), 1,35 (с, 5H), 1,33 (д, 6H), 1,32 (с, 4H), 1,30 (с, 1H), 0,99 (д, 3H).

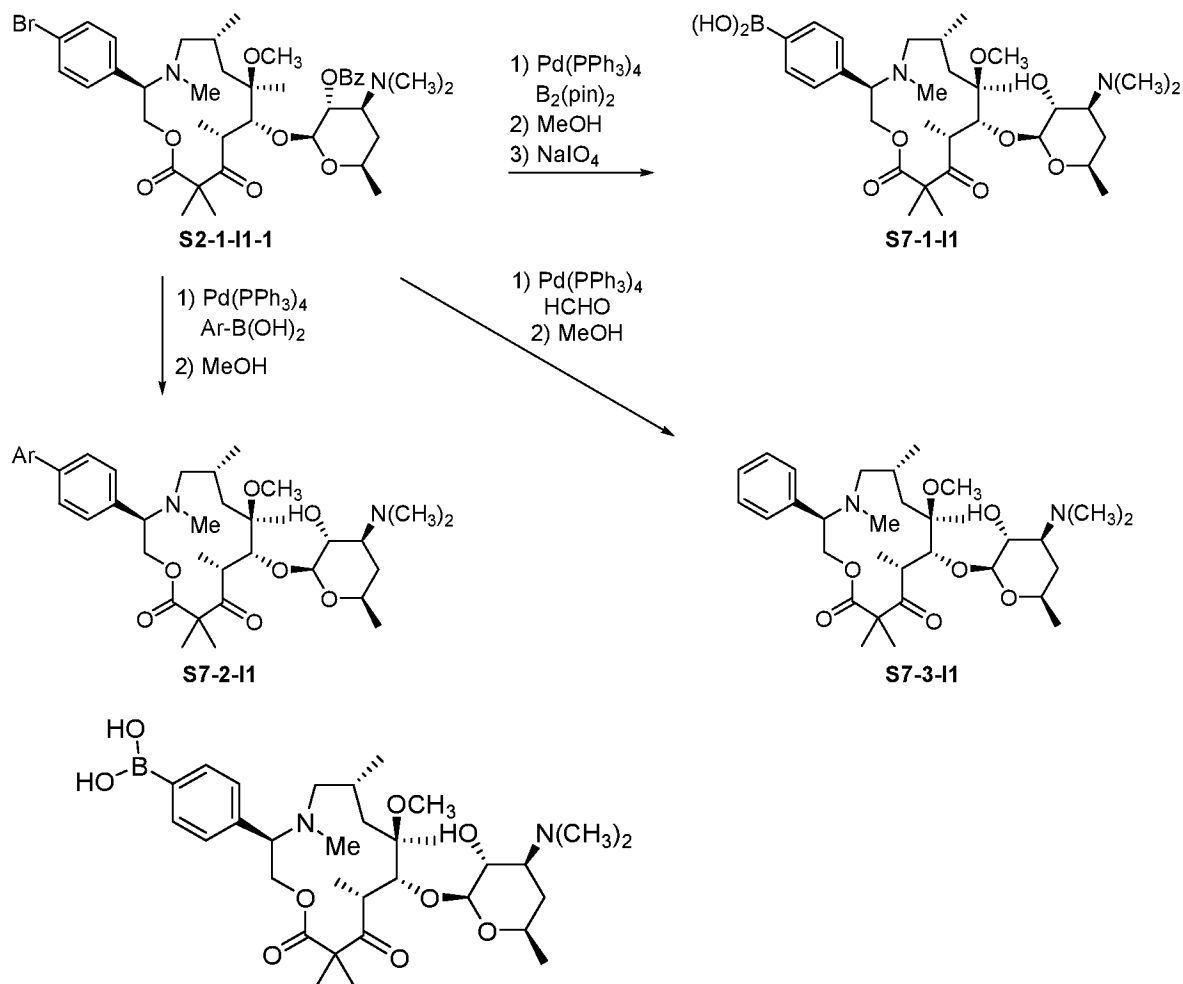


S6-8-I10-1-2

[00716] (3R,6R,8R,9R,10R)-4-Acetyl-9-(((2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино) -3-гидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3- (1-изопропилпиперидин-4-ил) -8-метокси-6,8,10,12,12-пентаметил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S6-8 -I10-1-2) (Соединение 174). В колбу на 5 мл добавляли раствор S6-7-I10-1 (40 мг, 0,056 ммоль) в дихлорметане (0,2 мл) и диизопропилэтиламин (0,019 мл, 0,111 ммоль), а затем уксусный ангидрид (0,010 мл, 0,111 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, затем реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и выливали в насыщенный водный бикарбонат натрия. Водную фазу трижды экстрагировали дихлорметаном, и объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния. Остаток очищали на 4 г силикагеля, элюируя смесью 0-20% MeOH-дихлорметан-0,5% 30% водного NH_4OH , с получением промежуточного ацетамида в виде белого твердого вещества. (34 мг, 81%) МС (ИЭР+) m/z : 379.8 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$, 758.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Удаление бензоата, как описано для S6-6-I10-1, дало указанное в заголовке соединение в виде формиатной

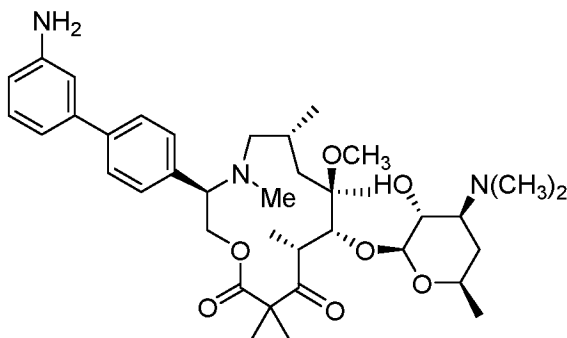
соли. МС (ИЭР+) m/z : 328.0 $[M+2H]^{2+}$, 654.4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4), ротомеры, сообщенные в совокупности δ 8,55 (с, 2H), 4,47-4,39 (м, 1H), 4,32-4,23 (м, 1H), 4,13-3,91 (м, 3H), 3,87 (т, 1H), 3,69 (дд, 1H), 3,65-3,52 (м, 1H), 3,47-3,32 (м, 4H), 3,22 (с, 1H), 3,00-2,81 (м, 3H), 2,77 (с, 3H), 2,75 (д, 1H), 2,70 (д, 3H), 2,69 (с, 2H), 2,36 (с, 2H), 2,22 (с, 1H), 2,12-1,91 (м, 5H), 1,81 (д, 2H), 1,64 (с, 2H), 1,60 (с, 1H), 1,50 (кв, 2H), 1,38-1,25 (м, 16H), 1,24 (д, 3H), 1,17-1,06 (м, 1H), 1,04 (д, 1H), 0,99 (д, 2H).

Схема 7.

**S7-1-11**

[00717] **(4-((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)фенил)бороновая кислота (S7-1- II) (Соединение 133).** S2-1-II-1 (27 мг, 0,036 ммоль) и бис(пинаколато)диборон (B_2pin_2) (13,6 мг, 0,054 ммоль) растворяли в ДМСО (0,5 мл). Добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (7,6 мг, 0,006 ммоль). Реакционную смесь дегазировали и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 10 минут. Затем реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 часов. Затем ее охлаждали, разбавляли дихлорметаном и добавляли водный $NaHCO_3$ (10 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном, и объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали. МС (ИЭР+) m/z : 404.3 $[M+2H]^{2+}$, 807.5 $[M+H]^+$. Неочищенный материал (25 мг, 0,031 ммоль) растворяли в MeOH (0,5 мл) и нагревали при

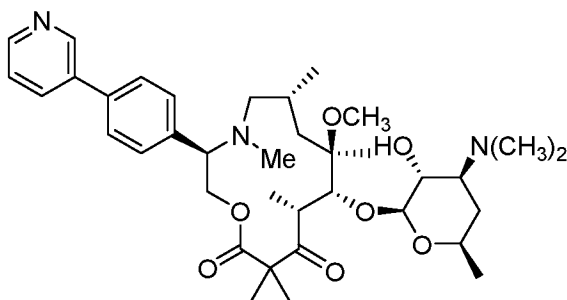
60°C до тех пор, пока ЖХ/МС не указала на полное израсходование исходного материала (16 часов). Реакционную смесь фильтровали через шприцевой фильтр с помощью метанола и упаривали. Остаток растворяли в ТГФ/Н₂O (0,8 мл/0,2 мл) и добавляли NaIO₄ (22,6 мг, 0,11 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Добавляли HCl (1М, 0,11 мл, 0,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ (MeCN-вода-0,1% HCO₂H) с получением 8,42 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) *m/z*: 207.5 [M+3H]³⁺, 310.7 [M+2H]²⁺, 620.4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,54 (с, 2H), 7,70 (д, 2H), 7,36 (с, 2H), 4,75-4,60 (м, 1H), 4,47 (д, 1H), 4,21 (с, 1H), 3,76-3,64 (м, 1H), 3,46-3,27 (м, 2H), 3,17 (с, 1H), 3,06 (с, 3H), 2,67 (с, 6H), 1,96 (дт, 1H), 1,48 (д, 1H), 1,43 (с, 3H), 1,41-1,26 (м, 10H), 1,10-0,79 (м, 4H).



S7-2-II-1

[00718] (3R,6R,8R,9R,10R)-3-(3'-Амино-[1,1'-бифенил]-4-ил)-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 (S7-2-II-1) (Соединение 93). S2-1-II-1 (25 мг, 0,033 ммоль) и (3-аминофенил)бороновую кислоту (7,5 мг, 0,049 ммоль) суспендировали в толуоле (0,66 мл) и растворе NaCO₃ (2М, 0,33 мл). Добавляли Pd(PPh₃)₄ (7,6 мг, 0,006 ммоль). Реакционную смесь дегазировали и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 10 минут, а затем нагревали при 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли дихлорметаном, и добавляли водный NaHCO₃ (10 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном, и объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали. Остаток очищали на 4 г силикагеля (элюирование 0-10% MeOH-дихлорметан+0,5% 30% водного NH₄OH) с получением белого твердого вещества (20 мг, 79%). МС (ИЭР+) *m/z*: 258.1 [M+3H]³⁺, 386.7 [M+2H]²⁺, 772.4 [M+H]⁺. Материал (20 мг, 0,026 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 упаривали. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ (MeCN-вода-0,1% HCO₂H) с получением 6,77 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) *m/z*: 233.5 [M+3H]³⁺, 334.7 [M+2H]²⁺, 668.4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,56 (д, 1H), 7,59 (с, 2H), 7,17 (т, 1H), 7,03-6,91 (м, 2H), 6,72 (дд, 1H), 4,54 (с, 1H), 4,45 (д, 1H), 4,34 (с, 1H), 4,12 (д, 1H), 3,81 (с, 1H), 3,64 (дт, 1H), 3,39-3,28

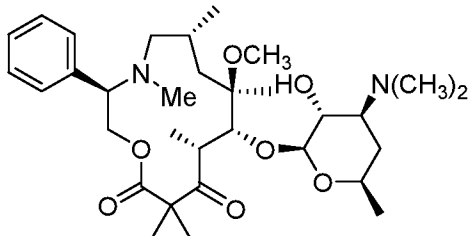
(м, 2H), 2,92 (д, 2H), 2,49 (с, 5H), 2,34 (с, 2H), 2,15 (д, 3H), 1,84 (д, 1H), 1,41 (с, 3H), 1,31 (дд, 10H), 0,87-0,80 (м, 2H).



S7-2-I1-2

[00719] **(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-(4-(пиридин-3-ил)фенил) -1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S7- 2-I1-2) (Соединение 189).**

[00720] Получен в соответствии со способами S7-2-I1-1 с заменой пиридин-3-илбороновой кислоты с получением 2,47 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 218.8 $[M+3H]^3+$, 327.7 $[M+2H]^2+$, 654.4 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,83 (д, 1H), 8,54 (д, 2H), 8,13 (дт, 1H), 7,72 (с, 2H), 7,54 (дд, 1H), 4,59 (с, 1H), 4,50 (д, 1H), 4,16 (д, 1H), 3,81 (с, 1H), 3,69 (дт, 1H), 3,41 (т, 1H), 3,32 (ч, 2H), 3,17 (с, 1H), 2,96 (с, 1H), 2,67 (с, 5H), 2,37 (с, 1H), 2,28-2,05 (м, 2H), 1,94 (д, 1H), 1,42 (с, 3H), 1,32 (дт, 8H), 0,87 (с, 3H).

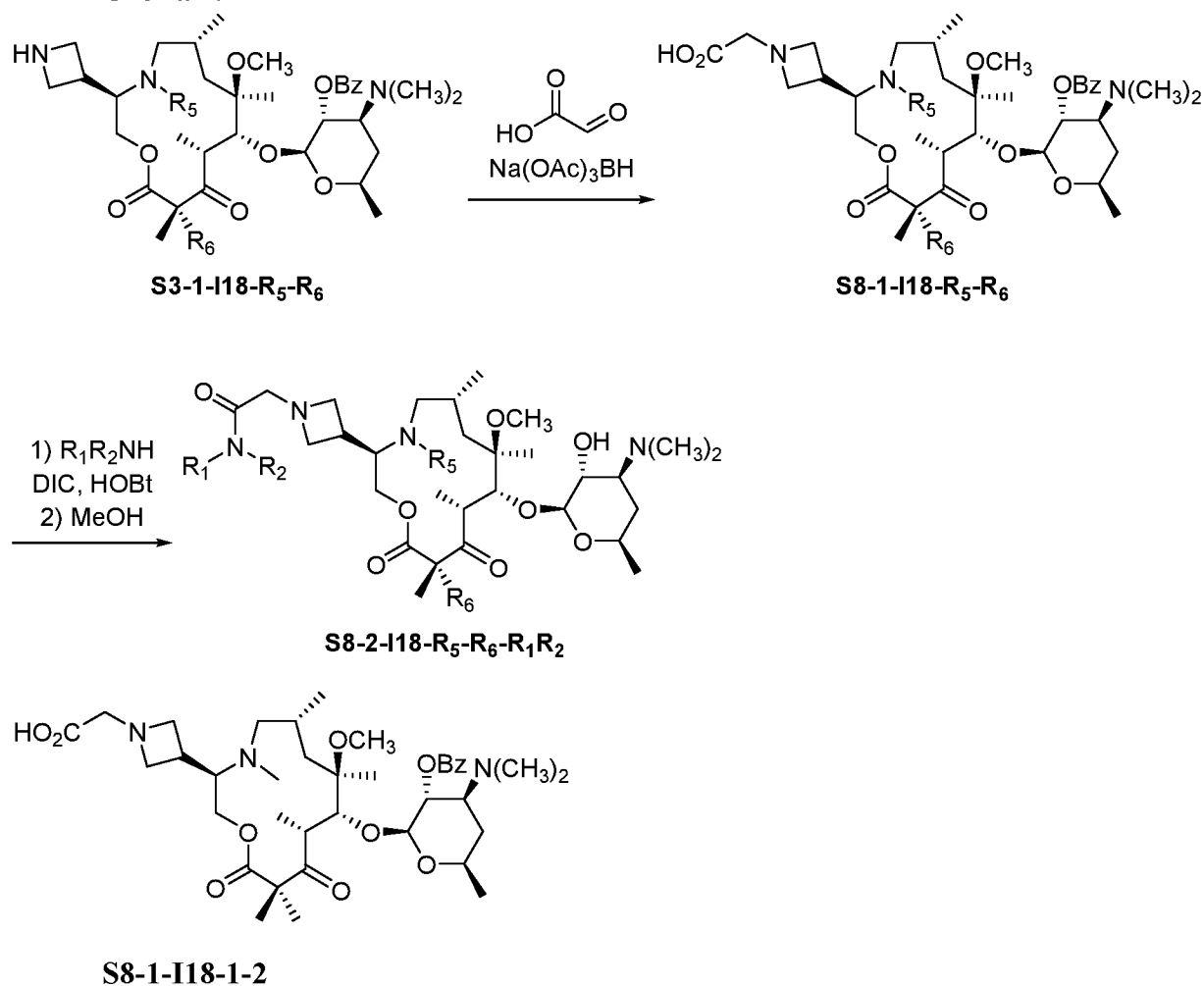


S7-3-I1

[00721] **(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-фенил-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S7-3-I1) (соединение 42).** S2-1-I1-1 (25 мг, 0,033 ммоль), CS_2CO_3 (32 мг, 0,099 ммоль) и $HCHO$ (48% в H_2O , 3 мкл, 0,049 ммоль) растворяли в ДМСО (0,5 мл). Добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (7,6 мг, 0,006 ммоль). Реакционную смесь дегазировали и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 10 минут. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 5 часов, после чего ее охлаждали, разбавляли дихлорметаном и добавляли водный $NaHCO_3$ (10 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном, и объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали. Остаток очищали на 4 г силикагеля (элюирование смесью 0-10% $MeOH$ -дихлорметан+0,5% 30% водного NH_4OH) с получением белого твердого вещества (20 мг, 79%). МС (ИЭР+) m/z : 341.2 $[M+2H]^2+$, 681.4 $[M+H]^+$. Материал (20 мг, 0,026 ммоль) растворяли в $MeOH$ (0,5 мл), и реакцию смесь 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 упаривали. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ (MeCN-вода-0,1% HCO₂H) с получением 6,07 мг указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) *m/z*: 233.5 [M+3H]³⁺, 334.7 [M+2H]²⁺, 668.4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,56 (с, 1H), 7,72-7,12 (м, 5H), 4,49 (т, 2H), 4,21 (д, 2H), 3,86-3,58 (м, 2H), 3,45-3,24 (м, 2H), 3,14-2,82 (м, 4H), 2,59 (с, 6H), 2,33 (с, 3H), 2,25-1,98 (м, 2H), 1,89 (т, 2H), 1,50-1,16 (м, 14H), 0,84 (д, 3H).

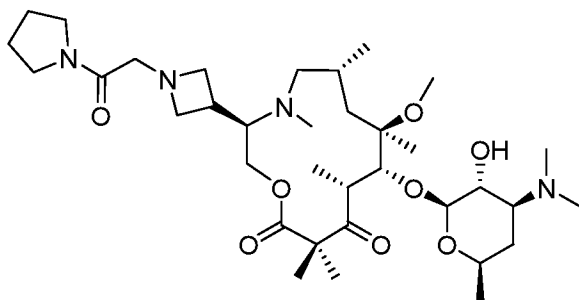
Схема 8.



[00722]

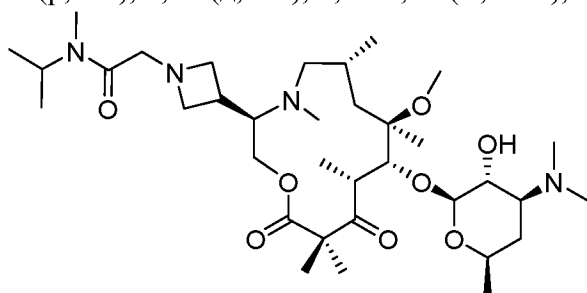
2-(3-((3R,6R,8R,9R,10R)-9-(((2S,3R,4S,6R)-3-(бензоилокси)-4-(диметиламино)-6-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси) -8-метокси-4,6,8,10,12,12-гексаметил-11,13-диоксо-1-окса-4-азациклотридекан-3-ил)азетидин-1-ил)уксусная кислота (S8-18-I1-1-2). S3-1-I18-1-2 (152 мг, 0,23 ммоль) и моногидрат глиоксиловой кислоты (63,5 мг, 0,690 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл) и добавляли Na(OAc)₃BH (146 мг, 0,690 ммоль) и уксусную кислоту (0,0394 мл, 0,690 ммоль). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь гасили медленным добавлением NaHCO₃ (насыщ., водн.) до достижения pH 7-8. Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали EtOAc (4 раза). Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого указанного в заголовке соединения (155,8 мг, 94%) в виде белого твердого вещества. Материал использовали без

дополнительной очистки.



S8-2-I18-1-2-1

[00723] (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-(1-(2-оксо-2-(пирролидин-1-ил) этил)азетидин-3-ил)-1-окса-4-азациклотридекан-11,13-дион (S8-2-I18-1-2-1) (Соединение 45). Неочищенный S8-1-I18-1-2 (37 мг, 0,0515 ммоль) растворяли в сухом EtOAc (0,6 мл) и *N, N*-диизопропилэтиламине (17,9 мкл, 0,103 ммоль). Добавляли пирролидин (5,06 мкл, 0,0618 ммоль), а затем пропилфосфоновый ангидрид (60 мкл; 50% -ный раствор в EtOAc), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем при 40°C в течение ~ 4 часов. Реакционную смесь гасили NaHCO₃ (насыщ., водн.), Экстрагировали EtOAc (1 мл x 3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Неочищенное вещество растворяли в MeOH (1 мл), и реакционную смесь нагревали до 40°C в течение ~ 21 часа. Реакционную смесь упаривали. Остаток растворяли в 0,1% водной муравьиной кислоте (0,2 мл) и MeCN (0,3 мл) и очищали с помощью ВЭЖХ (MeCN-вода-0,1% HCO₂H) с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) *m/z*: 667.35 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,51 (с, 2H), 4,75-4,62 (м, 1H), 4,51-4,43 (м, 2H), 4,33-3,97 (м, 3H), 3,94-3,56 (м, 6H), 3,56-3,35 (м, 8H), 3,26-3,17 (м, 1H), 3,11-2,86 (м, 6H), 2,82-2,68 (м, 9H), 2,07-1,93 (м, 3H), 1,88 (р, 2H), 1,49 (д, 5H), 1,42-1,28 (м, 12H), 1,28-1,19 (м, 1H), 1,07-0,85 (м, 3H).

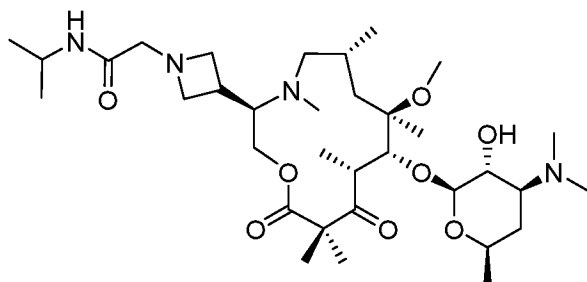


S8-2-I18-1-2-2

[00724] 2-(3-((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)азетидин-1-ил)-N-изопропил-N-метилацетамид (S8-2-I18-1-2-2) (Соединение 192).

[00725] Получен в соответствии со способами S8-2-I18-1-2-1 и *N*-метилизопропиламином с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) *m/z*: 669.40 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,49

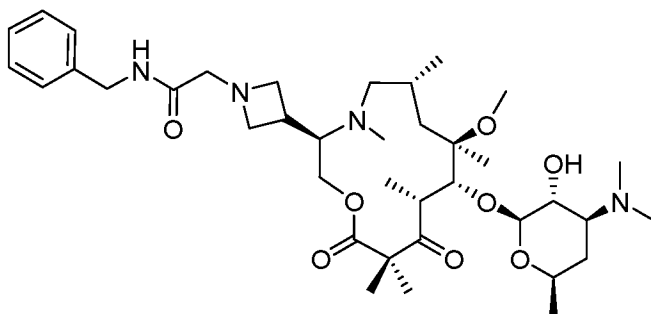
(с, 2H), 4,76-4,60 (м, 1H), 4,46 (д, 1H), 4,36-4,18 (м, 1H), 4,15-3,85 (м, 5H), 3,82-3,68 (м, 3H), 3,65-3,57 (м, 1H), 3,52-3,33 (м, 4H), 3,10-2,95 (м, 4H), 2,87-2,74 (м, 10H), 2,73-2,56 (м, 2H), 2,45 (с, 1H), 2,01 (д, 2H), 1,69 (т, 1H), 1,49 (д, 4H), 1,43-1,17 (м, 16H), 1,16-1,06 (м, 4H), 1,04-0,89 (м, 3H).



S8-2-I18-1-2-3

[00726] **2-(3-((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)азетидин-1-ил)-N-изопропилацетамид (S8-2-I18-1-2-3) (Соединение 36).**

[00727] Получено в соответствии со способами S8-2-I18-1-2-1 и изопропиламином с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 655.40 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,47 (с, 3H), 4,46 (д, 1H), 4,34-4,18 (м, 1H), 4,11 (дд, 1H), 4,05-3,91 (м, 2H), 3,84-3,68 (м, 3H), 3,68-3,59 (м, 1H), 3,52-3,34 (м, 5H), 3,21-3,12 (м, 2H), 3,06 (д, 3H), 3,03-2,91 (м, 2H), 2,86-2,73 (м, 9H), 2,10-1,96 (м, 2H), 1,73 (д, 1H), 1,49 (д, 5H), 1,40 (д, 4H), 1,33 (кв, 8H), 1,28-1,19 (м, 3H), 1,14 (дд, 6H), 1,03 (д, 2H), 0,93 (д, 1H).



S8-2-I18-1-2-4

[00728] **N-бензил-2-(3-((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)азетидин-1-ил)ацетамид (S8-2-I18-1-2-4) (Соединение 20).**

[00729] Получен в соответствии со способами S8-2-I18-1-2-1 и бензиламином с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. МС (ИЭР+) m/z : 703.41 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,53 (с, 1H), 7,40-7,14 (м, 5H), 4,62-4,42 (м, 1H), 4,38 (с, 2H), 4,28-4,02 (м, 2H), 4,00-3,84 (м, 1H), 3,78-3,56 (м, 4H), 3,49-3,34 (м, 3H), 3,27-3,16 (м, 4H), 3,15-3,09 (м, 1H), 3,07-2,86 (м, 5H), 2,81-2,66 (м, 8H), 1,98 (д, 2H), 1,48 (д, 5H), 1,42-1,18 (м, 15H), 1,09-0,86 (м, 4H).

[00730] Следующие ниже соединения были получены с применением методов синтеза, аналогичных описанным выше для получения **S1-5-II-1** на Схеме 1, используя указанный аминоспирт. Синтезы завершали снятием защиты с бензоильной группы, как описано выше.

Соединение	Аминоспирт	Характеристика

P. aeruginosa	МП-3
A. baumannii	МП-15

Несколько исследуемых макролидов продемонстрировали сильную активность против этих грамотрицательных штаммов, включая штаммы с множественной лекарственной устойчивостью. Использовали стандартные процедуры CLSI для определения МИК при разведении бульона. Данные МИК представлены как «+++» для значений меньше или равных 4 мг/л, «++» для значений больше 4 мг/л и меньше или равных 32 мг/л и «+». для значений более 32 мг/л. «--» указывает на то, что соединение не тестировалось на конкретном штамме. Данные представлены в Таблице В.

Таблица В

Соединение #	S. aureus МП-12	E. coli МП-4	K. pneumoniae МП-546	K. pneumoniae МП-648	P. aeruginosa МП-3	A. baumannii МП-15
1	+	+	+	--	+	+
2	+	++	+	--	+	+
4	+	+	+	--	+	+
5	+	+++	++	--	+	+
6	+	++	++	--	+	+
7	++	+++	+++	--	+	+
8	+	+++	++	--	+	+
9	+	++	++	--	+	+
10	++	+++	++	--	+	++
11	++	+++	+++	--	+	+
12	++	+++	+++	--	+	+
13	++	++	++	--	+	+
14	+	+++	+	--	+	+
15	++	+++	++	--	+	+
16	++	+++	++	++	+	+
17	++	+++	+++	--	+	++
18	+	+++	++	++	+	+
19	+	+	+	--	+	+
20	++	+++	++	--	+	+
21	+	+	+	--	+	+
22	++	++	+	+	+	+
23	+	++	++	--	+	+

Соединение #	S. aureus МП-12	E. coli МП-4	K. pneumoniae МП-546	K. pneumoniae МП-648	P aeruginosa МП-3	A. baumanii МП-15
24	++	+++	+++	+++	+	+
25	++	+++	+++	++	+	+
26	+	++	+	--	+	+
27	+	+	+	--	+	+
28	++	+++	+++	--	+	+
29	+	+++	++	--	+	+
30	++	+++	+++	+++	+	+
31	+	+++	+++	++	+	+
32	+	+++	++	++	+	+
33	+	++	+	--	+	+
34	+	++	+	--	+	+
35	+	+++	++	--	+	+
36	+	++	++	--	+	+
37	++	+++	+++	++	+	+
38	++	+++	++	--	+	+
39	++	++	++	--	+	+
40	++	+++	+++	--	+	+
41	++	+++	+++	++	+	+
42	+	++	+	--	+	+
43	++	+++	+++	--	+	+
44	+	++	+	--	+	+
45	++	+++	++	--	+	+
46	+	+++	++	--	+	+
47	+	++	+	--	+	+
48	++	+++	+++	--	+	+
49	++	+++	+++	++	+	+
50	++	++	++	++	+	+
51	++	+++	+++	++	+	++
52	+	+++	++	--	+	+
53	++	+++	+++	--	+	+
55	++	++	++	+	+	+

Соединение #	S. aureus МП-12	E. coli МП-4	K. pneumoniae МП-546	K. pneumoniae МП-648	P aeruginosa МП-3	A. baumanii МП-15
56	+	+	+	--	+	+
57	++	+++	++	--	+	+
60	++	+++	++	++	+	+
61	+	++	++	+	+	+
62	++	+++	++	--	+	+
63	++	+++	+++	--	+	+
64	++	+++	+++	--	+	+
65	+	++	+	--	+	+
66	+	+++	++	--	+	+
67	+	+++	++	--	+	+
68	++	+++	++	--	+	+
69	++	+++	+++	++	+	+
70	++	+++	++	--	+	+
71	++	+++	+++	+++	+	+
73	++	+++	+++	--	+	++
74	+	+++	++	--	+	+
76	++	+++	+++	--	+	+
77	+	++	++	--	+	+
79	+++	+++	++	--	+	+
80	++	+++	++	--	+	+
81	+	+++	++	--	+	+
82	+	+	+	--	+	+
85	+	+++	++	--	+	+
86	++	+++	+++	++	+	+
87	+++	+++	++	--	+	+
88	+	+	+	--	+	+
89	+	++	+	--	+	+
90	+	++	++	--	+	+
91	+	+++	++	--	+	+
92	++	++	+	--	+	+
93	++	++	+	--	+	+

Соединение #	S. aureus МП-12	E. coli МП-4	K. pneumoniae МП-546	K. pneumoniae МП-648	P aeruginosa МП-3	A. baumanii МП-15
94	++	+++	+++	++	+	+
95	++	+++	+++	++	+	+
96	+	++	+	--	+	+
98	++	+++	++	--	+	+
99	+	+++	+++	--	+	+
100	+	++	++	--	+	+
101	++	+++	+++	--	+	++
102	+	+	+	--	+	+
103	++	+++	+++	++	+	++
104	++	+++	++	--	+	+
105	+	++	+	--	+	+
106	+	+	+	--	+	+
107	+	++	++	--	+	+
108	++	+++	+++	+++	+	+
109	+	+++	+++	--	+	+
110	++	+++	+++	--	+	+
111	++	++	++	++	+	+
112	++	+++	+++	--	+	++
113	+	++	+	--	+	+
114	++	+++	+++	++	+	+
115	++	+++	++	++	+	+
116	++	+++	+++	--	+	+
117	+	++	++	--	+	+
118	+	+	+	--	+	+
119	++	+++	++	++	+	+
120	+	++	++	+	+	+
121	++	+++	+++	--	+	+
122	++	+++	++	++	+	+
123	++	+++	++	--	+	+
124	++	+++	+++	++	+	+
125	+	+++	++	++	+	+

Соединение #	S. aureus МП-12	E. coli МП-4	K. pneumoniae МП-546	K. pneumoniae МП-648	P aeruginosa МП-3	A. baumanii МП-15
126	++	+++	++	++	+	+
127	++	+++	++	++	+	+
128	+	+++	++	++	+	+
129	+	+++	++	--	+	+
130	+	++	+	--	+	+
131	++	+++	+++	+++	+	++
132	++	++	++	+	+	+
133	+	++	+	--	+	+
134	+	+++	++	--	+	+
135	+	++	+	++	+	+
136	+	++	+	+	+	+
137	+	++	++	--	+	+
138	++	+++	+++	++	+	+
139	+	++	+	+	+	+
140	+	++	+	--	+	+
142	++	++	++	--	+	+
143	+	+++	+++	+++	+	+
144	+	+++	++	+	+	+
145	+	+++	++	++	+	+
146	+	++	+	+	+	+
147	+	++	++	--	+	+
148	+	+++	++	--	+	+
149	+	+++	++	--	+	+
151	+	+++	+++	+++	+	+
154	++	+++	++	--	+	+
155	++	+++	+++	--	+	++
156	+	+++	++	++	+	+
157	+	++	++	--	+	+
158	++	+++	+++	+++	+	+
159	+	++	+	--	+	+
162	+	++	++	--	+	++

Соединение #	S. aureus МП-12	E. coli МП-4	K. pneumoniae МП-546	K. pneumoniae МП-648	P aeruginosa МП-3	A. baumanii МП-15
164	++	+++	+++	++	+	+
165	+	+++	++	++	+	+
166	+	+++	+++	--	+	+
167	++	+++	++	--	+	+
168	++	+++	++	+	+	+
169	++	+++	++	--	+	+
170	++	++	++	--	+	+
171	+	++	++	--	+	+
172	++	+++	+++	+++	+	+
173	+	++	+	--	+	+
174	+	+	+	--	+	+
175	++	+++	+++	--	+	+
176	++	++	++	+	+	+
177	++	++	++	+	+	+
178	+	+++	++	++	+	+
179	++	+++	++	--	+	+
180	+	++	+	--	+	+
181	++	++	+	+	+	+
182	+	+++	+++	--	+	+
183	++	+++	++	++	+	+
184	++	+++	+++	--	+	+
186	+	+++	++	--	+	+
187	+	+++	+++	++	+	+
188	+	+	+	--	+	+
189	+	++	+	--	+	+
190	+	++	++	--	+	+
191	+	++	+	--	+	+
192	++	+++	++	--	+	+
193	+	+++	++	--	+	+
194	++	+++	+++	++	+	+
195	++	+++	--	++	+	+

Соединение #	S. aureus МП-12	E. coli МП-4	K. pneumoniae МП-546	K. pneumoniae МП-648	P aeruginosa МП-3	A. baumanii МП-15
196	+	++	--	+	+	+
197	+	++	--	+	+	+
198	+	+	--	+	+	+
199	++	+++	+++	--	+	+
200	++	++	--	+	+	+
201	+	++	--	+	+	+
202	+	++	--	+	+	+
203	+	++	--	+	+	+
204	+	+	+		+	+
205	+	+	+		+	+

Эквиваленты и объем

[00732] В формуле изобретения артикли такие, как «a», «an» и «the» могут означать один или более, чем один, если не указано иное или иным образом не очевидно из контекста. Претензии или описания, которые включают «или» между одним или несколькими членами группы, считаются удовлетворенными, если один, несколько или все члены группы присутствуют, используются или иным образом относятся к данному продукту или процессу, если не указано иное. Если не указано иное или иное не очевидно из контекста. Изобретение включает варианты реализации, в которых ровно один член группы присутствует, используется или иным образом относится к данному продукту или процессу. Изобретение включает варианты реализации, в которых более одного или все члены группы присутствуют, используются или иным образом относятся к данному продукту или процессу.

[00733] Кроме того, изобретение охватывает все варианты, комбинации и перестановки, в которых одно или несколько ограничений, элементов, пунктов и описательных терминов из одного или нескольких перечисленных пунктов формулы изобретения вводятся в другой пункт формулы. Например, любой пункт формулы, зависящий от другого пункта, может быть изменен для включения одного или нескольких ограничений, обнаруженных в любом другом пункте формулы, который зависит от того же базового пункта. Если элементы представлены в виде списков, *например*, в формате группы Маркуша, каждая подгруппа элементов также раскрыта и любой элемент(-ы) может быть

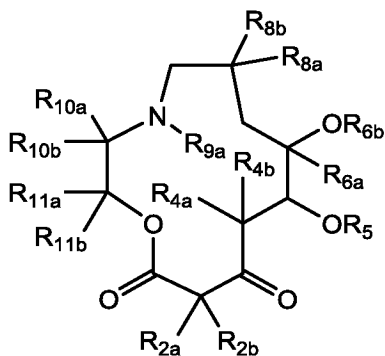
удален из группы. Следует понимать, что, как правило, когда изобретение или аспекты изобретения упоминается/упоминаются как содержащие определенные элементы и/или особенности, определенные варианты реализации изобретения или аспектов изобретения состоят или по существу состоят из, таких элементов и/или особенностей. Для простоты эти варианты осуществления не были конкретно изложены *in haec verba* в данном документе. Также следует отметить, что термины «включающий» и «содержащий» предназначены быть открытыми и позволяют включать дополнительные элементы или стадии. Там, где приведены диапазоны, конечные точки включены. Кроме того, если не указано иное или иное не очевидно из контекста и понимания среднего специалиста в данной области, значения, которые выражены как диапазоны, могут принимать любое конкретное значение или поддиапазон в указанных диапазонах в различных вариантах реализации изобретения вплоть до десятых единиц нижнего предела диапазона, если контекст явно не диктует иное.

[00734] Данная заявка относится к различным выданным патентам, опубликованным патентным заявкам, журнальным статьям и другим публикациям, все из которых включены в данный документ посредством ссылки. Если есть противоречие между какой-либо из включенных ссылок и настоящей спецификацией, спецификация имеет преимущественную силу. Кроме того, любой конкретный вариант реализации данного изобретения, относящийся к известному уровню техники, может быть явно исключен из любого одного или нескольких пунктов формулы изобретения. Поскольку такие варианты реализации считаются известными среднему специалисту в данной области техники, они могут быть исключены, даже если исключение не изложено в данном документе явно. Тот или иной конкретный вариант реализации изобретения может быть исключен из любого пункта формулы изобретения по любой причине, независимо от того, связан ли он с существованием предшествующего уровня техники.

[00735] Специалисты в данной области поймут или смогут установить, используя не более чем обычное экспериментирование, многие эквиваленты конкретных вариантов реализации, описанных в данном документе. Объем настоящих вариантов реализации, описанных в данном документе, не предназначен для ограничения приведенным выше описанием, а скорее изложен в прилагаемой формуле изобретения. Специалисты в данной области техники поймут, что в это описание могут быть внесены различные изменения и модификации, не выходящие за рамки сущности или объема данного изобретения, как определено в следующей формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы I:



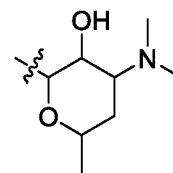
I

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, где 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;

и 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 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 C_{1-10} алкила;



R_5 выбран из группы, состоящей из -H, кислородозащитной группы и , где « ~ » указывает на точку присоединения

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

R_{6b} представляет собой -H, необязательно замещенный C_{1-10} алкил, необязательно замещенный C_{1-10} гидроксипалкил и необязательно замещенный аллил;

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, -CO₂-алкиленарила, -C(=O)-алкила и необязательно замещенного C_{1-10} алкила;

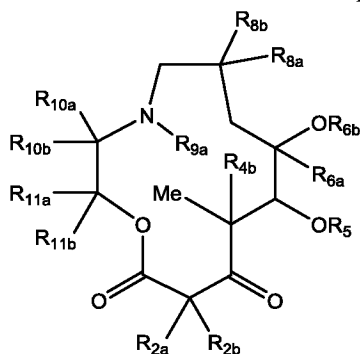
один из R_{10a} и R_{10b} выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного C_{1-10} алкила, -CO₂H и -CO₂-алкила; и

другой из R_{10a} и R_{10b} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила, содержащего по меньшей мере

одну двойную связь, необязательно замещенного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила; и

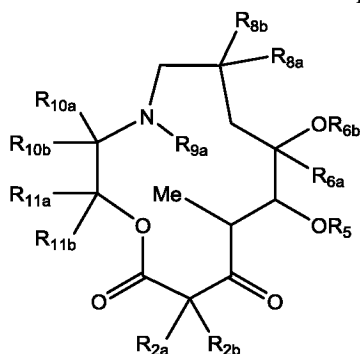
R_{11a} и R_{11b} , каждый независимо, выбран из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного C_{1-10} алкила.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой соединение формулы IA:



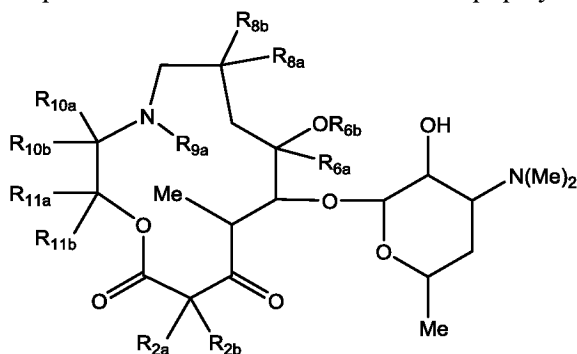
IA.

3. Соединение по пп. 1 или 2, или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой соединение формулы IB:



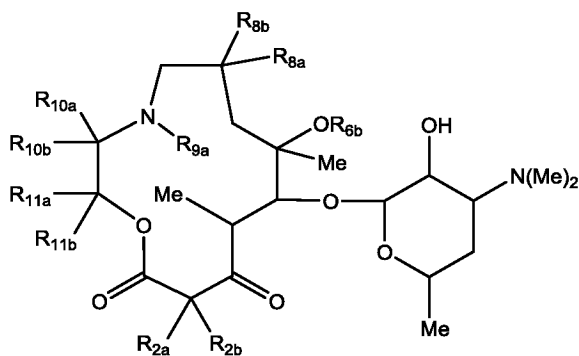
IB.

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:

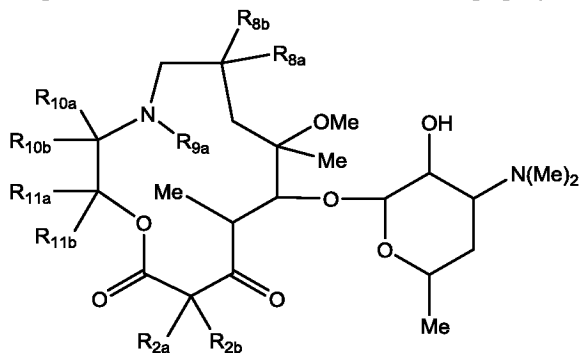


ID.

6. Соединение по п. 5 или его фармацевтически приемлемая соль, 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.

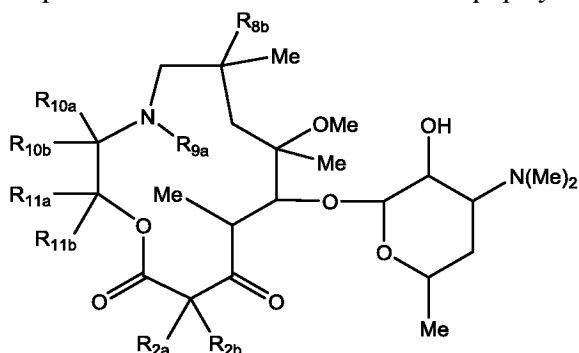
7. Соединение по п. 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{6b} выбран из группы, состоящей из метила, гидроксиметила, гидроксэтила, гидроксипропила, гидроксibuтила, гидроксипентила, гидроксигексила, $-CH_2CHONCH_2OH$ и аллила.

8. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой соединение формулы IE:



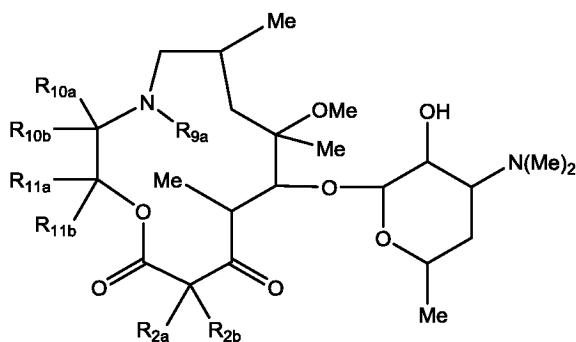
IE.

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 -H или C₁₋₄ 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 C₁₋₁₀ 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, представляет собой необязательно замещенный C₁₋₁₀ алкил.

16. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R_{11a} и R_{11b} 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 C₁₋₁₀ алкил.

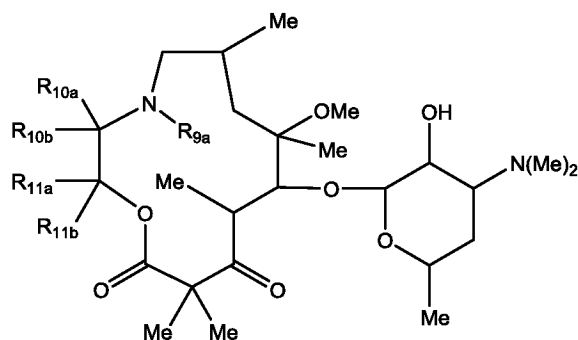
18. Соединение по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из R_{2a} и R_{2b} представляет собой метил, а другой из R_{2a} и R_{2b} представляет собой H, или оба из R_{2a} и R_{2b} представляют собой метил.

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, а 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 C₁₋₁₀ 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 C₁₋₁₀ алкила, необязательно замещенного C₁₋₁₀ алкокси и необязательно замещенный C₁₋₁₀ алкенил, где необязательно замещенный C₁₋₁₀ алкил, необязательно замещенный C₁₋₁₀ алкокси и необязательно замещенный C₁₋₁₀ алкенил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными 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 ИН:



ИН.

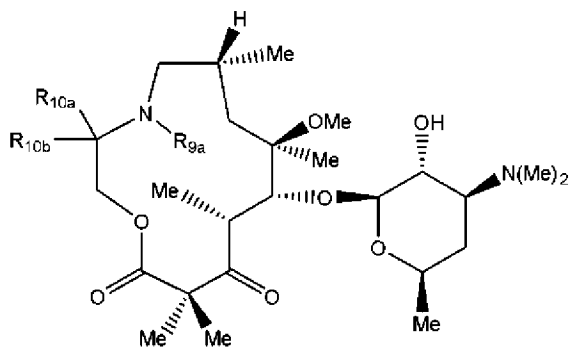
23. Соединение по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{9a} представляет собой -H или C_{1-4} алкил, и один из R_{10a} и R_{10b} представляет собой -H или необязательно замещенный C_{1-10} алкил.

24. Соединение по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из R_{10a} и R_{10b} представляет собой -H.

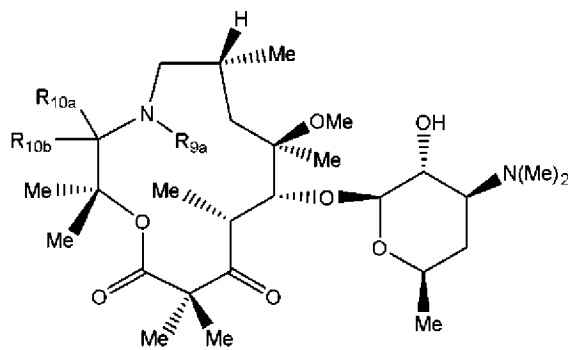
25. Соединение по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из R_{10a} и R_{10b} представляет собой необязательно замещенный C_{1-10} алкил.

26. Соединение по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из R_{10a} и R_{10b} представляет собой метил.

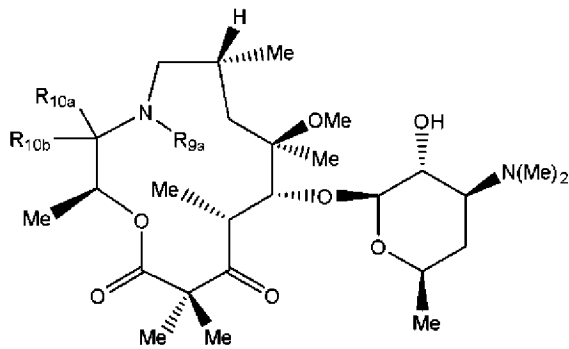
27. Соединение по любому из пп. 1-26 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой соединение формулы ИА, ИВ, ИС или ИД:



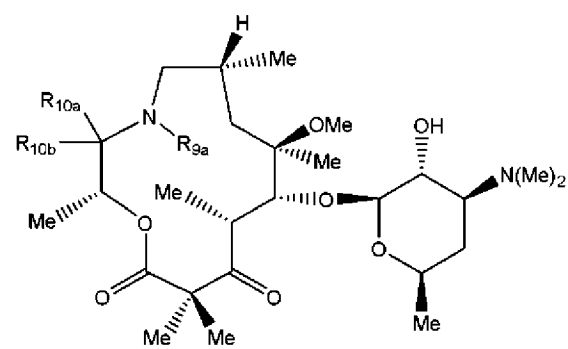
ИА;



ИБ;

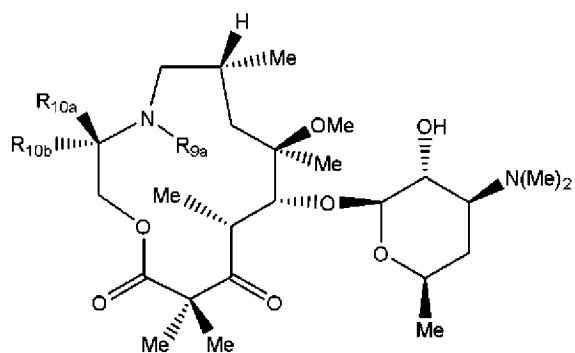


ИС;

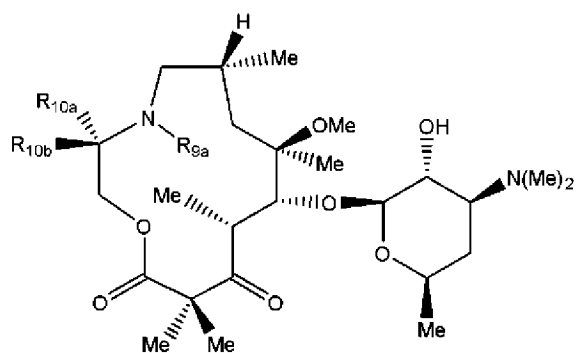


ИД.

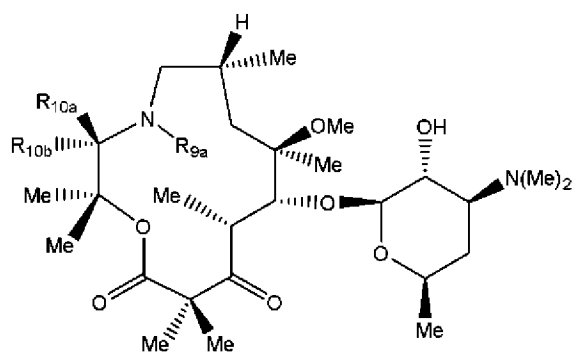
28. Соединение по любому из пп. 1-26 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой соединение формулы IIА-1, IIА-2, IIВ-1, IIВ-2, IIС-1, IIС-2, IID-1 или IID-2:



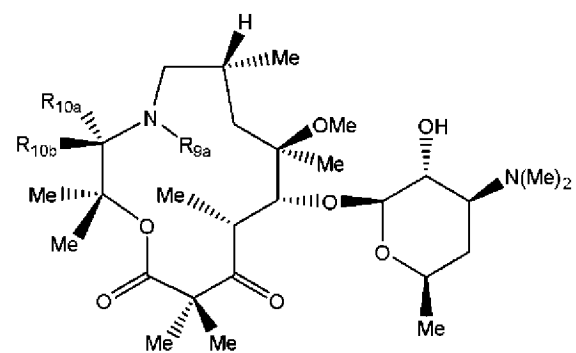
IIА-1;



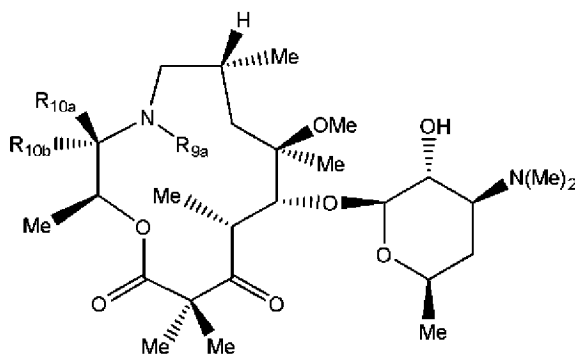
IIА-2;



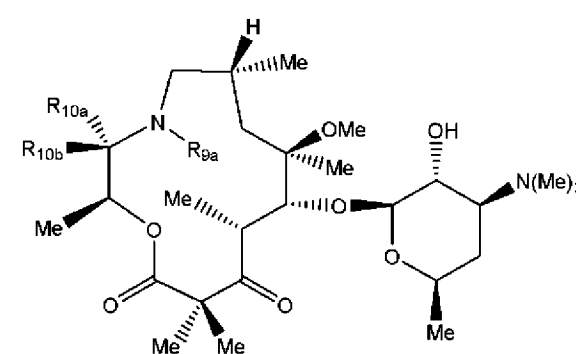
IIВ-1;



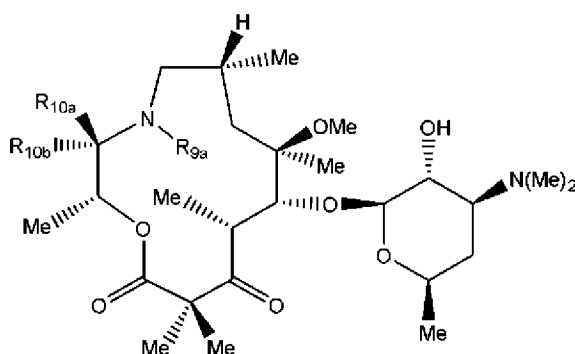
IIВ-2;



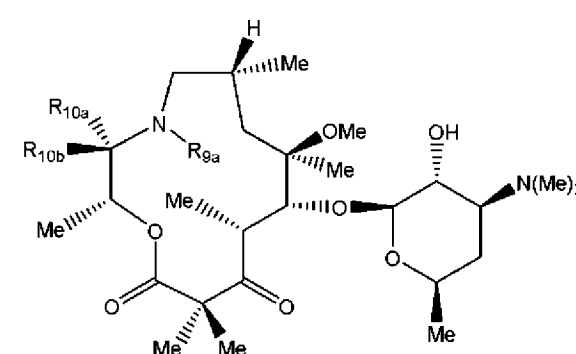
IIС-1;



IIС-2;



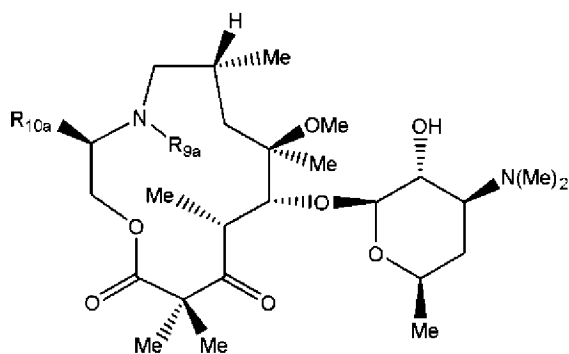
IID-1;



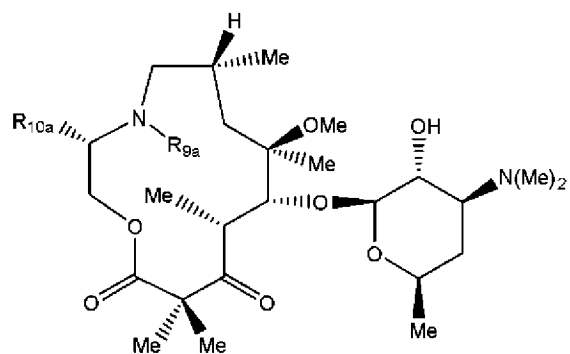
IID-2,

где R_{9a} представляет собой -H или C_{1-4} алкил.

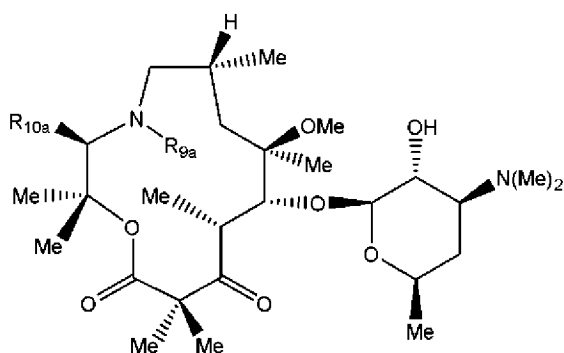
29. Соединение по любому из пп. 1-26 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой соединение формулы IIА-1а, IIА-2а, IIВ-1а, IIВ-2а, IIС-1а, IIС-2а, IID-1а или IID-2а:



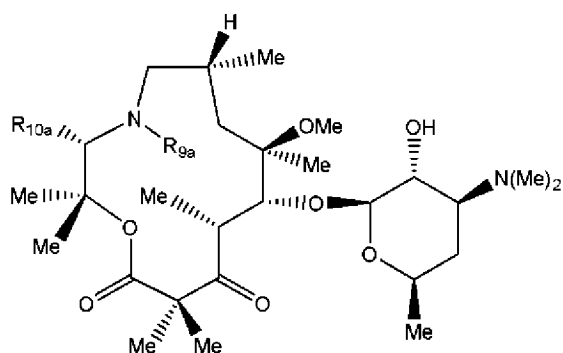
IIА-1а;



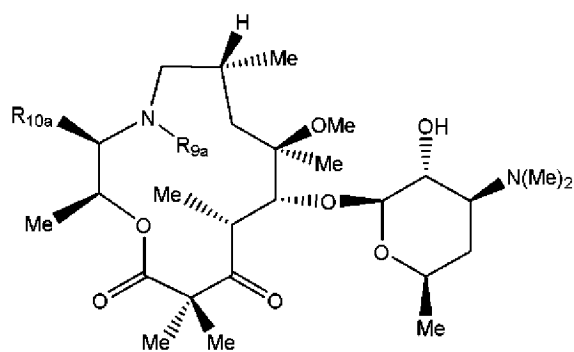
IIА-2а;



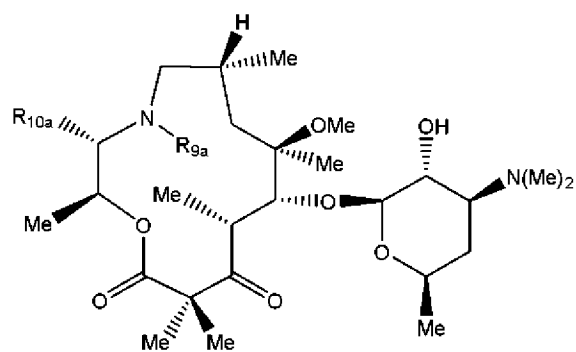
IIВ-1а;



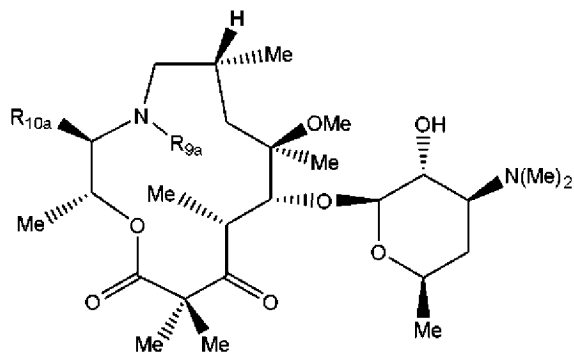
IIВ-2а;



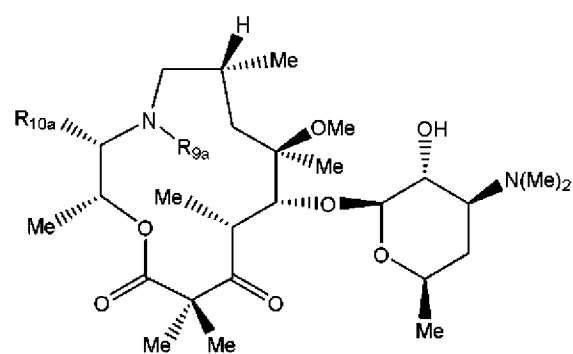
IIС-1а;



IIС-2а;



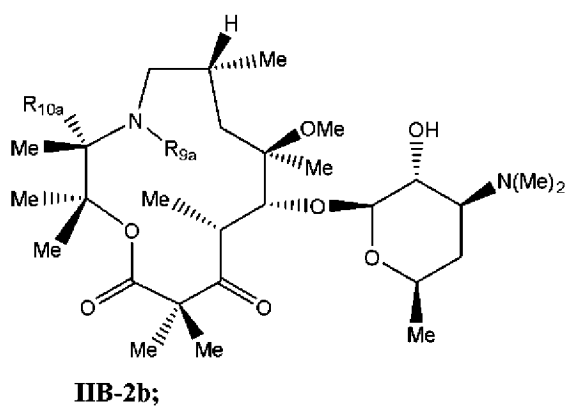
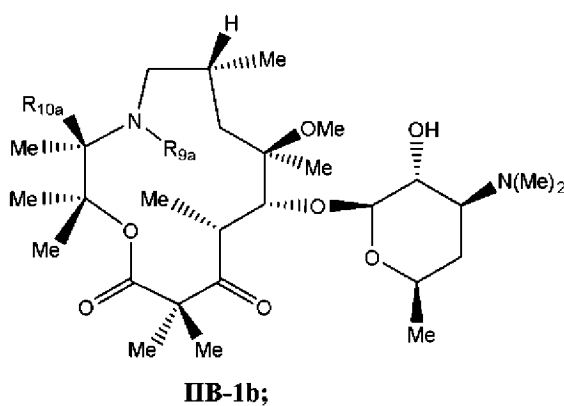
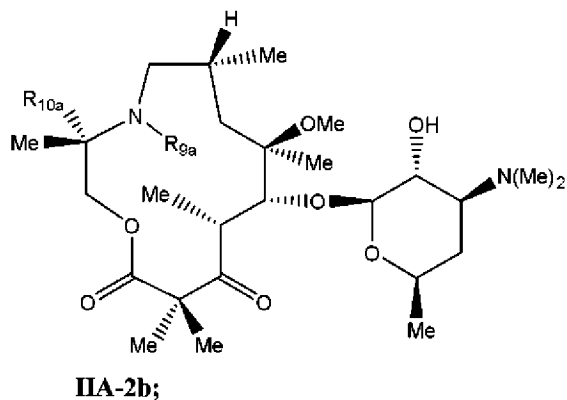
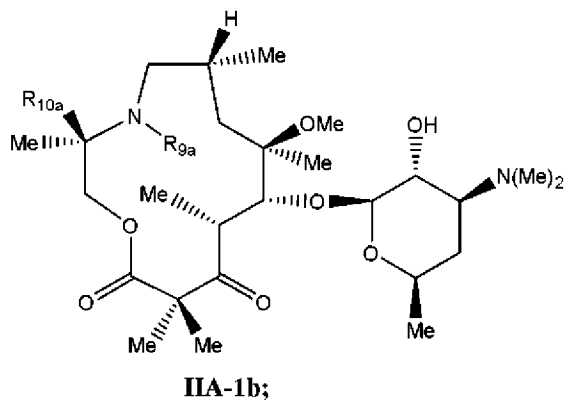
IID-1а;

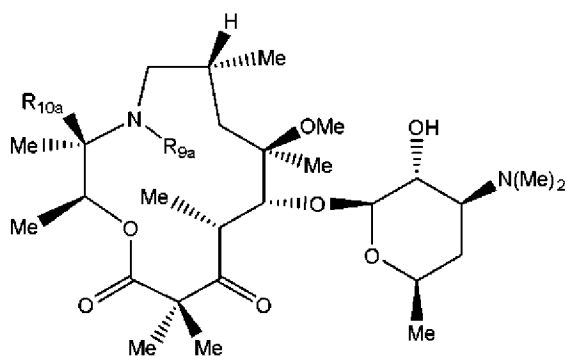
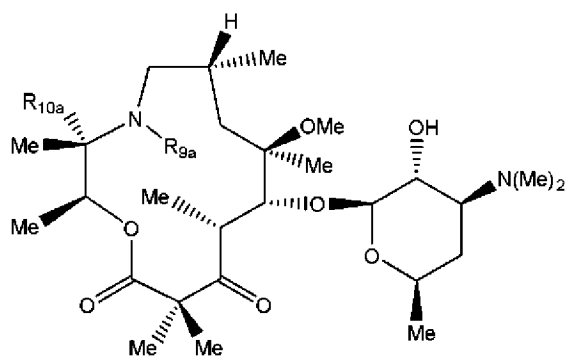
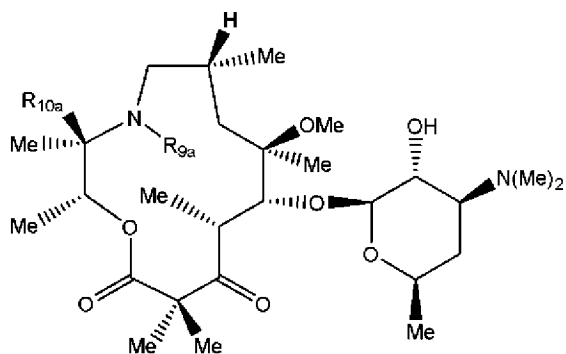
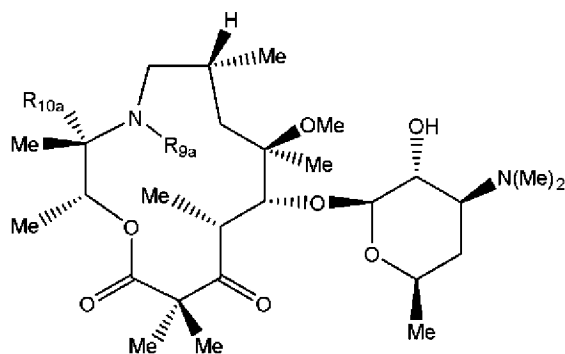


IID-2а;

где R_{9a} представляет собой -H или C_{1-4} алкил, и R_{10a} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила.

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, ПД-1b или ПД-2b:



**1C-1b;****1C-2b;****1D-1b;****1D-2b;**

где R_{9a} представляет собой -H или C_{1-4} алкил, и R_{10a} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила, необязательно замещенного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила.

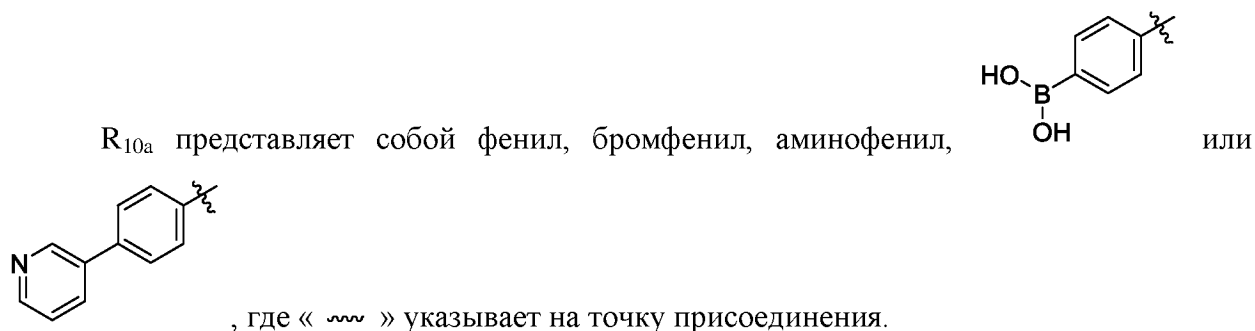
31. Соединение по пп. 27 или 28 или его фармацевтически приемлемая соль, где:
один из R_{10a} и R_{10b} выбран из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного C_{1-10} алкила, $-CO_2H$ и $-CO_2$ -алкила;

а другой из R_{10a} и R_{10b} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного насыщенного или частично ненасыщенного циклоалкила, необязательно замещенного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила.

32. Соединение по п. 31 или его фармацевтически приемлемая соль, где:
 R_{10a} представляет собой необязательно замещенный -арил- R_{101} ;
 R_{101} выбран из группы, состоящей из -H, галогена, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила.

33. Соединение по п. 32 или его фармацевтически приемлемая соль, где:
 R_{10a} представляет собой -фенил- R_{101a}
 R_{101a} выбран из группы, состоящей из -H, галогена, $-B(OH)_2$, $-B(O-алкил)_2$, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенного пиридила.

34. Соединение по п. 32 или его фармацевтически приемлемая соль, где:



35. Соединение по п. 31 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

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

R_{101b} выбран из группы, состоящей из -H, галогена, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила.

36. Соединение по п. 35 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{10a} представляет собой необязательно замещенный пиридил.

37. Соединение по п. 36 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{101b} представляет собой -H.

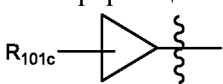
38. Соединение по п. 31 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{10a} представляет собой необязательно замещенный насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил, выбранный из группы, состоящей из необязательно замещенного циклопропила, необязательно замещенного циклобутила, необязательно замещенного насыщенного или частично ненасыщенного цикlopentила, необязательно замещенного насыщенного или частично ненасыщенного циклогексила и необязательно замещенного насыщенного или частично ненасыщенного циклогептила.

39. Соединение по п. 38 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{10a} представляет собой необязательно замещенный циклопропил.

40. Соединение по п. 39 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{10a} представляет собой , где « ~ » указывает на точку присоединения;

R_{101c} выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -OH, алкокси, $-NR_xR_{x'}$ и алкилен- $R_{101c'}$, где $R_{101c'}$ выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -OH, алкокси и $NR_xR_{x'}$, где:

в каждом случае R_x и $R_{x'}$ каждый независимо, выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, $-C(=O)$ -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, NH и N-C₁-C₁₀ алкила; и где

R_y и $R_{y'}$, каждый независимо, выбран из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного C₁₋₁₀ алкила; или

R_y и $R_{y'}$ 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, NH, и N-C₁-C₁₀ алкила.

41. Соединение по п. 40 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{10a}

представляет собой , где « ~~~ » указывает на точку присоединения.

42. Соединение по п. 41 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{101c} представляет собой алкилен-R_{101c'}, где R_{101c'} выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -OH, алкокси и -NR_xR_{x'}, где:

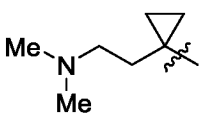
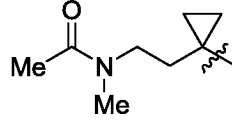
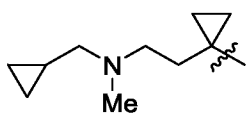
в каждом случае R_x и R_{x'}, каждый независимо, выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, -C(=O)-алкила и -C(=O)-алкилен-N(R_{y'})(R_{y''}); или

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, NH и N-C₁-C₁₀ алкила; и где:

R_{y'} и R_{y''}, каждый независимо, выбран из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного C₁₋₁₀ алкила; или

R_{y'} и R_{y''} 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, NH, и N-C₁-C₁₀ алкила.

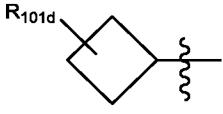
43. Соединение по п. 40 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{101c} 

выбран из группы, состоящей из , , и , где « ~~~ » указывает на точку присоединения.

44. Соединение по п. 38 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{10a} представляет собой необязательно замещенный циклобутил.

45. Соединение по п. 44 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{10a} представляет собой , где « ~~~ » указывает на точку присоединения;

R_{101d} выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -OH, алкокси, -NR_xR_{x'} и -алкилен-R_{101d'}, где R_{101d'} выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -OH, алкокси и -NR_xR_{x'}, где:

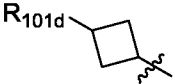
в каждом случае R_x и R_{x'}, каждый независимо, выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, -C(=O)-алкила и -C(=O)-алкилен-N(R_{y'})(R_{y''}); или

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, NH и N-C₁-C₁₀ алкила; и где

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

$R_{y'}$ и $R_{y''}$ 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, SO_2 , NH, и $N-C_1-C_{10}$ алкила.

46. Соединение по п. 45 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{10a} представляет собой , где « ~ » указывает на точку присоединения.

47. Соединение по п. 46 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{101d} выбран из группы, состоящей из $-NR_xR_{x'}$ и -алкилен- $R_{101d'}$, где $R_{101d'}$ выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -OH, алкокси и $-NR_xR_{x'}$, где:

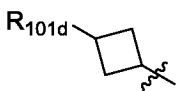
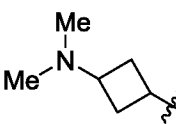
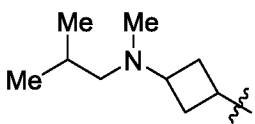
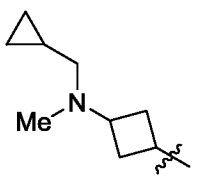
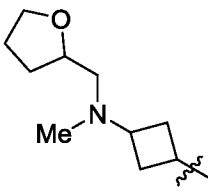
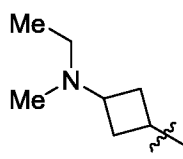
в каждом случае R_x и $R_{x'}$, каждый независимо, выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, $-C(=O)$ -алкила и $-C(=O)$ -алкилен- $N(R_{y'})(R_{y''})$; или

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, SO_2 , NH и $N-C_1-C_{10}$ алкила; и где:

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

$R_{y'}$ и $R_{y''}$ 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, SO_2 , NH и $N-C_1-C_{10}$ алкила.

48. Соединение по п. 47 или его фармацевтически приемлемая соль, где

 выбран из группы, состоящей из , , ,  и , где « ~ » указывает на точку присоединения.

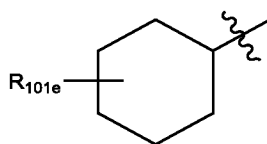
49. Соединение по п. 38 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{10a} представляет собой необязательно замещенный насыщенный или частично ненасыщенный цикlopентил.

50. Соединение по п. 38 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{10a} представляет собой необязательно замещенный насыщенный или частично ненасыщенный циклогексил.

51. Соединение по п. 50 или его фармацевтически приемлемая соль, где:



R_{10a} представляет собой , где «  » указывает на точку присоединения;

R_{101e} выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -ОН, алкокси, $-NR_xR_{x'}$, галогена, -ОН, алкокси, $-NR_{x'}R_{x'}$, -алкилен- $R_{101e'}$, где $R_{101e'}$ выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -ОН, алкокси и $-NR_{x'}R_{x'}$, где:

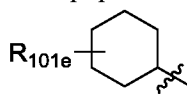
в каждом случае R_x и $R_{x'}$, каждый независимо, выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, $-C(=O)$ -алкила и $-C(=O)$ -алкилен- $N(R_y)(R_{y'})$; или

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, NH и N-C₁-C₁₀ алкила; и где

R_y и $R_{y'}$, каждый независимо, выбран из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного C₁₋₁₀ алкила; или

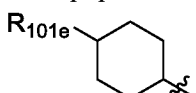
R_y и $R_{y'}$ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, S, SO, SO₂, NH, и N-C₁-C₁₀ алкила.

52. Соединение по п. 51 или его фармацевтически приемлемая соль, где:



R_{10a} представляет собой , где «  » указывает на точку присоединения.

53. Соединение по п. 52 или его фармацевтически приемлемая соль, где:



R_{10a} представляет собой , где «  » указывает на точку присоединения; и где

R_{101e} выбран из группы, состоящей из -H, $-NR_xR_{x'}$ и -алкилен- $R_{101e'}$, где $R_{101e'}$ выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -ОН, алкокси, $-NR_xR_{x'}$, циклоалкила и гетероциклоалкила, где:

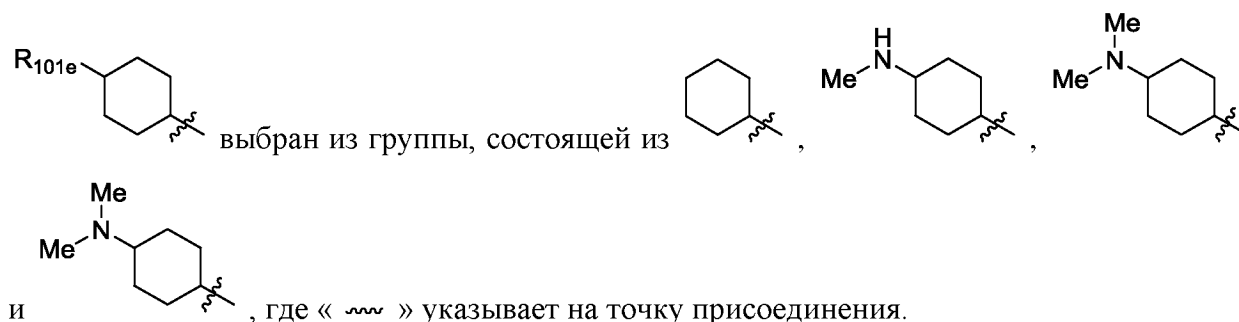
в каждом случае R_x и $R_{x'}$, каждый независимо, выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, $-C(=O)$ -алкила и $-C(=O)$ -алкилен- $N(R_y)(R_{y'})$; или

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, NH и N-C₁-C₁₀ алкила; и где:

R_y и $R_{y'}$, каждый независимо, выбран из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного C₁₋₁₀ алкила; или

R_y и $R_{y'}$ 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, NH, и N-C₁-C₁₀ алкила.

54. Соединение по п. 53 или его фармацевтически приемлемая соль, где



55. Соединение по п. 38 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{10a} представляет собой необязательно замещенный насыщенный или частично ненасыщенный циклогептил.

56. Соединение по п. 37 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{10a} представляет собой необязательно замещенный гетероциклоалкил, выбранный из группы, состоящей из необязательно замещенного азиридила, необязательно замещенного насыщенного или частично ненасыщенного пирролидинила и необязательно замещенного насыщенного или частично ненасыщенного пиперидинила.

57. Соединение по п. 56 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{10a} представляет собой необязательно замещенный азиридинил.

58. Соединение по п. 56 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{10a} представляет собой необязательно замещенный азетидинил.

59. Соединение по п. 58 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{10a} представляет собой азетидинил, необязательно замещенный R_{101f} , где точка присоединения находится на азетидиниле;

R_{101f} выбран из группы, состоящей из -H, галогена, необязательно замещенного алкила, -OH, -CO₂H, -CO₂-алкила, алкокси, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, $NR_xR_{x'}$, -C(=O)-алкила, -C(=O)-необязательно замещенного гетероциклоалкила, алкенила, -C(=O)-необязательно замещенного алкилен- R_{101f} , -алкилен-C(=O)- R_{101f} и -алкилен- R_{101f} , где R_{101f} выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -OH, алкокси, -CO₂H, CO₂-необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила, и - $NR_xR_{x'}$, где:

R_x и $R_{x'}$, каждый независимо, выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, -C(=O)-алкила и -C(=O)-алкилен- $N(R_y)_2$; или

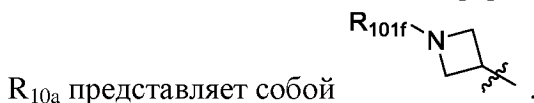
R_x и $R_{x'}$ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, S, SO, SO₂, NR_y и $N-C_1-C_{10}$ алкила; и где

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

каждый R_y вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6-,

7, 8-, 9-, или 10-членное кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, S, SO, SO₂, NH, и N-C₁-C₁₀ алкила.

60. Соединение по п. 59 или его фармацевтически приемлемая соль, где:



61. Соединение по п. 60 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{101f} выбран из группы, состоящей из -H, метила, этила, пропила, изопропила, бутила, изобутила, пентила и неопентила.

62. Соединение по п. 60 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{101f} выбран из группы, состоящей из -CH₂-циклопропила, -CH₂-циклобутила, -CH₂-циклопентила и -CH₂-циклогексила.

63. Соединение по п. 60 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{101f} представляет собой -CH₂-CO₂H.

64. Соединение по п. 60 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{101f} представляет собой -CHMe-CH₂-OMe.

65. Соединение по п. 60 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{101f} представляет собой -CH₂-CH=C(Me)₂.

66. Соединение по п. 60 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{101f} выбран из группы, состоящей из -CH₂-оксиранила, -CH₂-оксетанила, -CH₂-тетрагидрофурила, азиридинила, азетидинила, пирролидинила и пиперидинила.

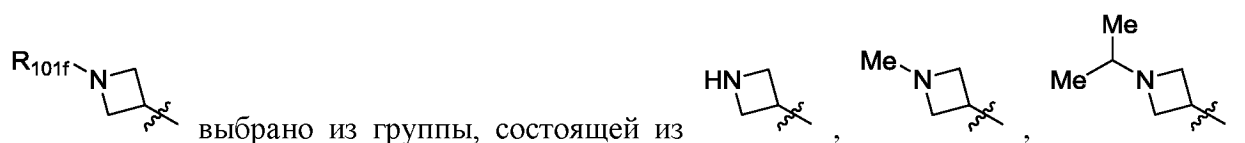
67. Соединение по п. 60 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{101f} выбран из группы, состоящей из -CH₂-фенила, -CH₂-пиридила, -CH₂-пиразинила, -CH₂-пиразолила, -CH₂-имидазолила и -CH₂-оксазолила.

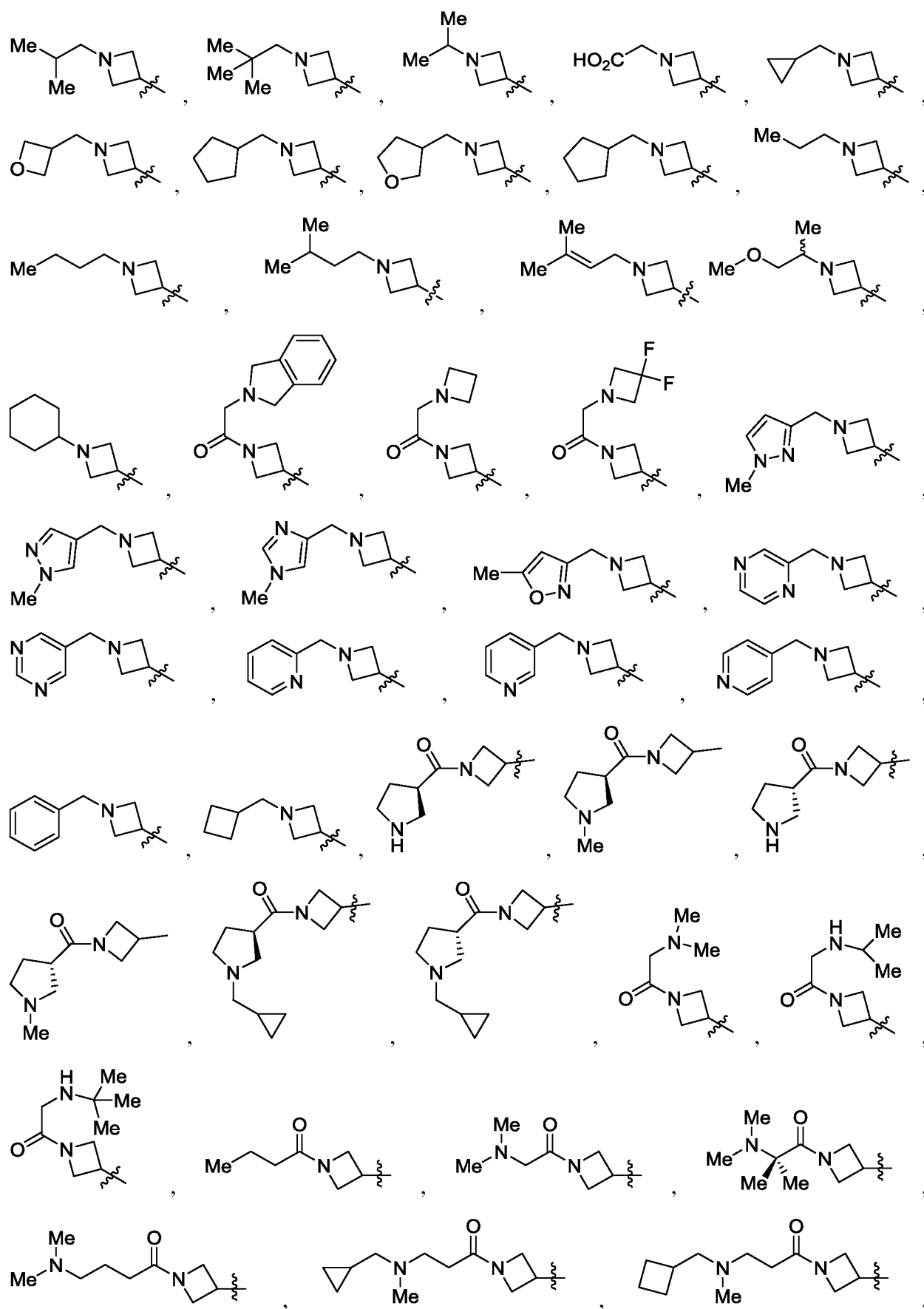
68. Соединение по п. 60 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{101f} представляет собой -C(=O)-R_{101f}, где R_{101f} выбран из группы, состоящей из -CH₂-гетероциклоалкила, CH₂-NR_xR_{x'} и -C(Me)₂-NR_xR_{x'}.

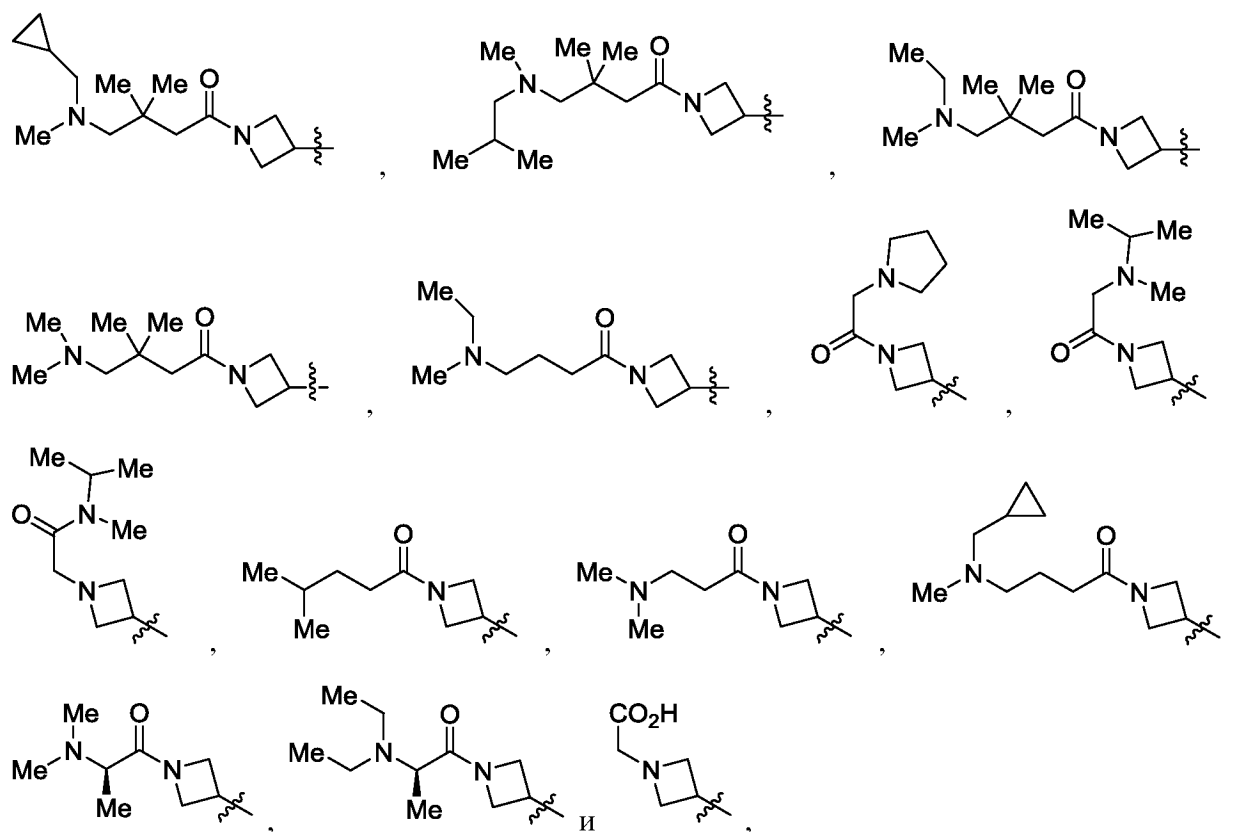
69. Соединение по п. 60 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{101f} представляет собой -C(=O)-R_{101f}, где R_{101f} выбран из группы, состоящей из -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂NR_xR_{x'}, -CH₂CH₂CH₂NR_xR_{x'}, -CH₂-гетероциклоалкила, -CHMe-NR_xR_{x'}, -CH₂-NR_xR_{x'}, и -CH₂-C(Me)₂-CH₂-NR_xR_{x'}.

70. Соединение по п. 60 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{101f} представляет собой -CH₂-C(=O)-R_{101f}, где R_{101f} выбран из группы, состоящей из -NR_xR_{x'} и гетероциклоалкила.

71. Соединение по п. 60 или его фармацевтически приемлемая соль, где







где « ~~~ » указывает на точку присоединения.

72. Соединение по п. 56 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{10a} представляет собой необязательно замещенный насыщенный или частично ненасыщенный пирролидинил.

73. Соединение по п. 72 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{10a} представляет собой пирролидинил, необязательно замещенный R_{101g} , где точкой присоединения является пирролидинил;

R_{101g} выбран из группы, состоящей из -H, алкила и -C(=O)-алкилен- $NR_xR_{x'}$; где:

R_{101g} выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, -C(=O)-алкила и -C(=O)-алкилен- $NR_xR_{x'}$, где:

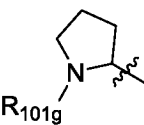
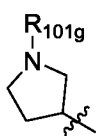
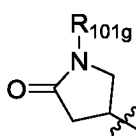
R_x и $R_{x'}$, каждый независимо, выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, -C(=O)-алкила, -C(=O)-алкила и -C(=O)-алкилен- $N(R_y)_2$; или

R_x и $R_{x'}$ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 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; или

каждый R_y 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, SO_2 , NH, и $N-C_1-C_{10}$ алкила.

74. Соединение по п. 73 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{10a} представляет собой ,  или , где « ~ » указывает на точку присоединения.

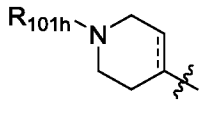
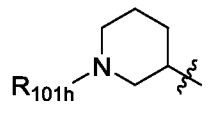
75. Соединение по п. 74 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{101g} выбран из группы, состоящей из -H, метила, этила, изопропила, бутила, изобутила, -C(=O)-метила, -C(=O)-CH₂-N(Me)₂ и -C(=O)-CH₂-NHCH₂CH(Me)₂

76. Соединение по п. 56 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{10a} представляет собой необязательно замещенный насыщенный или частично ненасыщенный пиперидинил.

77. Соединение по п. 76 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{10a} представляет собой  или , где « ~ » указывает на точку присоединения.

R_{101h} выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного галогеналкила, необязательно замещенного алкокси, необязательно замещенного гидроксильного алкила, необязательно замещенного алкенила, необязательно замещенного -алкиленциклоалкила, необязательно замещенного -алкилен-гетероциклоалкила, необязательно замещенного алкилен-арила, необязательно замещенного алкилен-гетероарила, -SO₂-необязательно замещенного алкила, -C(=O)-необязательно замещенного алкила, -C(=O)-необязательно замещенного алкиленциклоалкила, -C(=O)-необязательно замещенного алкилен-гетероциклоалкила и -C(=O)-необязательно замещенного алкилен-NR_xR_{x'}; где

R_x и R_{x'}, каждый независимо, выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, -C(=O)-алкила, -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 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

каждый R_y 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, NH, и N-C₁-C₁₀ алкила.

78. Соединение по п. 76 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{101h} выбран из группы, состоящей из -H, метила, этила, пропила, изопропила, бутила, изобутила, пентила, неопентила, трифторметила, CF₃-CH₂- и CHF₂-CH₂-.

79. Соединение по п. 76 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{101h} выбран из группы, состоящей из -CH₂-циклопропила, -CH₂-циклобутила, -CH₂-циклопентила и -CH₂-циклогексила.

80. Соединение по п. 76 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{101h} представляет собой $-\text{CHMe}-\text{CH}_2-\text{OMe}$

81. Соединение по п. 76 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{101h} представляет собой $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{Me})_2$.

82. Соединение по п. 76 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{101h} выбран из группы, состоящей из $-\text{CH}_2$ -оксиранила, $-\text{CH}_2$ -оксетанила, $-\text{CH}_2$ -тетрагидрофурила, азиридила, азетидинила, пирролидинила и пиперидинила.

83. Соединение по п. 76 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{101h} выбран из группы, состоящей из $-\text{CH}_2$ -фенила, $-\text{CH}_2$ -пиридила, $-\text{CH}_2$ -пиразинила, $-\text{CH}_2$ -пиразолила, $-\text{CH}_2$ -имидазолила и $-\text{CH}_2$ -оксазолила.

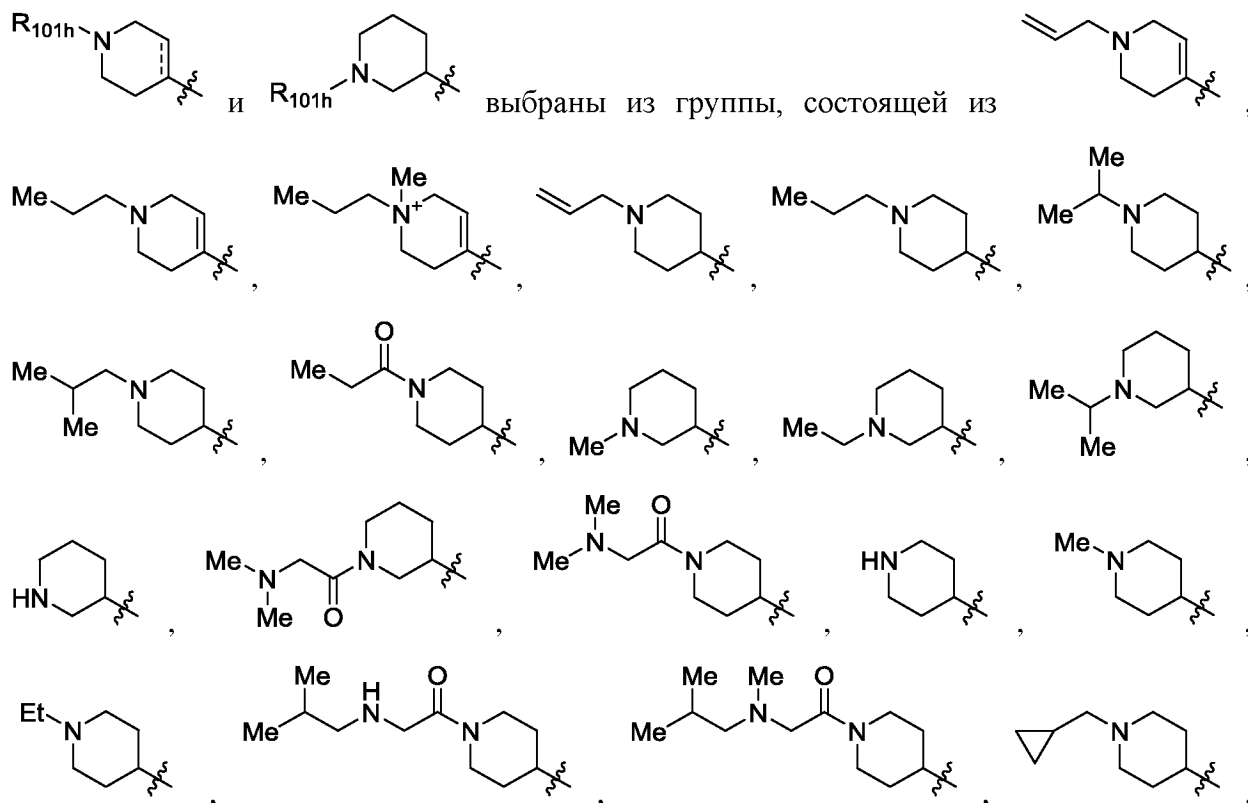
84. Соединение по п. 76 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{101h} представляет собой $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_{101h'}$, где $R_{101h'}$ выбран из группы, состоящей из $-\text{CH}_2$ -гетероциклоалкила, $-\text{CH}_2-\text{NR}_x\text{R}_{x'}$, и $-\text{C}(\text{Me})_2-\text{NR}_x\text{R}_{x'}$.

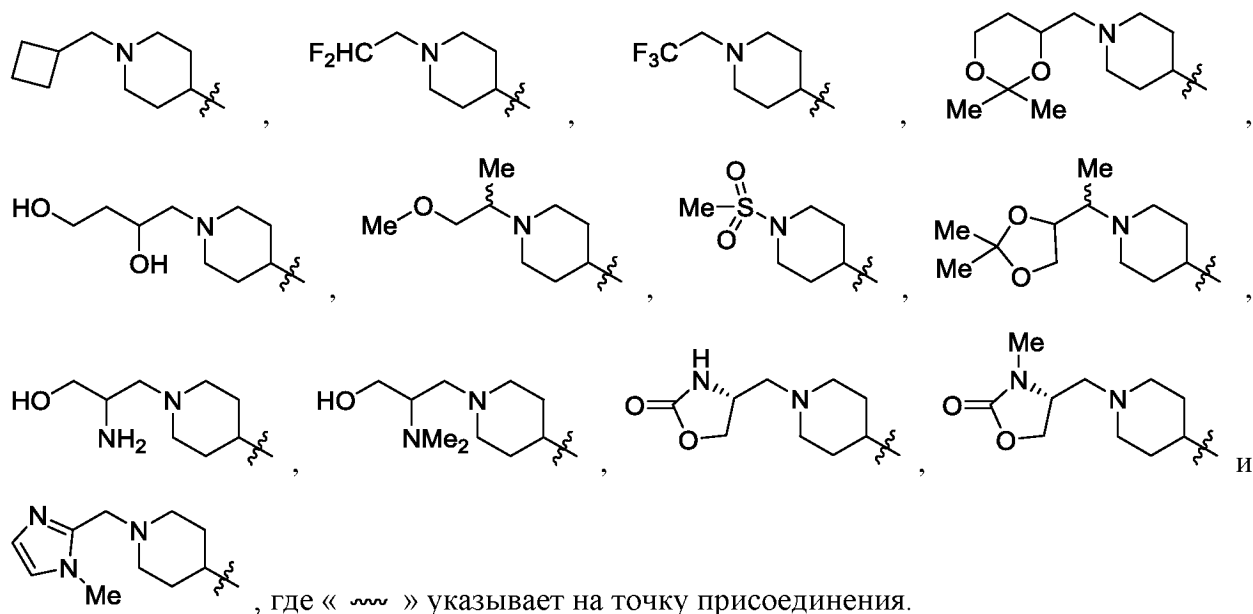
85. Соединение по п. 76 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{101h} представляет собой $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_{101h'}$, где $R_{101h'}$ выбран из группы, состоящей из $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NR}_x\text{R}_{x'}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NR}_x\text{R}_{x'}$, $-\text{CH}_2$ -гетероциклоалкила, $-\text{CHMe}-\text{NR}_x\text{R}_{x'}$, $-\text{CH}_2-\text{NR}_x\text{R}_{x'}$ и $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{Me})_2-\text{CH}_2-\text{NR}_x\text{R}_{x'}$.

86. Соединение по п. 60 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{101f} представляет собой $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_{101h'}$, где $R_{101h'}$ выбран из группы, состоящей из $-\text{NR}_x\text{R}_{x'}$ и гетероциклоалкила.

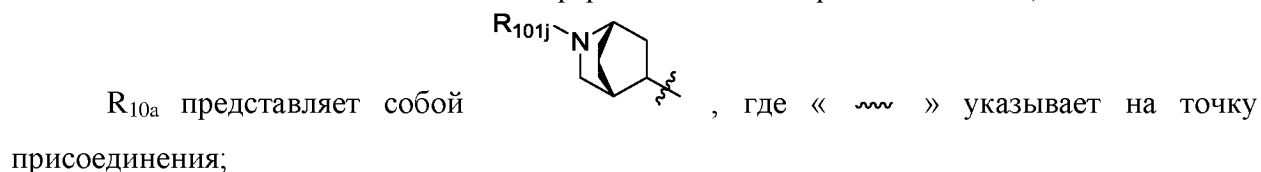
87. Соединение по п. 76, где R_{101h} выбран из группы, состоящей из $-\text{SO}_2-\text{Me}$, $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{CHNH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$ и $-\text{CHMe}-\text{CH}_2-\text{OMe}$.

88. Соединение по п. 76 или его фармацевтически приемлемая соль, где:





89. Соединение по п. 56 или его фармацевтически приемлемая соль, где:



R_{101j} выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, галогеналкила, алкокси, гидроксипалкила, необязательно замещенного алкенила, -алкилен- необязательно замещенного циклоалкила, -алкилен-необязательно замещенного гетероциклоалкила, -алкилен-необязательно замещенного арила, -алкилен-необязательно замещенного гетероарила, -SO₂-алкила, -C(=O)-алкила, -C(=O)-алкилен- необязательно замещенного циклоалкила, -C(=O)-алкилен-гетероциклоалкила и -C(=O)-алкилен-NR_xR_{x'}; где

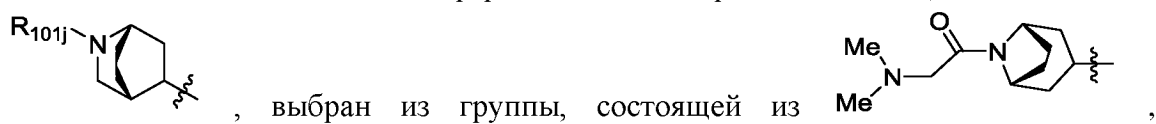
R_x и R_{x'}, каждый независимо, выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, -C(=O)-алкила, -C(=O)-алкила и -C(=O)-алкилен-N(R_y)₂; или

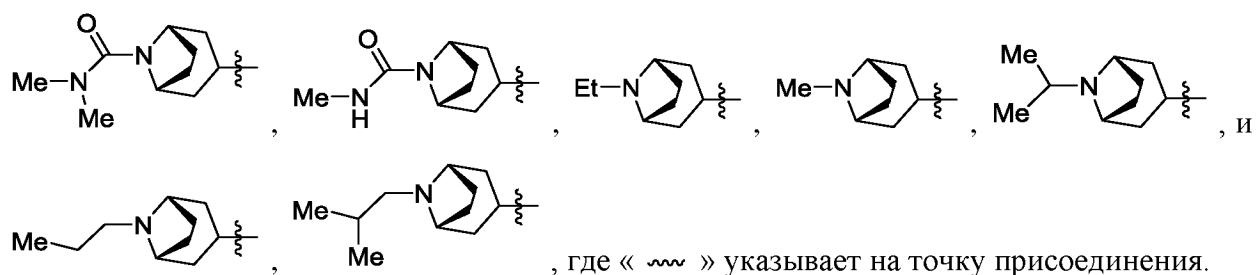
R_x и R_{x'} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, S, SO, SO₂, NR_y и N-C₁-C₁₀ алкила; и где

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

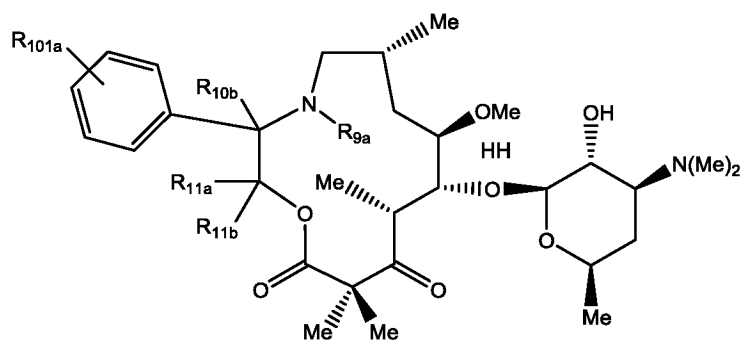
каждый R_y вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, S, SO, SO₂, NH, и N-C₁-C₁₀ алкила.

90. Соединение по п. 89 или его фармацевтически приемлемая соль, где:





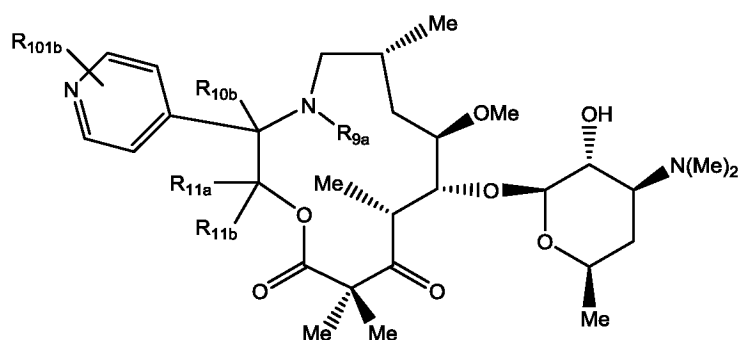
91. Соединение по любому из пп. 1-26, которое представляет собой соединение формулы III:



III

или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{101a} выбран из группы, состоящей из -H, галогена, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила, где R_{101a} выбран из группы, состоящей из -H, галогена, $-B(OH)_2$, $-B(O\text{-алкил})_2$, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенного гетероарила.

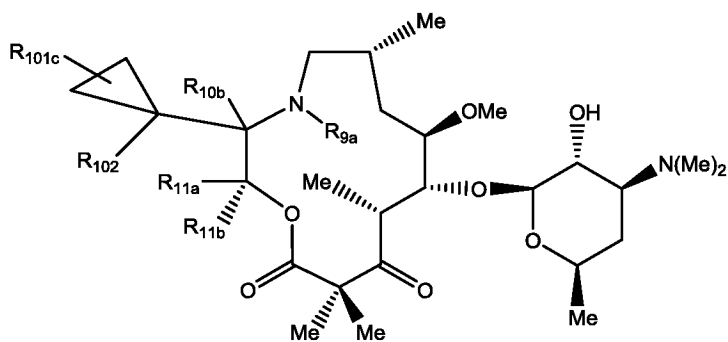
91. Соединение по любому из пп. 1-26, которое представляет собой соединение формулы IV:



IV

или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{101b} выбран из группы, состоящей из H, галогена, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила.

92. Соединение по любому из пп. 1-26, которое представляет собой соединение формулы V:



V

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R_{101c} выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -OH, алкокси, $-NR_xR_{x'}$ и алкилен- R_{101d} , где R_{101d} выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -OH, алкокси и $-NR_xR_{x'}$, где:

R_x и $R_{x'}$, каждый независимо, выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, $-C(=O)$ -алкила и $-C(=O)$ -алкилен- $N(R_y)_2$; или

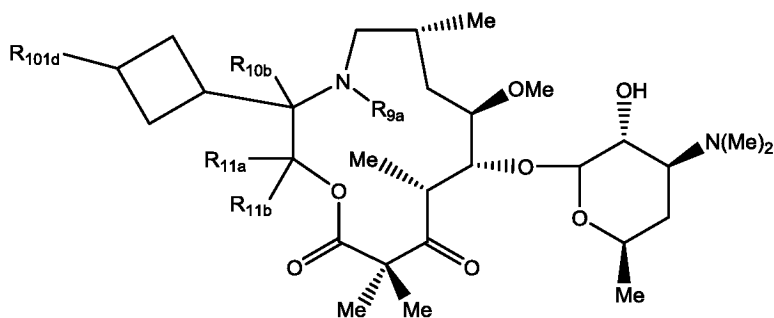
R_x и $R_{x'}$ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, S, SO, SO_2 , NR_y и $N-C_1-C_{10}$ алкила; и где

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

каждый R_y 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, SO_2 , NH и $N-C_1-C_{10}$ алкила; и

R_{102} представляет собой H или алкил.

93. Соединение по любому из пп. 1-26, которое представляет собой соединение формулы VI:



VI

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{101d} выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -OH, алкокси и $-NR_xR_{x'}$, где:

R_x и $R_{x'}$, каждый независимо, выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, $-C(=O)$ -алкила и $-C(=O)$ -алкилен- $N(R_y)_2$; или

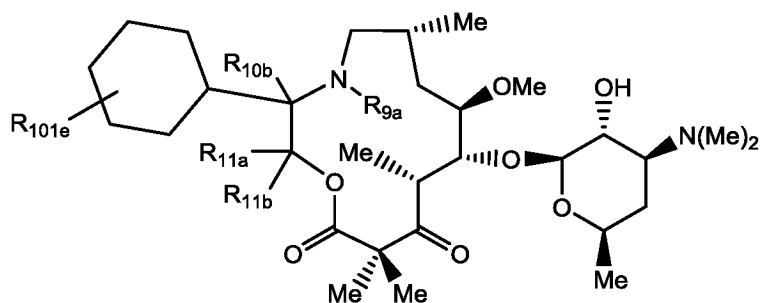
R_x и $R_{x'}$ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или

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

каждый R_y 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, NH, и N-C₁-C₁₀ алкила.

94. Соединение по любому из пп. 1-26, которое представляет собой соединение формулы VII:



VII

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{101e} выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -OH, алкокси, NR_xR_{x'} и алкилена-R_{101e'}, где R_{101e'} выбран из группы, состоящей из H, галогена, -OH, алкокси и NR_xR_{x'}, где:

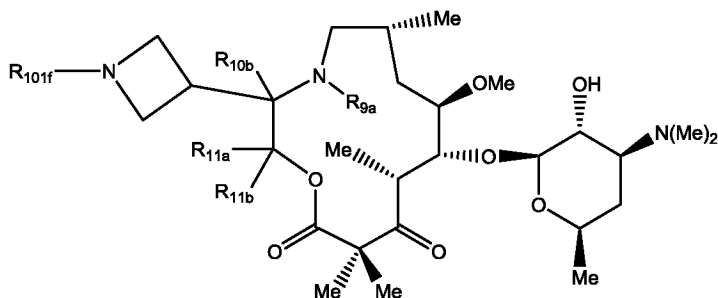
R_x и R_{x'} каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, -C(=O)-алкила и -C(=O)-алкилен-N(R_y)₂; или

R_x и R_{x'} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 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

каждый R_y 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, NH, и N-C₁-C₁₀ алкила.

95. Соединение по любому из пп. 1-26, которое представляет собой соединение формулы VIII:



VIII

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{101f} выбран из группы, состоящей из -H, галогена, необязательно замещенного алкила, -OH, -CO₂H, -CO₂-алкила, алкокси, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, $NR_xR_{x'}$, -C(=O)-алкила, -C(=O)-необязательно замещенного гетероциклоалкила, алкенила, -C(=O)-необязательно замещенного алкилен- R_{101f} , -алкилен-C(=O)- R_{101f} и -алкилен- R_{101f} , где R_{101f} выбран из группы, состоящей из -H, галогена, -OH, алкокси, -CO₂H, CO₂-необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероциклоалкила, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила, и - $NR_xR_{x'}$, где:

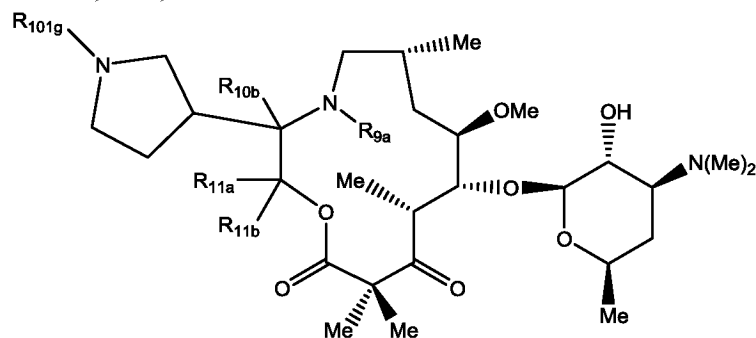
R_x и $R_{x'}$, каждый независимо, выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, -C(=O)-алкила и -C(=O)-алкилен- $N(R_y)_2$; или

R_x и $R_{x'}$ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 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

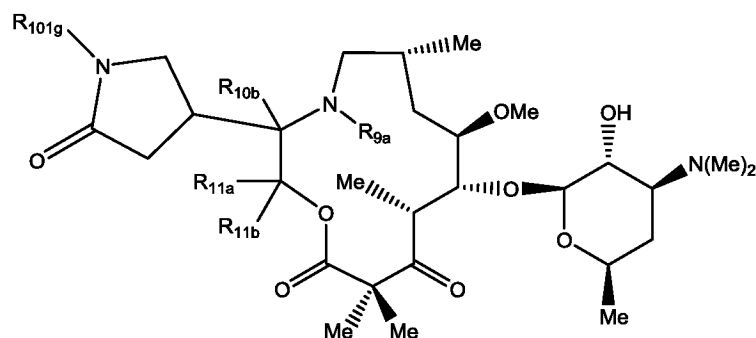
каждый R_y независимо выбран из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного C₁₋₁₀ алкила; или

каждый R_y вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6-, 7, 8-, 9-, или 10-членное кольцо, необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, S, SO, SO₂, NH, и N-C₁-C₁₀ алкила.

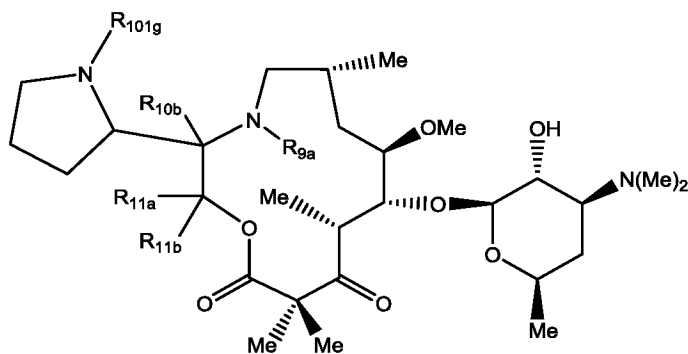
96. Соединение по любому из пп. 1-26, которое представляет собой соединение формулы IXa, IXb, или IXc:



IXa



IXb



IXc

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{101g} выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, -C(=O)-алкила и -C(=O)-алкилен- $NR_xR_{x'}$, где:

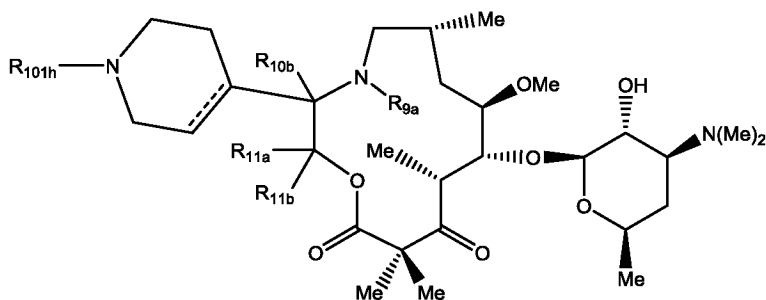
R_x и $R_{x'}$, каждый независимо, выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, -C(=O)-алкила, -C(=O)-алкила и -C(=O)-алкилен- $N(R_y)_2$; или

R_x и $R_{x'}$ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 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

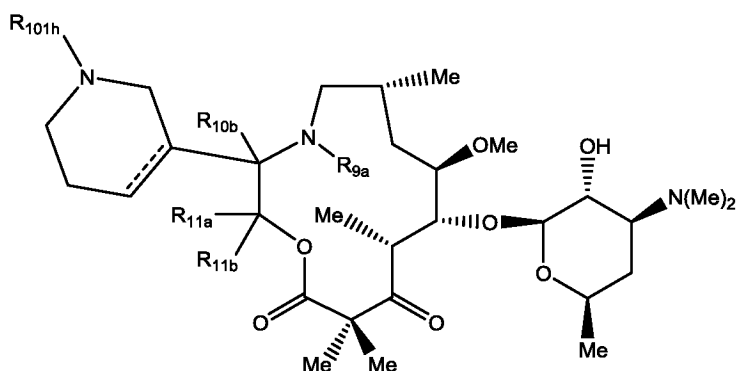
каждый R_y независимо выбран из группы, состоящей из -H и необязательно замещенного C_{1-10} алкила; или

каждый R_y 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, NH, и $N-C_1-C_{10}$ алкила.

97 Соединение по любому из пп. 1-26, которое представляет собой соединение формулы Xa или Xb:



Xa



Xb

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{101b} выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного галогеналкила, необязательно замещенного алкокси, необязательно замещенного гидроксипалкила, необязательно замещенного алкенила, необязательно замещенного -алкиленциклоалкила, необязательно замещенного -алкилен-гетероциклоалкила, необязательно замещенного алкилен-арила, необязательно замещенного алкилен-гетероарила, $-SO_2$ -необязательно замещенного алкила, $-C(=O)$ -необязательно замещенного алкила, $-C(=O)$ -необязательно замещенного алкиленциклоалкила, $-C(=O)$ -необязательно замещенного алкилен-гетероциклоалкила и $-C(=O)$ -необязательно замещенного алкилен- $NR_xR_{x'}$; где

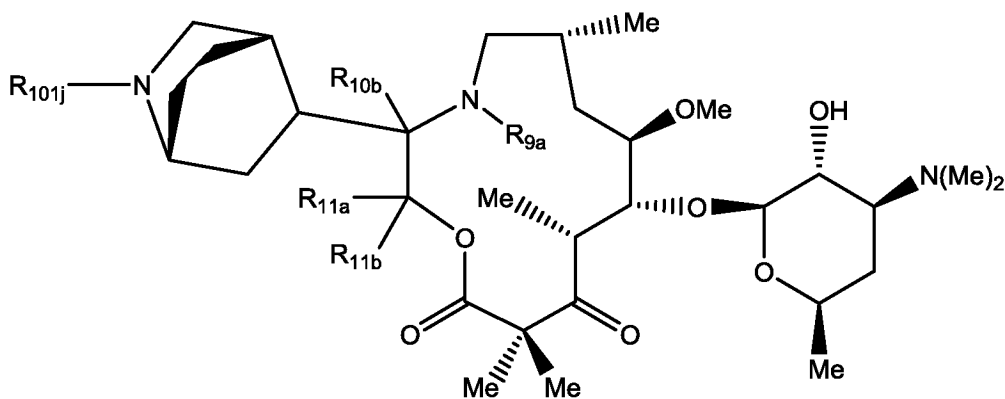
R_x и $R_{x'}$, каждый независимо, выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, $-C(=O)$ -алкила, $-C(=O)$ -алкила и $-C(=O)$ -алкилен- $N(R_y)_2$; или

R_x и $R_{x'}$ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 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; или

каждый R_y 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, SO_2 , NH, и $N-C_1-C_{10}$ алкила.

98. Соединение по любому из пп. 1-26, которое представляет собой соединение формулы XI:



XI

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_{101j} выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, галогеналкила, алкокси, гидроксипалкила, необязательно замещенного алкенила, -алкилен-необязательно замещенного циклоалкила, -алкилен-необязательно замещенного гетероциклоалкила, -алкилен-необязательно замещенного арила, -алкилен-необязательно замещенного гетероарила, $-SO_2$ -алкила, $-C(=O)$ -алкила, $-C(=O)$ -алкилен-необязательно замещенного циклоалкила, $-C(=O)$ -алкилен-гетероциклоалкила и $-C(=O)$ -алкилен- $NR_xR_{x'}$; где

R_x и $R_{x'}$, каждый независимо, выбран из группы, состоящей из -H, необязательно замещенного алкила, -C(=O)-алкила, -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 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

каждый R_y 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, NH и N-C₁-C₁₀ алкила.

99. Соединение по любому из пп. 91-98 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{9a} представляет собой -H или C₁₋₄ алкил; R_{10b} представляет собой H или метил; и R_{11a} и R_{11b} , каждый независимо, представляет собой H или метил.

100. Соединение по п. 99 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{9a} представляет собой -H, метил или этил; R_{10a} представляет собой H; и R_{11a} и R_{11b} , каждый независимо, представляет собой H.

101. Соединение, представленное в Таблице А, или его фармацевтически приемлемая соль.

102. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-101 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый наполнитель.

103. Набор, содержащий соединение по любому из пп. 1-101 или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию по п. 102, и инструкции по введению субъекту, нуждающемуся в этом.

104. Способ лечения инфекционного заболевания, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп. 1-101 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 102, субъекту, нуждающемуся в этом.

105. Способ по п. 104, причем инфекционное заболевание представляет собой бактериальную инфекцию.

106. Способ по п. 104, причем бактериальная инфекция представляет собой инфекцию грамположительными бактериями.

107. Способ по п. 104, причем бактериальная инфекция представляет собой инфекцию грамотрицательными бактериями.

108. Способ по п. 104, причем бактериальная инфекция представляет собой инфекцию бактериями *Staphylococcus*, инфекцию бактериями *Acinetobacter*, инфекцию бактериями *Klebsiella*, инфекцию бактериями *Escherichia* или инфекцию бактериями *Pseudomonas*.

109. Способ по п. 104, причем инфекционное заболевание представляет собой паразитарную инфекцию.

110. Соединение по любому из пп. 1-101 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция по п. 102 для субъекта, нуждающегося в этом, для применения при лечении инфекционного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом.

111. Соединение по п. 110, причем инфекционное заболевание представляет собой бактериальную инфекцию.

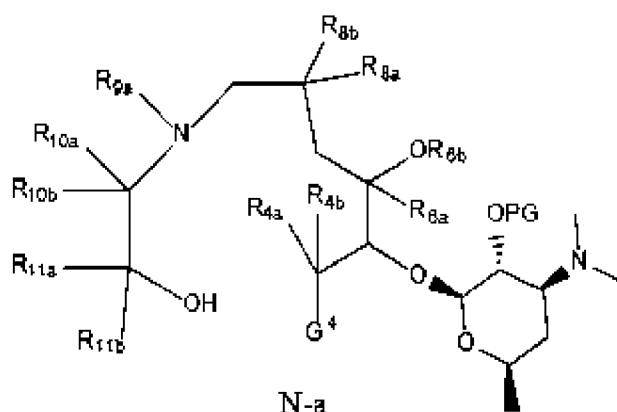
112. Соединение по п. 110, причем бактериальная инфекция представляет собой инфекцию грамположительными бактериями.

113. Соединение по п. 110, причем бактериальная инфекция представляет собой инфекцию грамотрицательными бактериями.

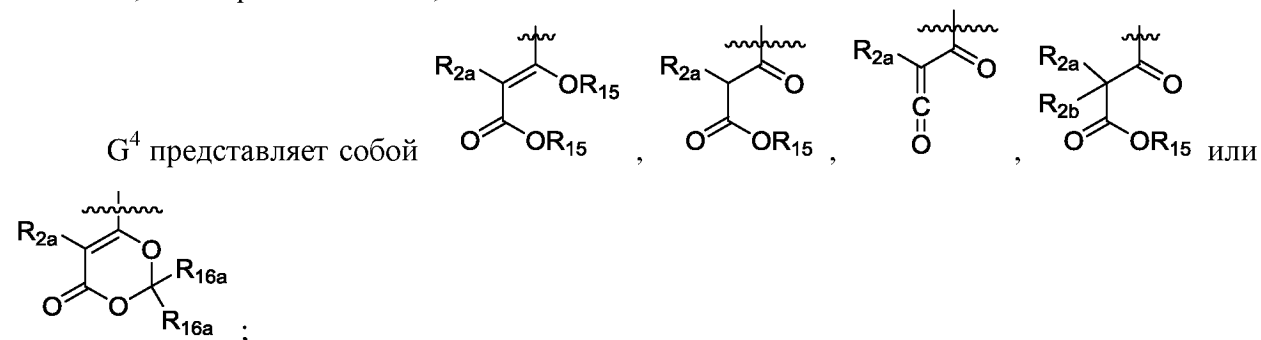
114. Соединение по п. 110, причем бактериальная инфекция представляет собой инфекцию бактериями *Staphylococcus*, инфекцию бактериями *Acinetobacter*, инфекцию бактериями *Klebsiella*, инфекцию бактериями *Escherichia* или инфекцию бактериями *Pseudomonas*.

115. Соединение по п. 110, причем инфекционное заболевание представляет собой паразитарную инфекцию.

116. 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;

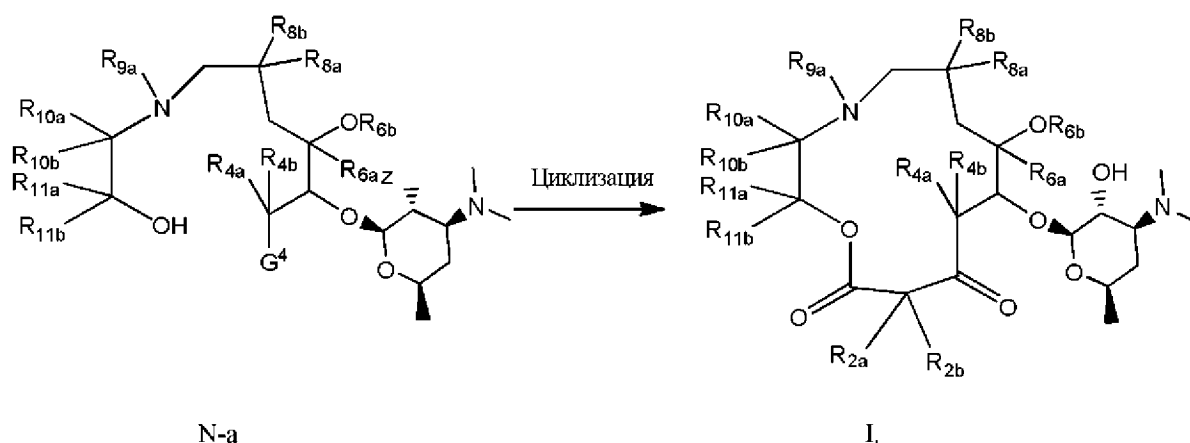


каждый случай R^{15} независимо представляет собой силил, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный

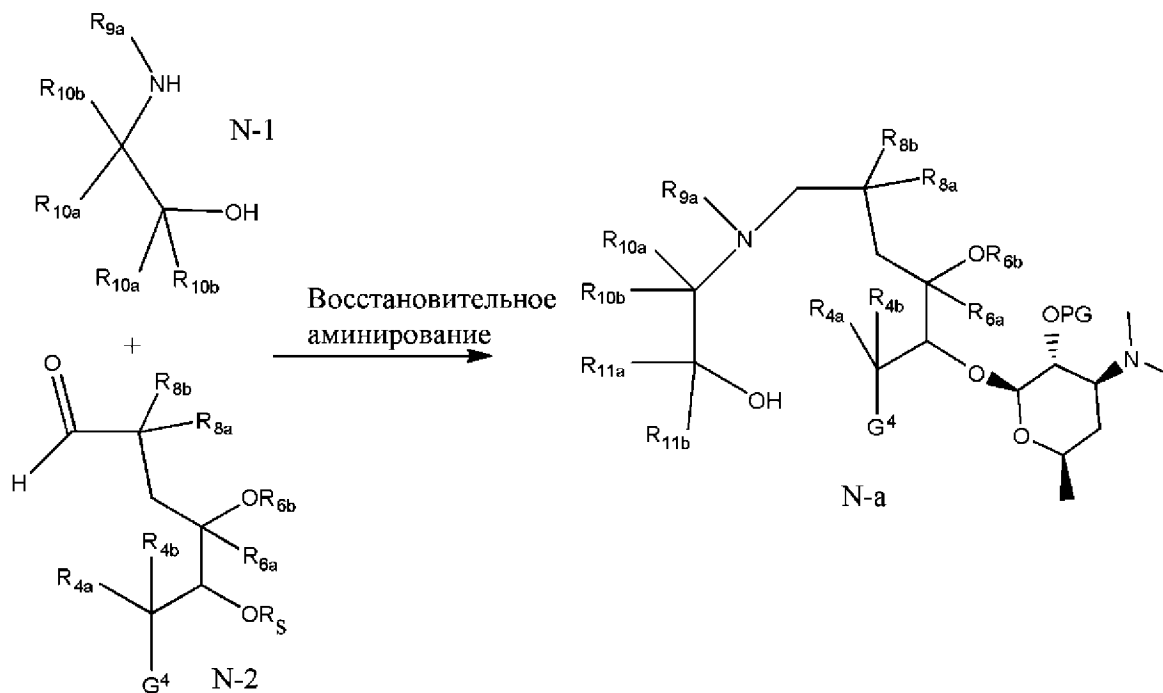
гетероциклил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил, или две группы R^{15} соединены с образованием необязательно замещенного гетероциклического или гетероарильного кольца; и

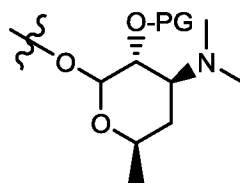
каждый случай R^{16a} независимо представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил; и PG представляет собой защитную группу.

117. Способ получения соединения формулы I по п. 1, включающий циклизацию соединения формулы N-a:



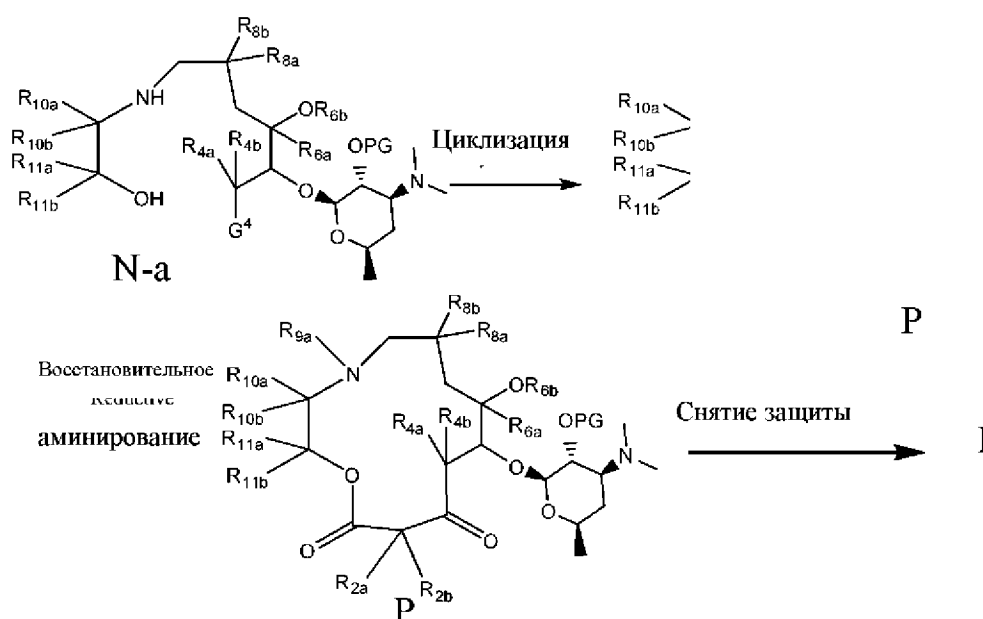
118. Способ по п. 117, дополнительно включающий стадию получения соединения формулы N-a путем объединения N-1 с N-2 в условиях восстановительного аминирования:



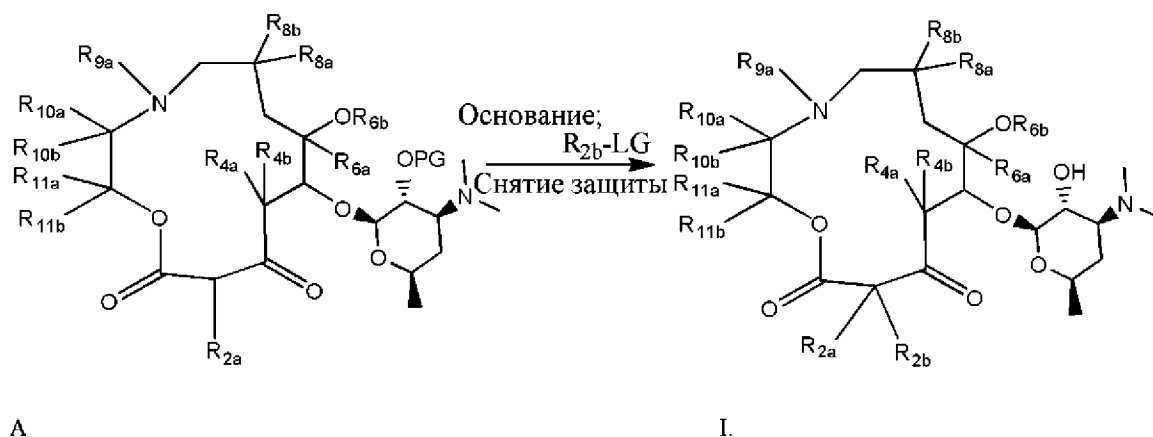


где R_s представляет собой _____, PG представляет собой защитную группу, а « ~ » указывает на точку присоединения.

119. Способ получения соединения формулы I, как определено в п.1, где R_{9a} представляет собой C_{1-10} алкил, гидроксиалкил или алкоксиалкил; 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



120. Способ получения соединения формулы I, как определено в п.1, включающий алкилирование соединения формулы A с помощью R_{2b} -LG в присутствии основания, где LG представляет собой уходящую группу, с получением соединения формулы I после снятия защиты.



A

I.