



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 115043

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/17 (2006.01)

C07C 275/28 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

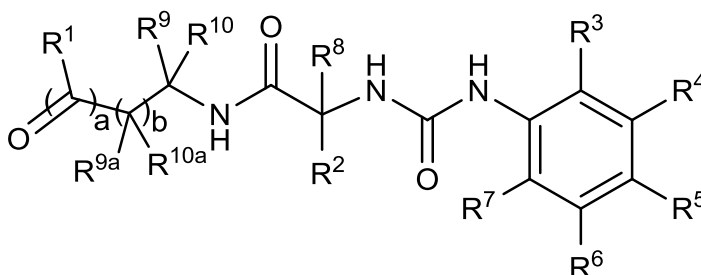
(21) Номер заявки: а 2014 05510  
(22) Дата подання заявки: 23.10.2012  
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 11.09.2017  
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/551,772  
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 26.10.2011  
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US  
(41) Публікація відомостей про заявку: 26.08.2014, Бюл.№ 16  
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.09.2017, Бюл.№ 17  
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2012/061448, 23.10.2012

(72) Винахідник(и):  
Бірд Річард Л. (US),  
Дуонг Тьєн Т. (US),  
Донелло Джон Е. (US),  
Вісванат Вєсна (US),  
Гарст Майкл Е. (US)  
(73) Власник(и):  
АЛЛЕРГАН, ІНК.,  
2525 Dupont Drive, Irvine, California 92612,  
United States of America (US)  
(74) Представник:  
Тузюк Галина Олександрівна, реєстр.  
№394  
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:  
US 5 492 896 A, 20.02.1996  
WO 2005/047899 A2, 26.05.2005  
JOHN D. HIGGINS ET AL, "N-Terminus Urea-Substituted Chemotactic Peptides: New Potent Agonists and Antagonists toward the Neutrophil fMLF Receptor", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (1996-01-01), vol. 39, no. 5, pages 1013-1015

(54) АМІДНІ ПОХІДНІ N-КАРБАМІДЗАМІЩЕНИХ АМІНОКИСЛОТ ЯК МОДУЛЯТОРИ ФОРМІЛПЕПТИДНОГО РЕЦЕПТОРА 1 (FPRL-1)

## (57) Реферат:

Даний винахід належить до нових амідних похідних N-карбамідзаміщених амінокислот, способів їх одержання, фармацевтичних композицій, що їх містять, а також до їх застосування як фармацевтичних засобів для модуляції N-формілпептидного рецептора 1 (FPRL-1).



UA 115043 C2



Перехресне посилання на споріднені заявки

В цій заявці заявляється пріоритет по попередній заявці на патент США з серійним номером 61/551772, яка подана 26 жовтня 2011 року, повний вміст якої включений в цей документ шляхом посилання.

5 Галузь техніки

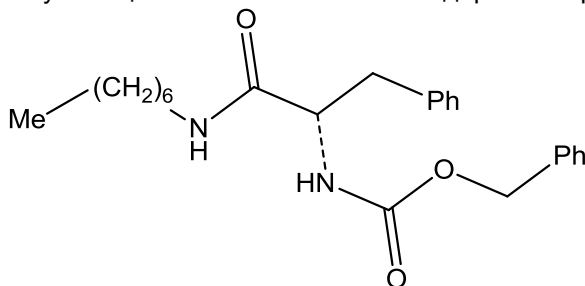
Цей винахід належить до нових амідних похідних N-карбамід-заміщених амінокислот, способів їх одержання, фармацевтичних композицій, що їх містять, а також до їх використання в якості фармацевтичних засобів як модуляторів N-формілпептидного рецептора 1 (FPRL-1). Цей винахід належить, зокрема, до використання цих сполук та їх фармацевтичних композицій для лікування розладів, пов'язаних з модулюванням N-формілпептидного рецептора 1 (FPRL-1).

10 Рівень техніки

N-формілпептидний рецептор 1 (FPRL-1) являє собою рецептор, сполучений з G-білком, який експресується на запалювальних клітинах, таких як моноцити й нейтрофіли, а також T-клітини, та було показано, що він відіграє важливу роль в транспортуванні лейкоцитів при запаленні й патології людини. FPRL-1 являє собою виключно проміскуїтентний рецептор, який реагує на велику кількість екзогенних та ендогенних лігандів, включаючи сироватковий амیلлоїд A (SAA), хемокінний варіант sCKβ8-1, нейропротекторний пептид людини, протизапальний ейкозаноїд-ліпоксин A4 (LXA4) та глюкокортикоїд-модулюємий білок анексин A1. У багатьох системах FPRL-1 перетворює протизапальну дію LXA4, але він також може опосередкувати протизапальний сигнальний каскад пептидів, таких як SAA. Здатність рецептора опосередкувати два протилежних ефекта, ймовірно, являється результатом того, що різні агоністи використовують різні домени рецептора (Parmentier, Marc et al. Cytokine & Growth Factor Reviews 17 (2006) 501–519).

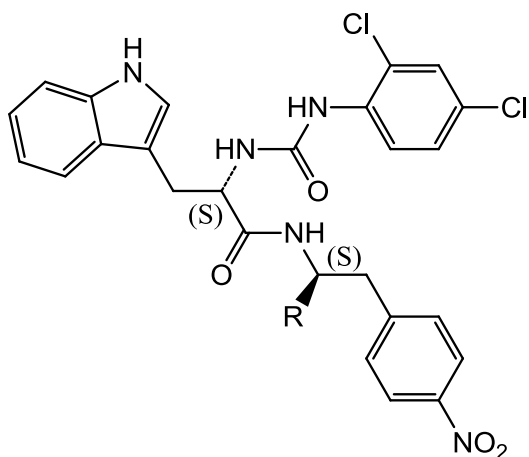
Було показано, що активація FPRL-1 за рахунок LXA4 або його аналогів, а також білком анексином I, призводить до протизапальної активності за рахунок прискорення активної нормалізації запалювання, яка включає інгібування поліморфоядерного нейтрофіла (ПМН) й міграцію еозинофілів, а також стимулює міграцію моноцитів, забезпечуючи можливість очищення крові від апоптичних клітин з осередку запалення незапальним шляхом. Крім того, було показано, що FPRL-1 інгібує цитотоксичність природних клітин-кілерів (NK) й прискорює активацію T-клітин, які додатково сприяють понижаючій регуляції запальних сигналів, що пошкоджують тканину. Було показано, що взаємодія FPRL-1/ LXA4 має перевагу в експериментальних моделях ішемічної реперфузії, ангіогенеза, шкірного запалення, алопеції в результаті хіміотерапії, запалення ока, такого як ендотоксин-індукований увеїт, заживленню рогівкової рани, реепітеліалізації і так далі. Таким чином, FPRL-1 являє собою нову важливу й перспективну молекулярну мішень для розробки нових терапевтичних агентів при захворюваннях зі збитковою запальною відповіддю.

35 В публікації JP 06172288 описано одержання фенілаланінових похідних загальної формули:

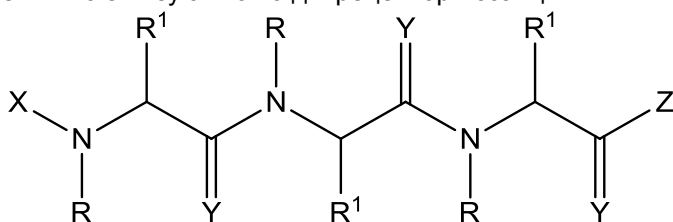


40 в якості інгібіторів похідних ацил-коензима A: холестерин-ацилтрансферази, придатних для лікування різних захворювань, що пов'язані з артеріосклерозом, таких як стенокардія, інфаркт міокарда, короточасний ішемічний спазм, периферичний тромбоз або обструкція.

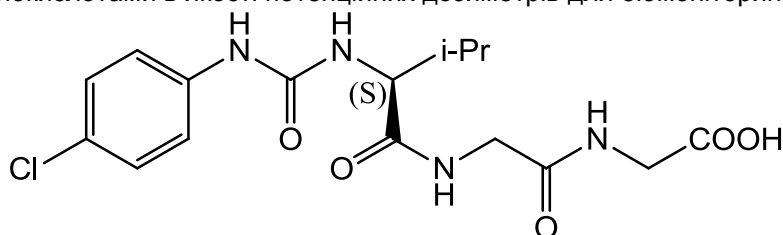
В журналі Combinatorial Chemistry (2007), 9(3), 370-385 представлена бібліотека тимідиніл-дипептид-сечовини зі структурною схожістю з нуклеозидним пептидним класом антибіотиків:



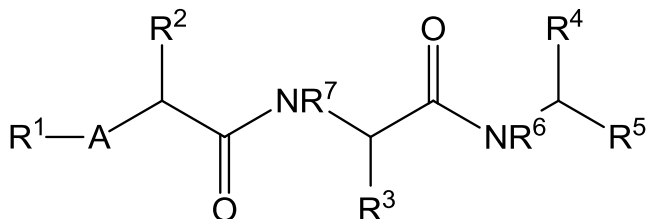
В публікації WO 9965932 описані тетрапептиди або аналоги пептидоміметиків, які селективно зв'язують опіоїдні рецептори ссавців:



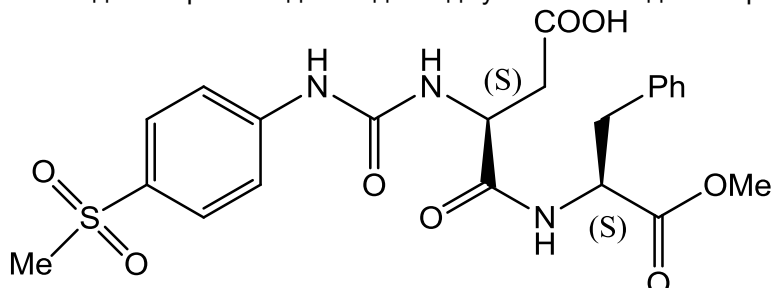
- 5 В публікації Helvetica Chimica Acta (1998), 81(7), 1254-1263 представлений синтез й спектроскопічна характеристика аддуктів 4-хлорфеніл-ізоціаната (1-хлор-4-ізоціанатобензола) з амінокислотами в якості потенційних дозиметрів для біомоніторингу ізоціанатного впливу:



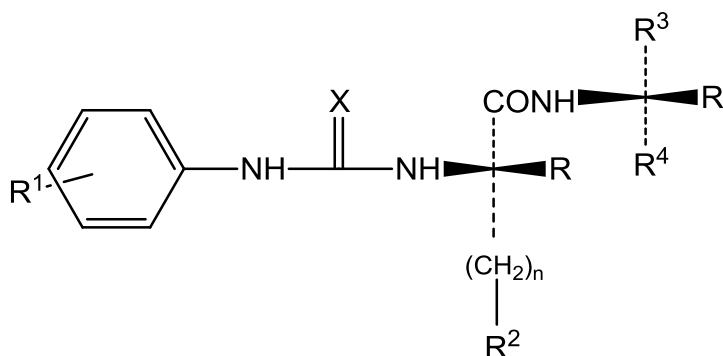
- 10 В публікації EP 457195 описано одержання пептидів, що мають ендотелін-антагоністичну активність, та фармацевтичні композиції, що їх містять:



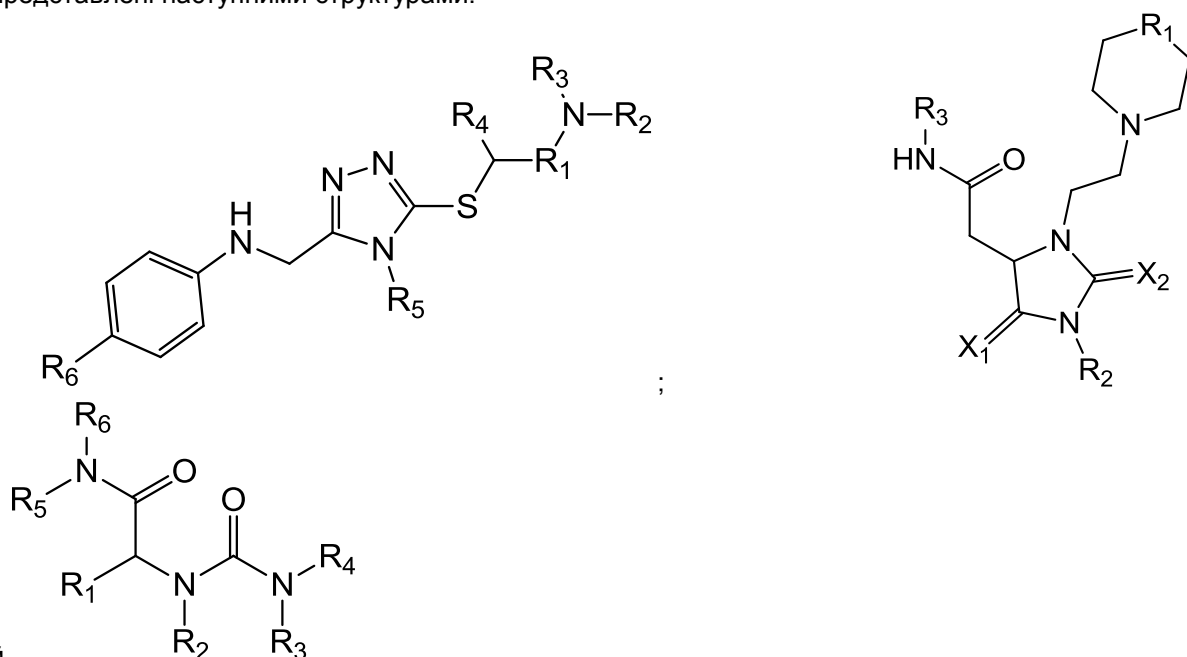
В публікації Yingyong Huaxue (1990), 7(1), 1-9 представлений взаємозв'язок структури та активності ди- та трипептидних підсолоджувачів та похідних L-феніланіна:



- 15 В публікації FR 2533210 описані похідні L-феніланіна в якості синтетичних підсолоджувачів:



В публікації WO2005047899 описані сполуки, що селективно активують рецептор FPRL-1, які представлені наступними структурами:



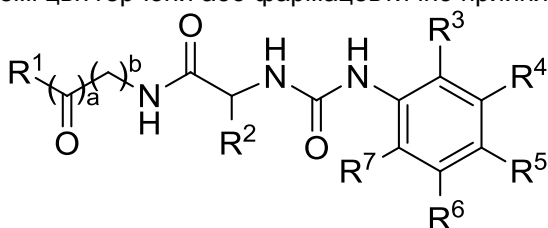
5 й

#### Короткий опис винаходу

Відкрита група амідних похідних N-карбамідних заміщених амінокислот, які являють собою ефективні й селективні модулятори FPRL-1. У зв'язку з цим, сполуки, що описані в цьому документі, можуть бути застосовані для лікування широкого ряду розладів, що пов'язані з модулюванням рецептора FPRL-1. Термін "модулятор", що використовується в цьому документі, включає, але не обмежується цим: агоніст, антагоніст, зворотній агоніст, зворотній антагоніст, частковий агоніст та частковий антагоніст рецептора.

В цьому винаході описані сполуки Формули I, які мають біологічну активність відносно рецептора FPRL-1. Таким чином, сполуки цього винаходу можуть бути застосовані в медицині, наприклад, при лікуванні людей з захворюваннями й станами, які полегшуються модулюванням FPRL-1.

В одному аспекті цього винаходу представлена сполука, яка представлена Формулою I, або її окремі геометричні ізомери, окремі енантіомери, окремі діастереоізомери, окремі таутомери, окремі цвіттер-іони або фармацевтично прийнятні солі:



20

#### Формула I

де:

a дорівнює 0 або 1;

b дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

$R^1$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл,  $-NH_2$ ,  $-OH$ ,  $-O(C_{1-8}$  алкіл),

5  $R^2$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил,  $R^3$  являє собою  $H$ , необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген,  $-COOH$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $NO_2$ , необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл;

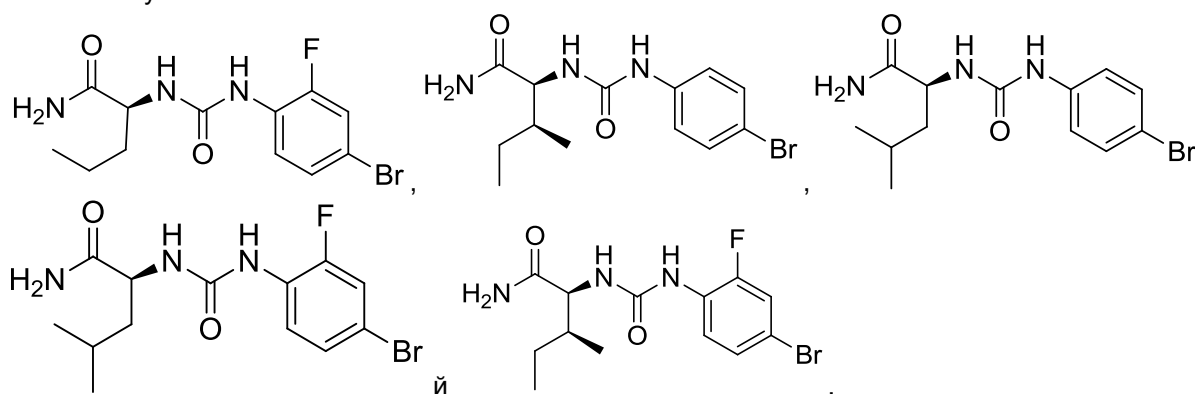
10  $R^4$  являє собою  $H$ , необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген,  $-COOH$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NO_2$ , необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл;

$R^5$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген,  $-COOH$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NO_2$ , необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл;

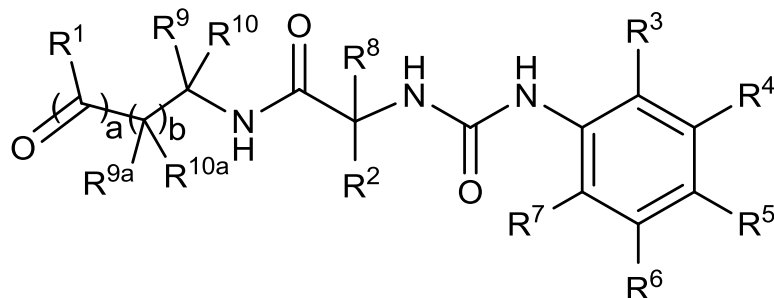
15  $R^6$  являє собою  $H$ , необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген,  $-COOH$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NO_2$ , необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл;

20  $R^7$  являє собою  $H$ , необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген,  $-COOH$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NO_2$ , необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл;

та сполуки:



25 В другому аспекті цього винаходу представлена сполука, яка представлена Формулою II, або її геометричні ізомери, енантіомери, діастереоізомери, таутомери, цвіттер-іони, гідрати, кристалічні форми, сольвати або фармацевтично прийнятні солі:



Формула II

де:

30 а дорівнює 1, й b дорівнює 0;

а дорівнює 0, й b дорівнює 1;

а дорівнює 1, й b дорівнює 1;

35  $R^1$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл,  $-NR^{11}R^{12}$  або  $-OR^{13}$ .

$R^2$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл або необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил;

40  $R^3$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген,  $-COOR^{15}$ ,  $-OR^{13}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $NO_2$ , необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил або необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл;

$R^4$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген,  $-COOR^{15}$ ,  $-OR^{13}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $NO_2$ , необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил або необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл;

$R^5$  являє собою галоген,  $-CF_3$  або  $-S(O)_nR^{14}$ ;

5  $n$  дорівнює 0, 1 або 2;

$R^6$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген,  $-COOR^{15}$ ,  $-OR^{13}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $NO_2$ , необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил або необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл;

10  $R^7$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген,  $-COOR^{15}$ ,  $-OR^{13}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $NO_2$ , необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил або необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл;

$R^8$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл або необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил;

15  $R^9$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл або необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил;

$R^{10}$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл або необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил;

20  $R^{9a}$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл або необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил;

$R^{10a}$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл або необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил;

$R^{11}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;

$R^{12}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;

$R^{13}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;

25  $R^{14}$  являє собою водень,  $CF_3$  або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;

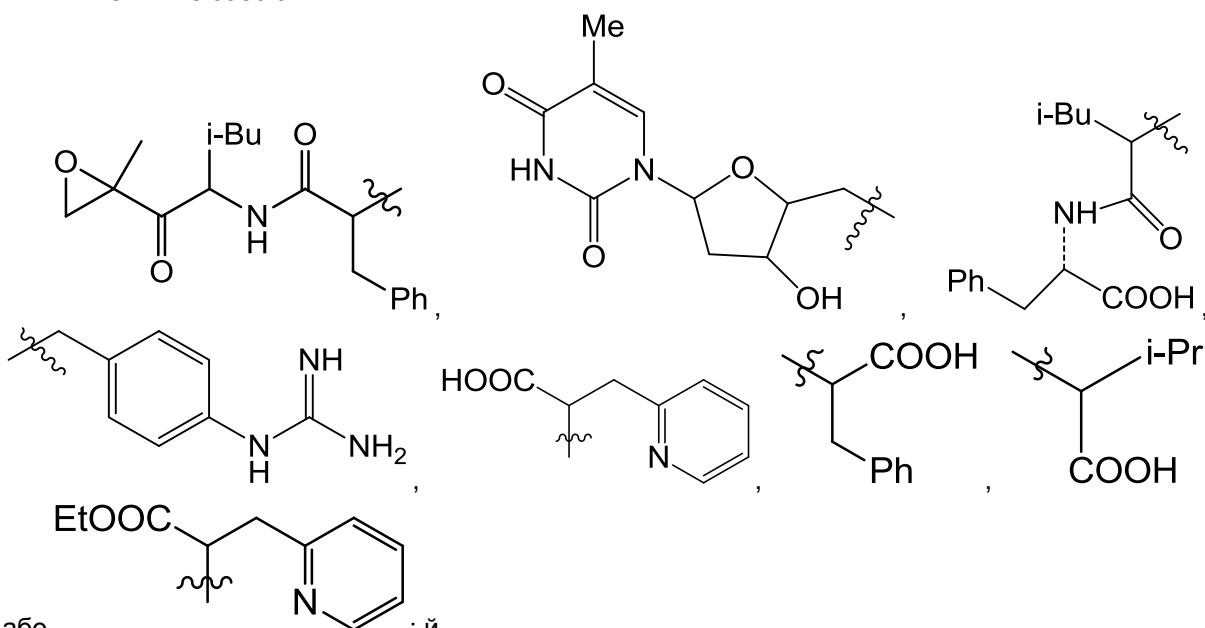
$R^{15}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;

за умови, що:

а). якщо  $a=1$ , й  $b=0$ , то:

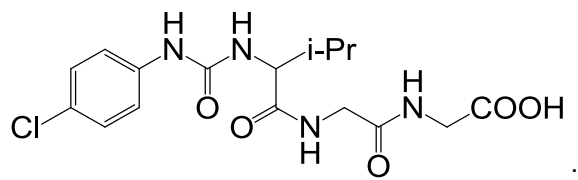
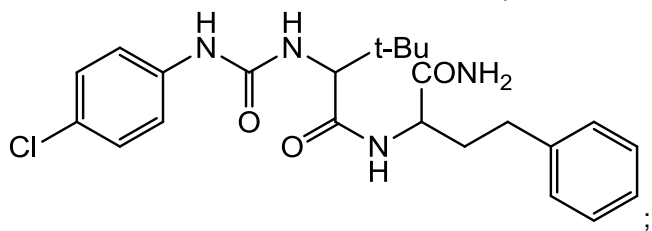
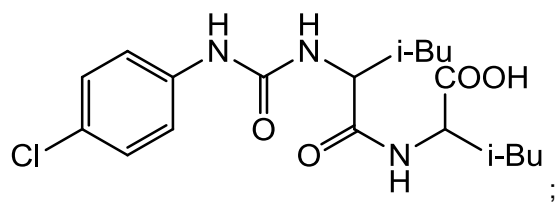
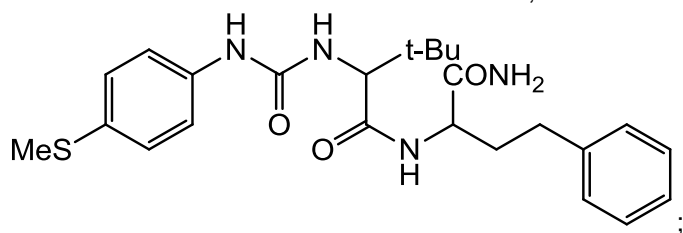
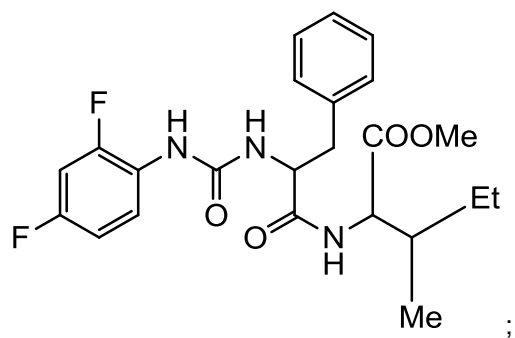
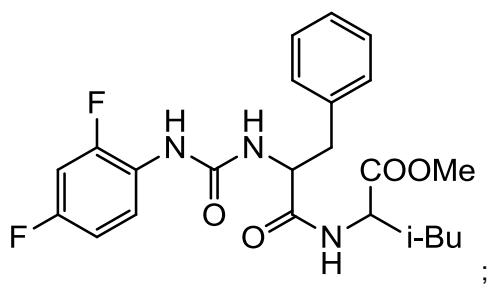
$R^9$  не являє собою необов'язково заміщений бензил; й

30  $R^{11}$  не являє собою:

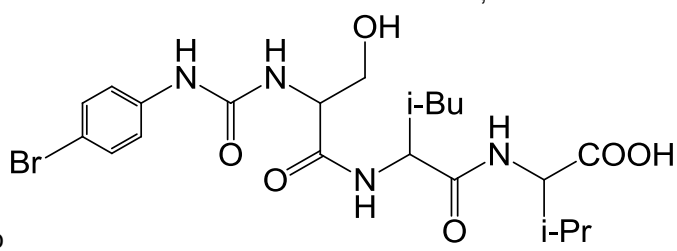


або

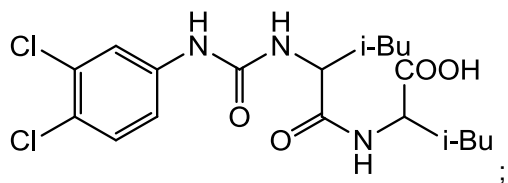
сполука Формули II не являє собою сполуку структур:



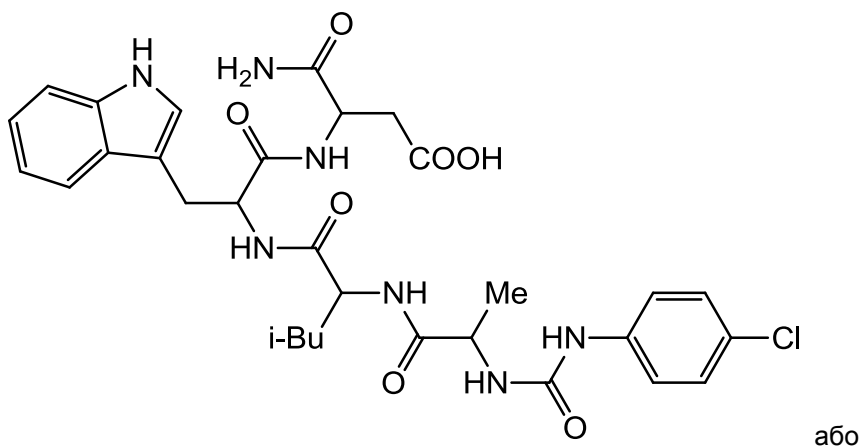
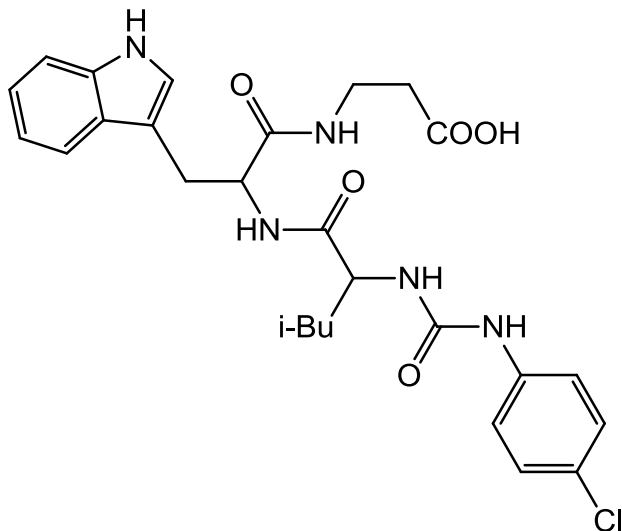
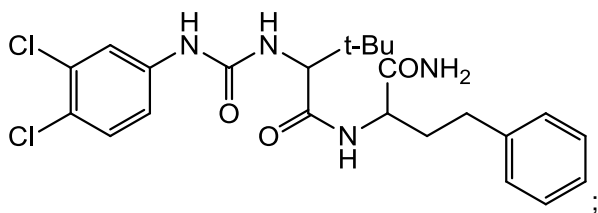
5



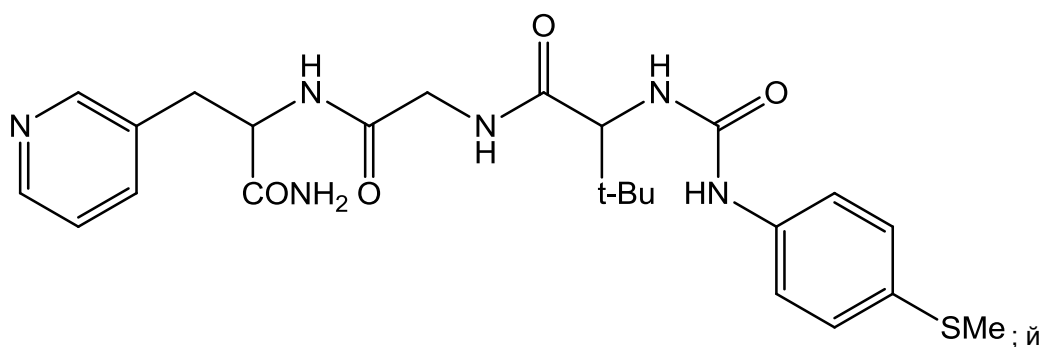
або







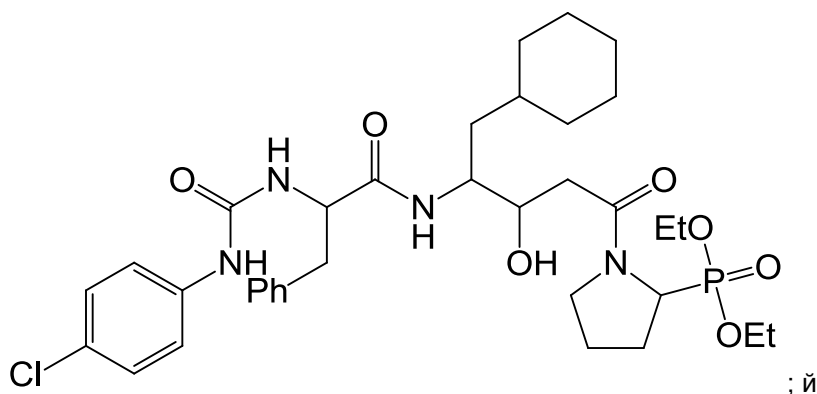
або



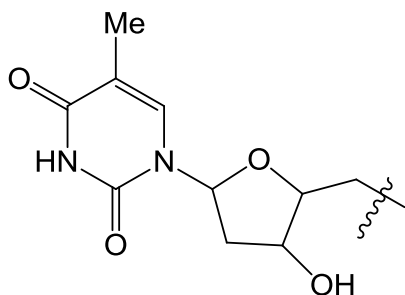
5

b). якщо  $a=0$ , й  $b=1$ , то: $R^1$  являє собою  $OR^{13}$ ; й

сполука Формули II не являє собою сполуку структури:



c). якщо  $a=1$ , й  $b=1$ , то:  
 $R^{11}$  не являє собою:



5 В другому аспекті цього винаходу представлена сполука, яка представлена Формулою II:  
 де:

а дорівнює 1, й  $b$  дорівнює 0;

10  $R^1$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл,  $-NR^{11}R^{12}$  або  $-OR^{13}$ .

$R^2$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл або необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил;

15  $R^3$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген,  $-COOR^{15}$ ,  $-OR^{13}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $NO_2$ , необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил або необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл;

$R^4$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген,  $-COOR^{15}$ ,  $-OR^{13}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $NO_2$ , необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил або необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл;

$R^5$  являє собою галоген,  $-CF_3$  або  $-S(O)_nR^{14}$ ;

20  $n$  дорівнює 0, 1 або 2;

$R^6$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген,  $-COOR^{15}$ ,  $-OR^{13}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $NO_2$ , необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил або необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл;

25  $R^7$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген,  $-COOR^{15}$ ,  $-OR^{13}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $NO_2$ , необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил або необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл;

$R^8$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл або необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил;

30  $R^9$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл або необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил;

$R^{10}$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл або необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил;

$R^{11}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;

35  $R^{12}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;

$R^{13}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;

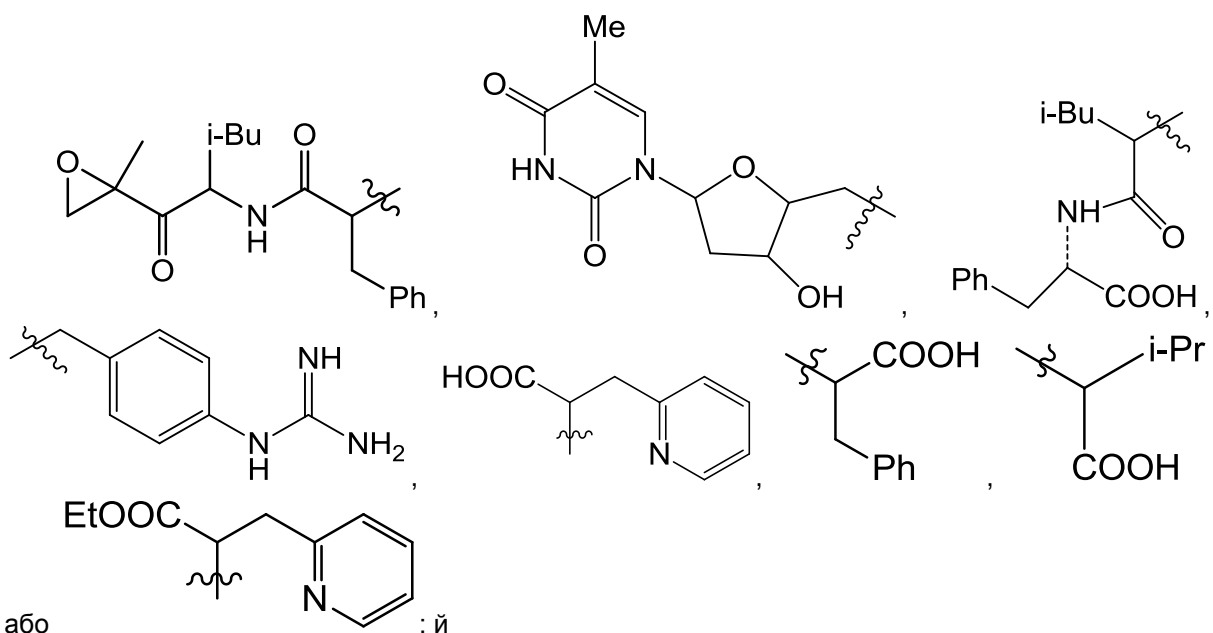
$R^{14}$  являє собою водень,  $CF_3$  або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;

$R^{15}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;

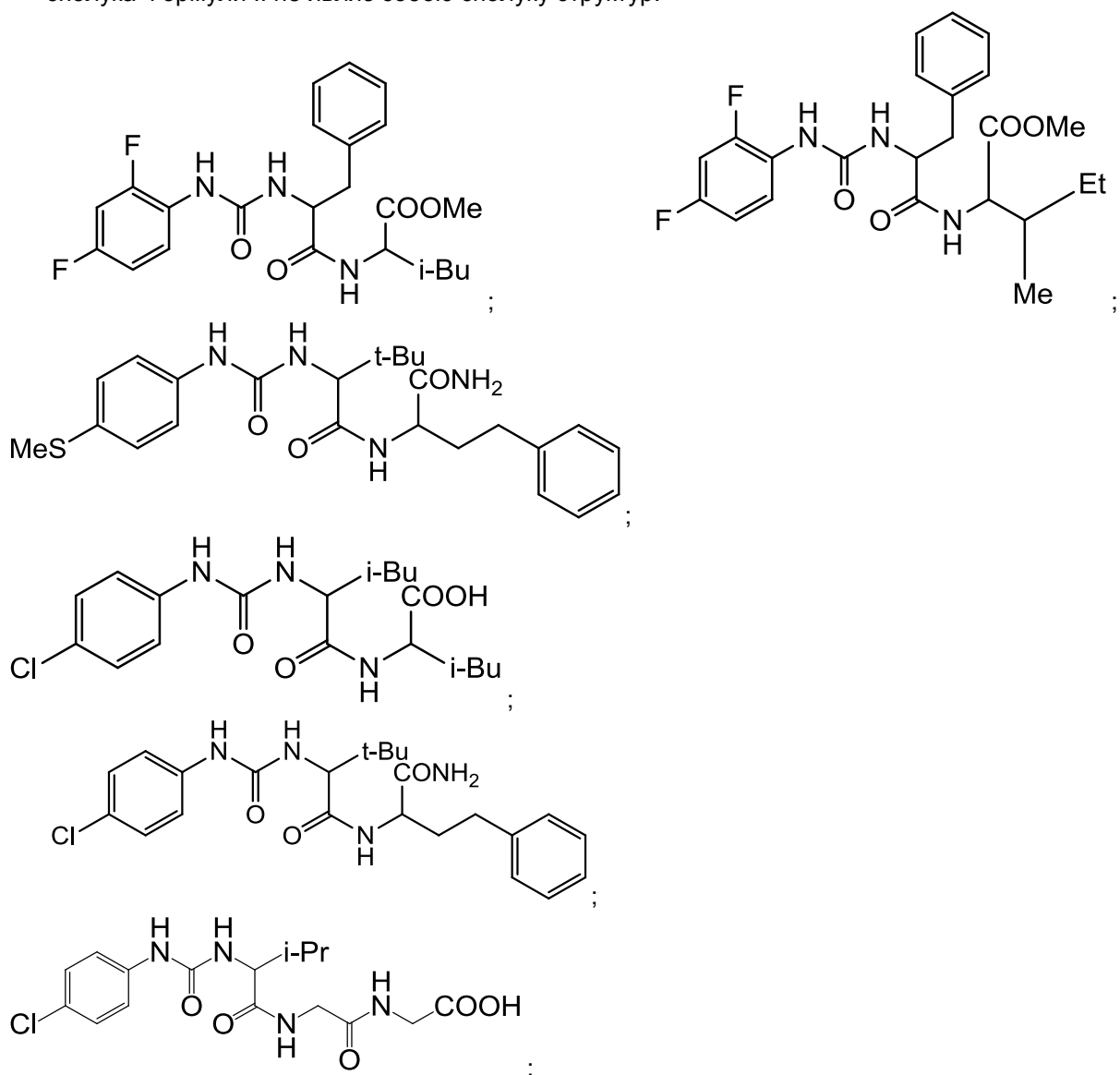
за умови, що:

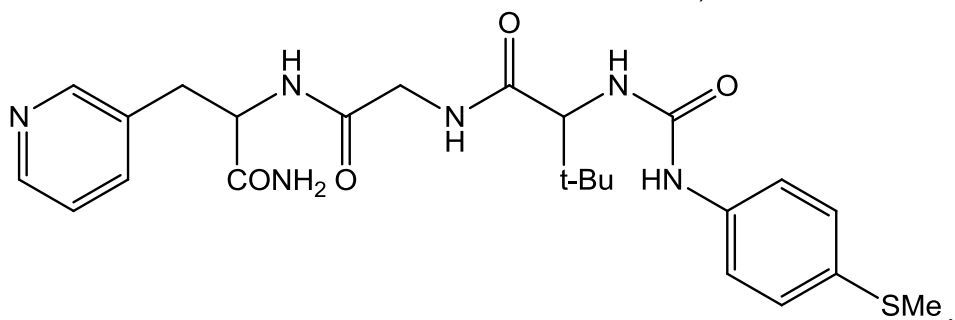
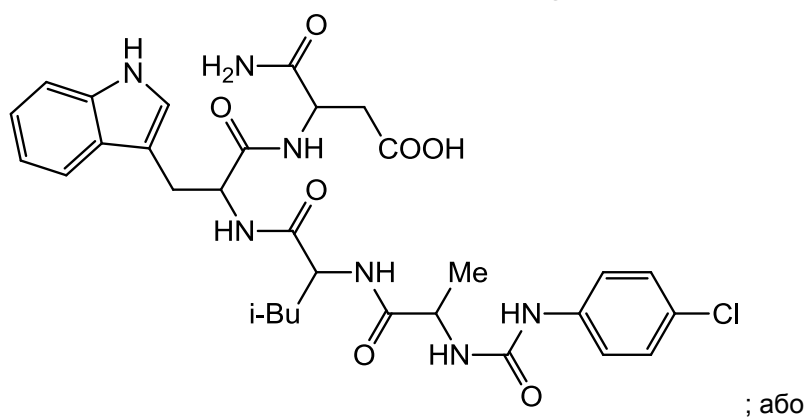
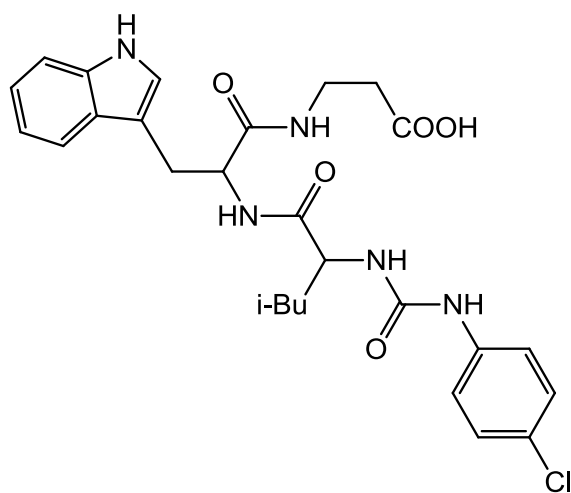
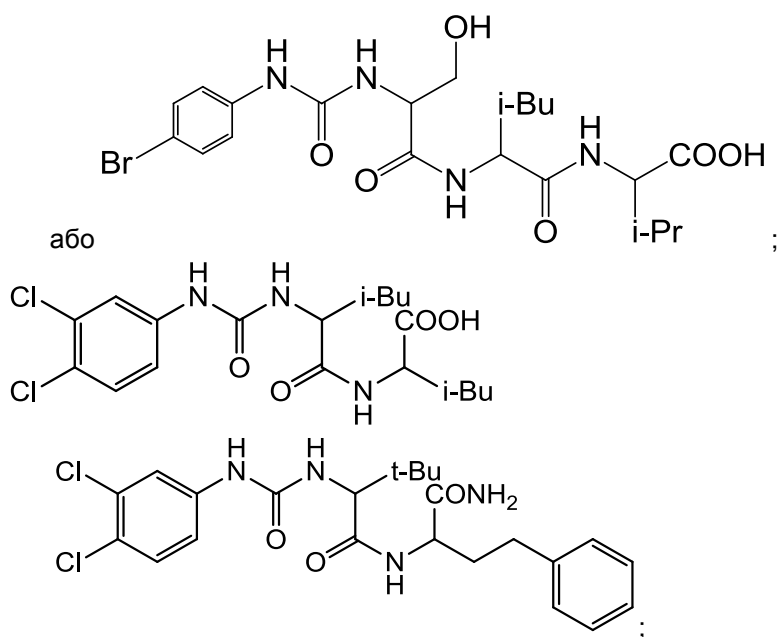
$R^9$  не являє собою необов'язково заміщений бензил; й

40  $R^{11}$  не являє собою:



5





В іншому аспекті цього винаходу представлена сполука, яка представлена Формулою II:

де:

a дорівнює 1, й b дорівнює 0;

$R^1$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл,  $-NR^{11}R^{12}$  або  $-OR^{13}$ ,

$R^2$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл або необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил;

$R^3$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген,  $-COOR^{15}$ ,  $-OR^{13}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $NO_2$ , необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил або необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл;

$R^4$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген,  $-COOR^{15}$ ,  $-OR^{13}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $NO_2$ , необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил або необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл;

$R^5$  являє собою  $-S(O)_nR^{14}$ ;

n дорівнює 0, 1 або 2;

$R^6$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген,  $-COOR^{15}$ ,  $-OR^{13}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $NO_2$ , необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил або необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл;

$R^7$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген,  $-COOR^{15}$ ,  $-OR^{13}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $NO_2$ , необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил або необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл;

$R^8$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл або необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил;

$R^9$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл або необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил;

$R^{10}$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл або необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил;

$R^{11}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;

$R^{12}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;

$R^{13}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;

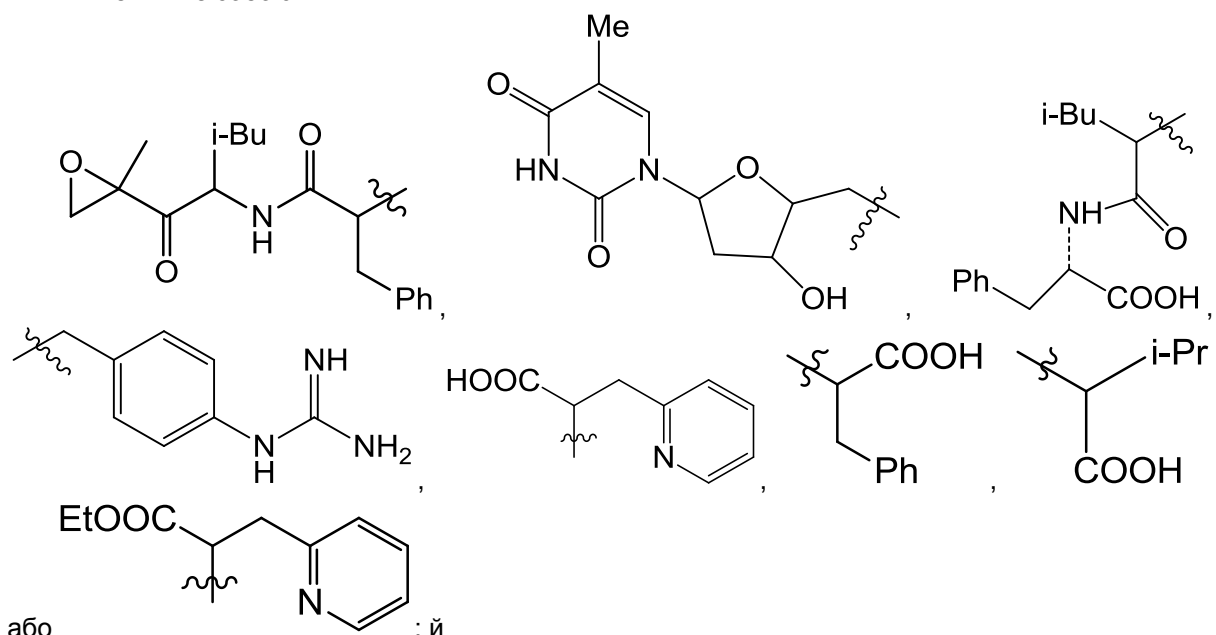
$R^{14}$  являє собою водень,  $CF_3$  або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;

$R^{15}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;

за умови, що:

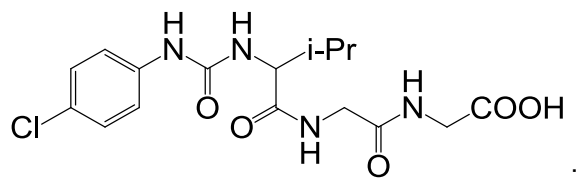
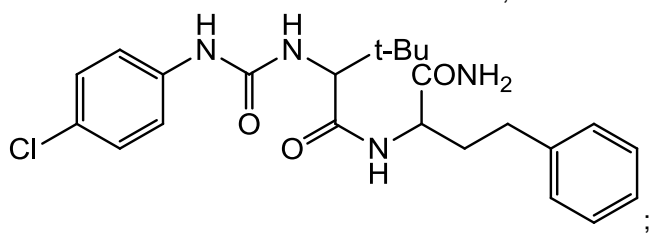
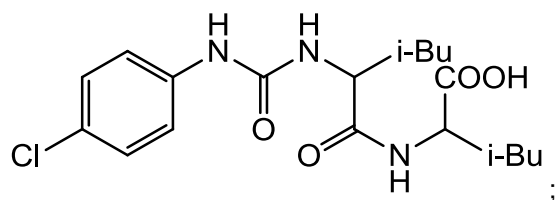
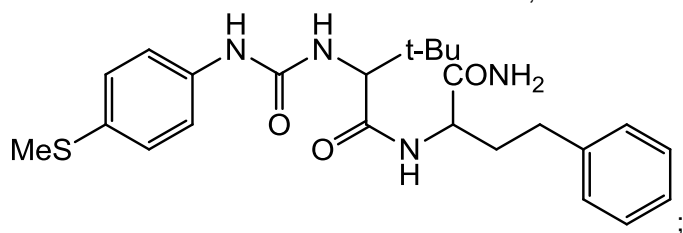
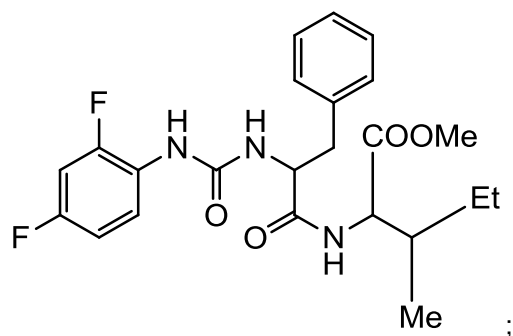
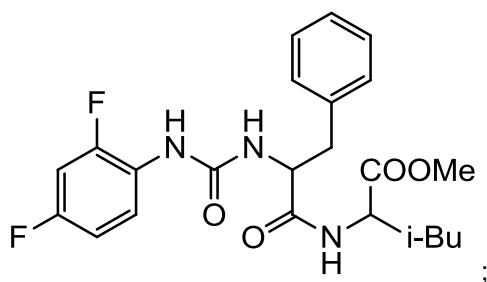
$R^9$  не являє собою необов'язково заміщений бензил; й

$R^{11}$  не являє собою:

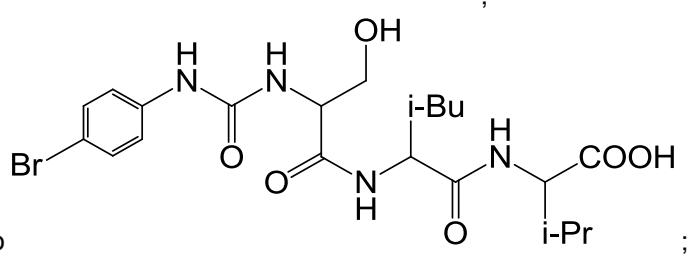


або ; й

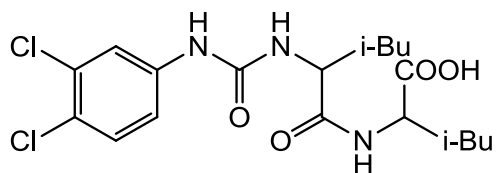
сполука Формули II не являє собою сполуку структур:

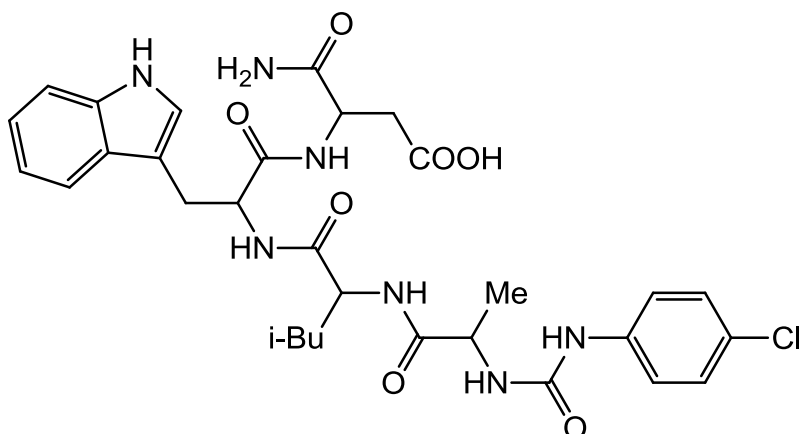
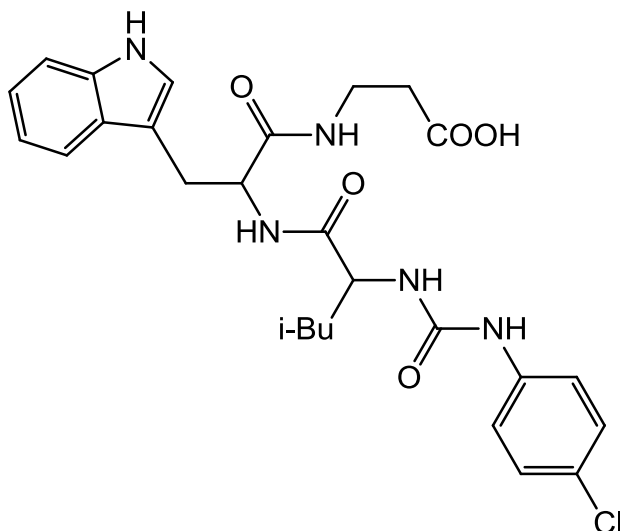
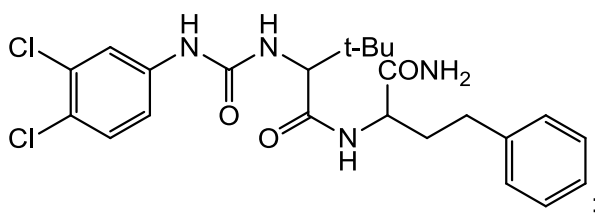


5

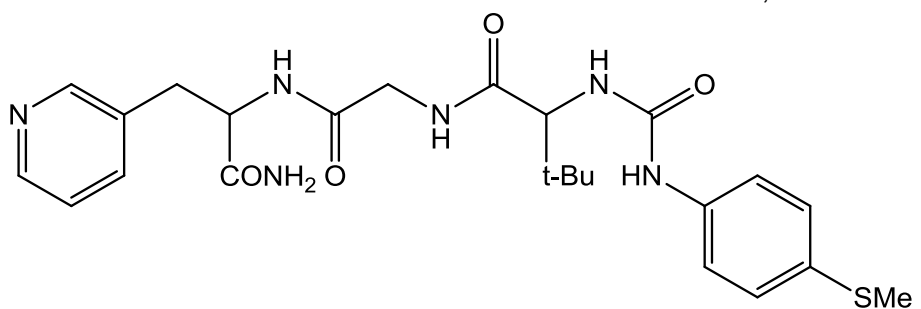


a6o





; або



5 В іншому аспекті цього винаходу представлена сполука, яка представлена Формулою II:  
де:

а дорівнює 1, й б дорівнює 0;

10  $R^1$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл,  $-NR^{11}R^{12}$  або  $-OR^{13}$ .

$R^2$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл або необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил;

15  $R^3$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген,  $-COOR^{15}$ ,  $-OR^{13}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $NO_2$ , необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил або необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл;

$R^4$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген,  $-COOR^{15}$ ,  $-OR^{13}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $NO_2$ , необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил або необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл;

$R^5$  являє собою  $-CF_3$ ;

5  $R^6$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген,  $-COOR^{15}$ ,  $-OR^{13}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $NO_2$ , необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил або необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл;

$R^7$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген,  $-COOR^{15}$ ,  $-OR^{13}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $NO_2$ , необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил або необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл;

10  $R^8$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл або необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил;

$R^9$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл або необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил;

15  $R^{10}$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл або необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил;

$R^{11}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;

$R^{12}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;

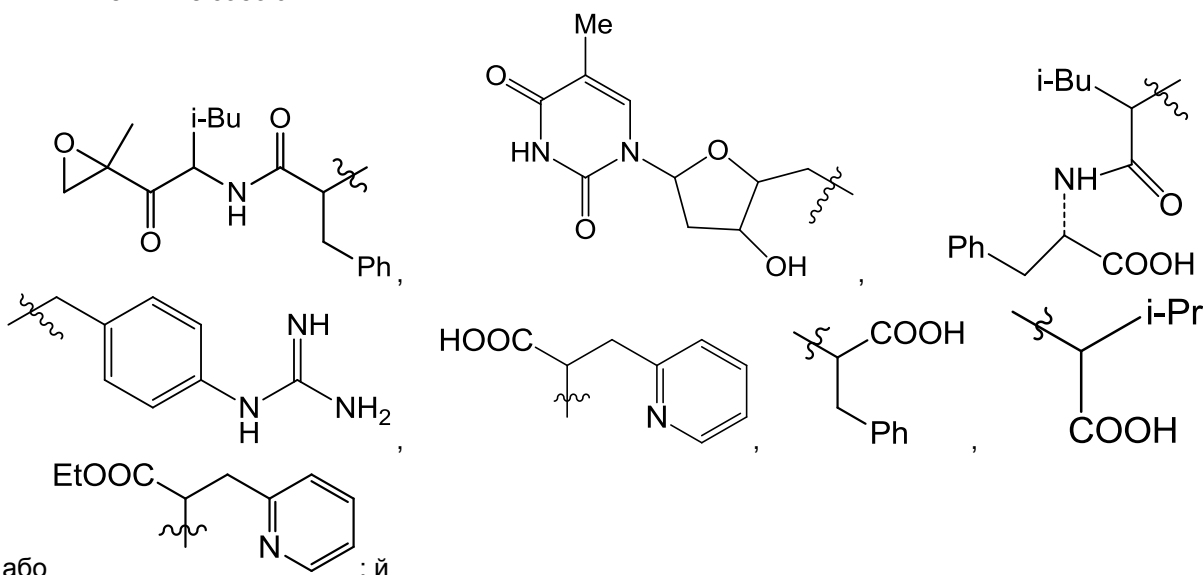
$R^{13}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;

20  $R^{15}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;

за умови, що:

$R^9$  не являє собою необов'язково заміщений бензил; й

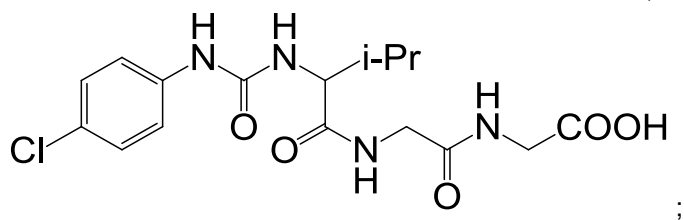
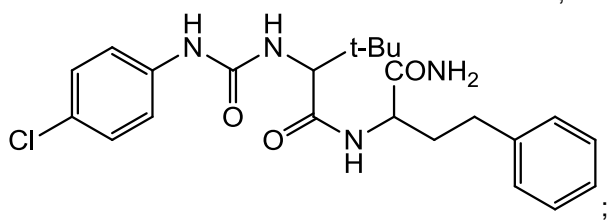
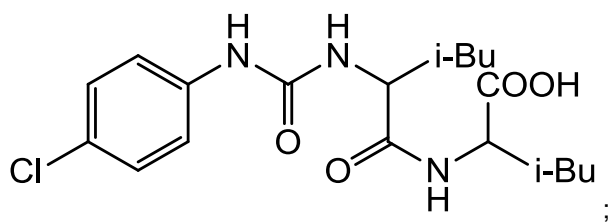
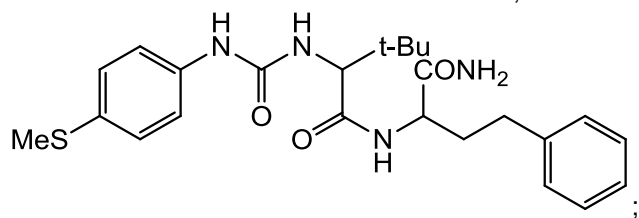
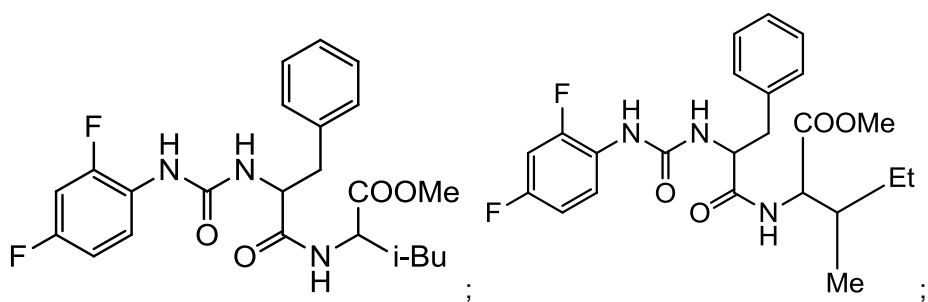
$R^{11}$  не являє собою:



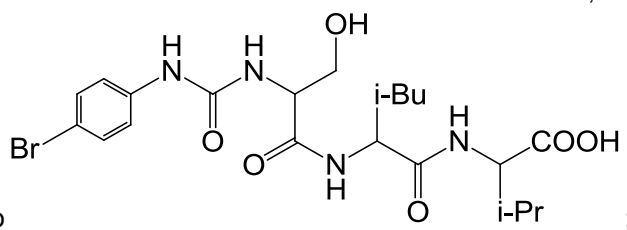
або

сполука Формули II не являє собою сполуку структур:

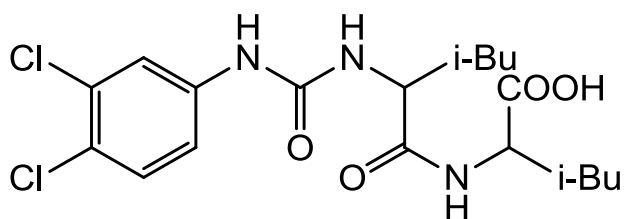


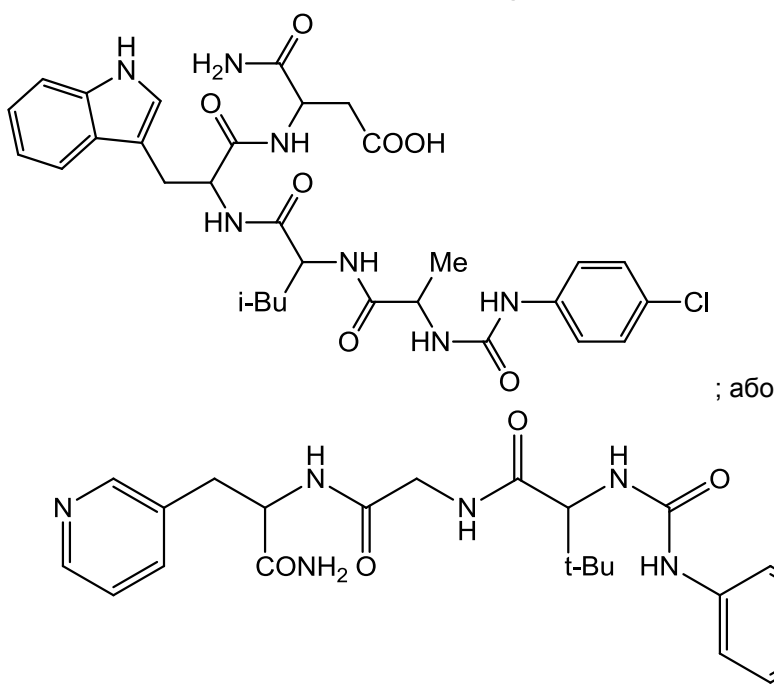
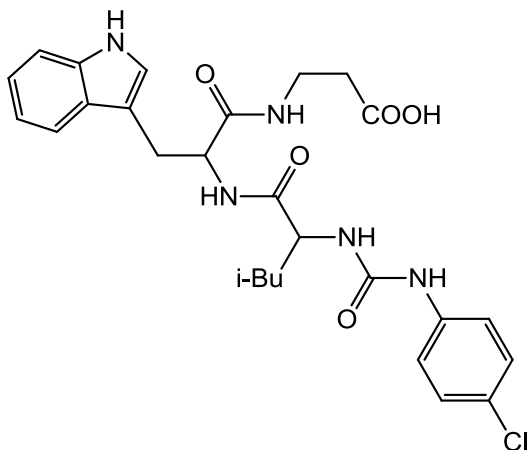
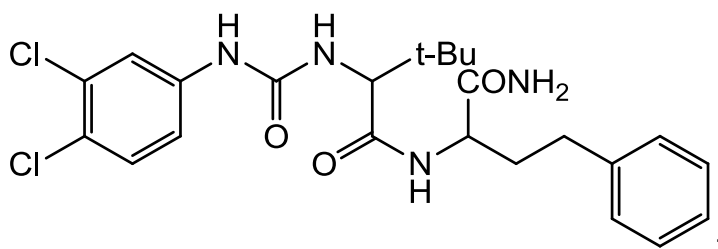


5



або





5 В іншому аспекті цього винаходу представлена сполука, яка представлена Формулою II, де:  
а дорівнює 1, й b дорівнює 0;

$R^1$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл,  $-NR^{11}R^{12}$  або  $-OR^{13}$ .

$R^2$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл або необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил;  
 $R^3$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген,  $-COOR^{15}$ ,  $-OR^{13}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $NO_2$ , необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил або необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл;

$R^4$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген,  $-COOR^{15}$ ,  $-OR^{13}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $NO_2$ , необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил або необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл;

$R^5$  являє собою галоген;

$R^6$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген,  $-COOR^{15}$ ,  $-OR^{13}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $NO_2$ , необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил або необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл;

$R^7$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген,  $-COOR^{15}$ ,  $-OR^{13}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $NO_2$ , необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил або необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл;

$R^8$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл або необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил;

$R^9$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл або необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил;

$R^{10}$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл або необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил;

$R^{11}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;

$R^{12}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;

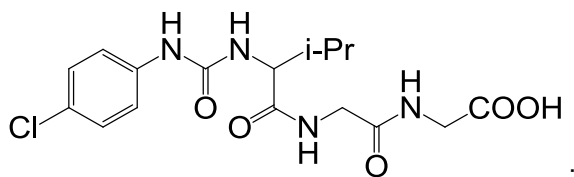
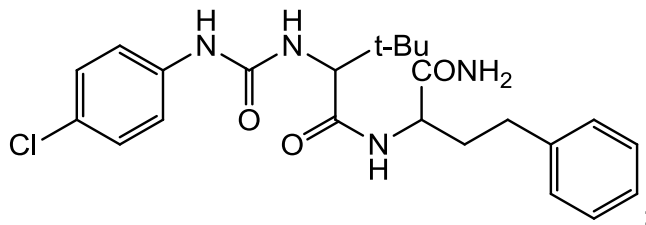
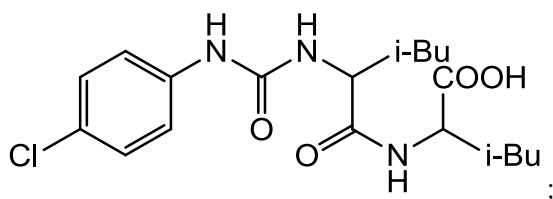
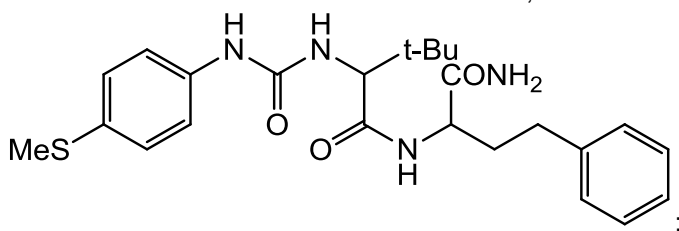
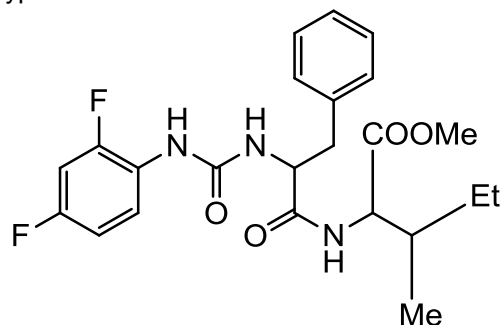
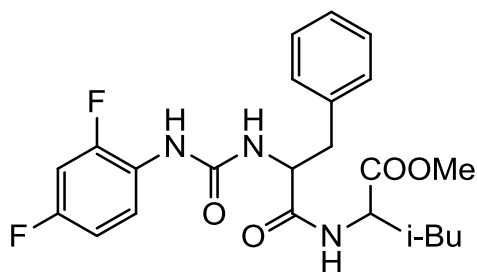
$R^{13}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;

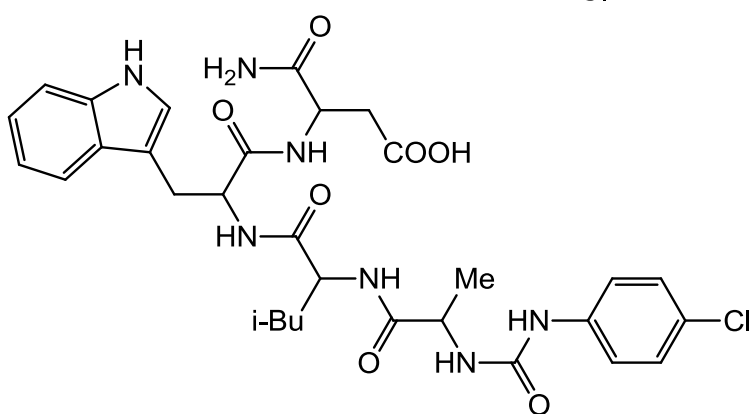
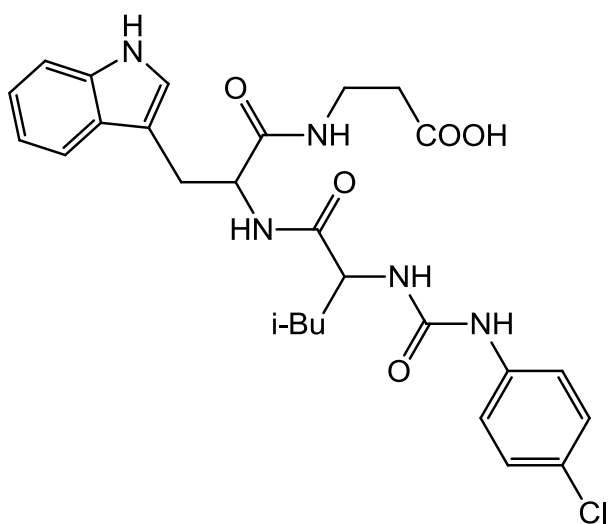
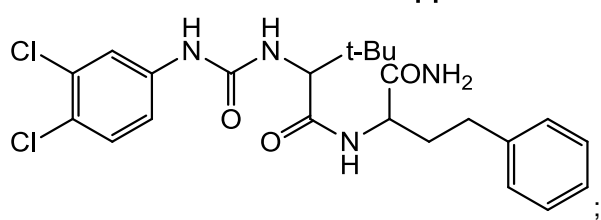
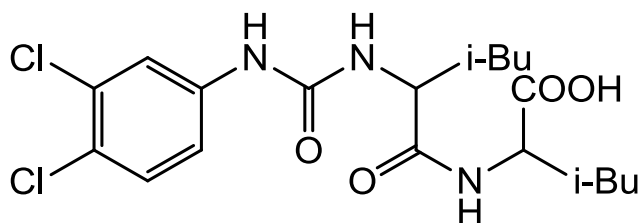
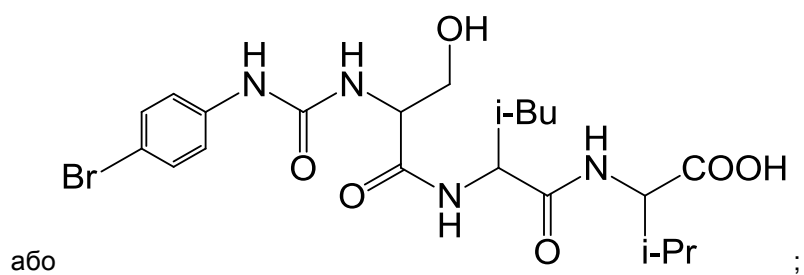
$R^{15}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;

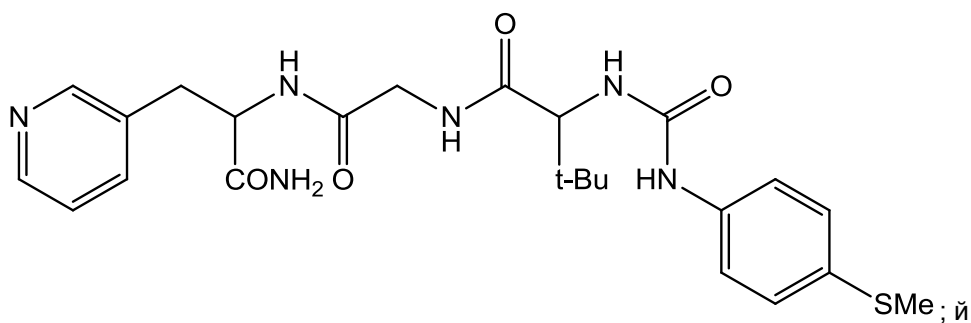
за умови, що:

$R^9$  не являє собою необов'язково заміщений бензил;

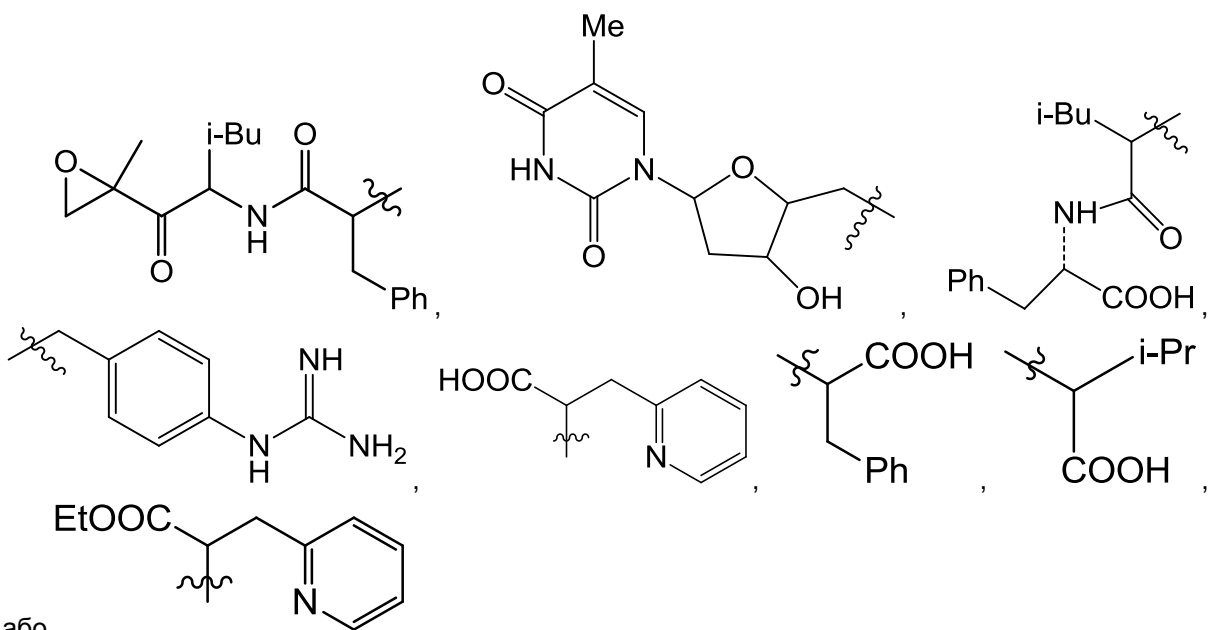
й сполука Формули II не являє собою сполуку структур:







R<sup>11</sup> не являє собою:



або

В іншому аспекті цього винаходу представлена сполука, яка представлена Формулою II:

де

a дорівнює 1, й b дорівнює 0;

R<sup>1</sup> являє собою необов'язково заміщений C<sub>1-8</sub> алкіл, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> або -OR<sup>13</sup>;

R<sup>2</sup> являє собою необов'язково заміщений C<sub>1-8</sub> алкіл;

R<sup>3</sup> являє собою водень, необов'язково заміщений C<sub>1-8</sub> алкіл, галоген, -COOR<sup>15</sup>, -OR<sup>13</sup>,

NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

R<sup>4</sup> являє собою водень, необов'язково заміщений C<sub>1-8</sub> алкіл, галоген, -COOR<sup>15</sup>, -OR<sup>13</sup>,

NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

R<sup>5</sup> являє собою галоген, -CF<sub>3</sub> або -S(O)<sub>n</sub>R<sup>14</sup>;

n дорівнює 0, 1 або 2;

R<sup>6</sup> являє собою водень, необов'язково заміщений C<sub>1-8</sub> алкіл, галоген, -COOR<sup>15</sup>, -OR<sup>13</sup>,

NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

R<sup>7</sup> являє собою водень, необов'язково заміщений C<sub>1-8</sub> алкіл, галоген, -COOR<sup>15</sup>, -OR<sup>13</sup>,

NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

R<sup>8</sup> являє собою водень або необов'язково заміщений C<sub>1-8</sub> алкіл;

R<sup>9</sup> являє собою водень, необов'язково заміщений C<sub>1-8</sub> алкіл або необов'язково заміщений

C<sub>6-10</sub> арил;

R<sup>10</sup> являє собою водень або необов'язково заміщений C<sub>1-8</sub>;

R<sup>11</sup> являє собою водень або необов'язково заміщений C<sub>1-8</sub> алкіл;

R<sup>12</sup> являє собою водень або необов'язково заміщений C<sub>1-8</sub> алкіл;

R<sup>13</sup> являє собою водень або необов'язково заміщений C<sub>1-8</sub> алкіл;

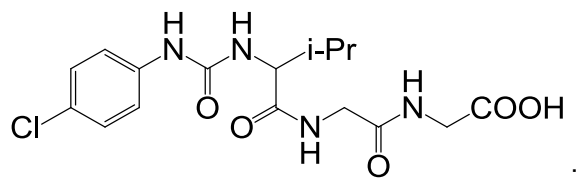
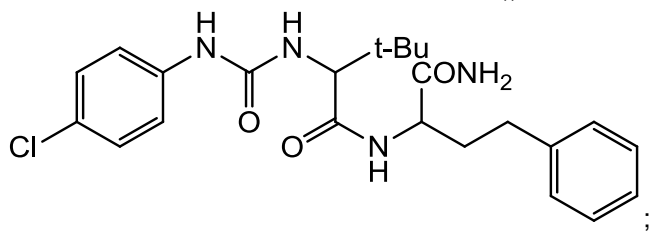
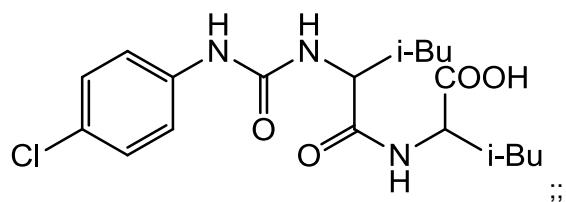
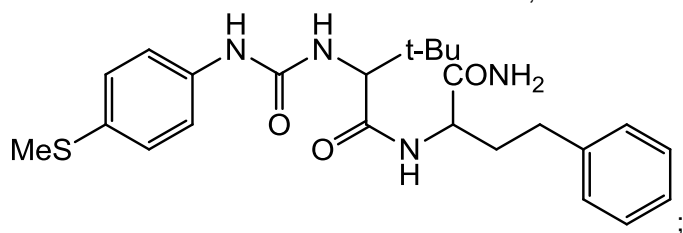
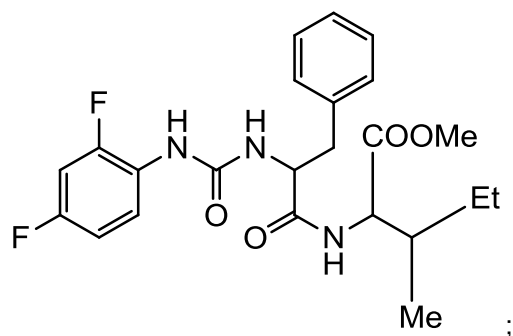
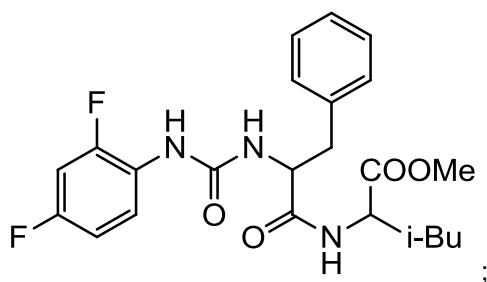
R<sup>14</sup> являє собою водень або необов'язково заміщений C<sub>1-8</sub> алкіл;

R<sup>15</sup> являє собою водень або необов'язково заміщений C<sub>1-8</sub> алкіл;

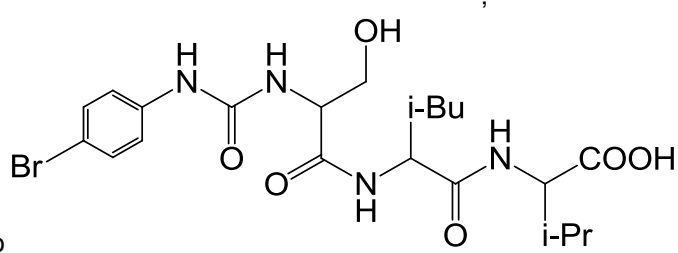
за умови, що:

R<sup>9</sup> не являє собою необов'язково заміщений бензил;

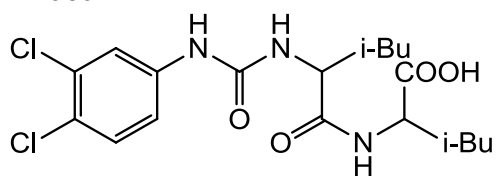
й сполука Формули II не являє собою сполуку структур:

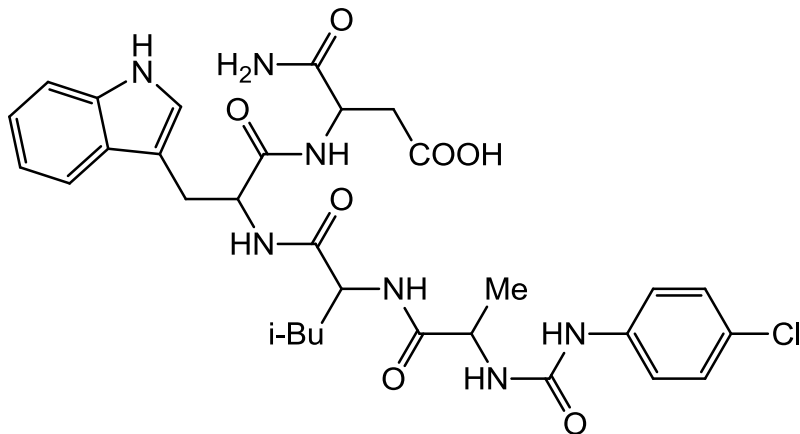
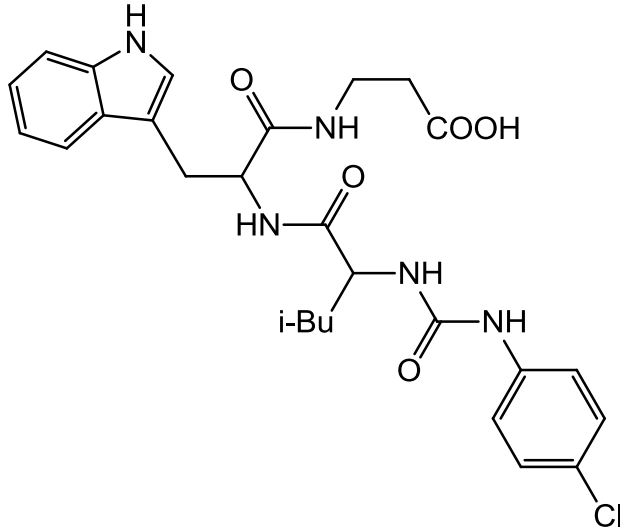
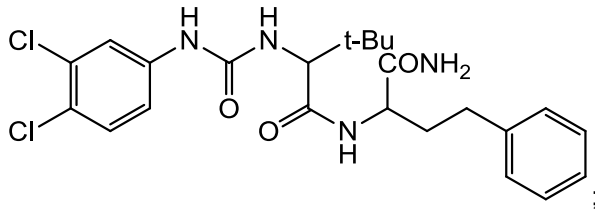


5

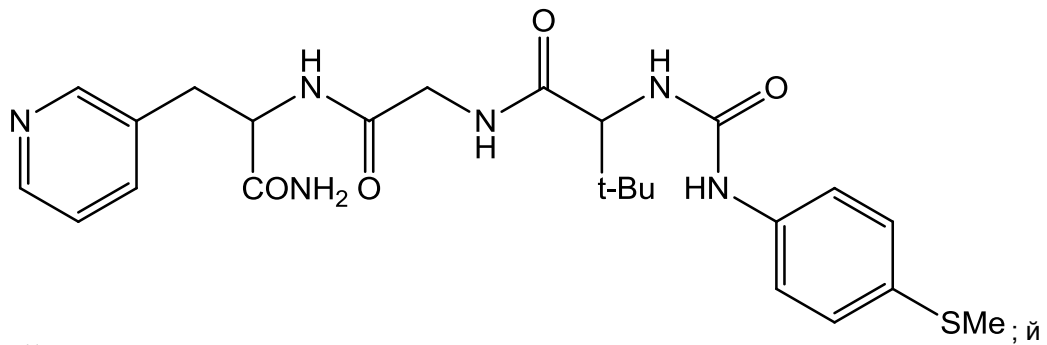


або

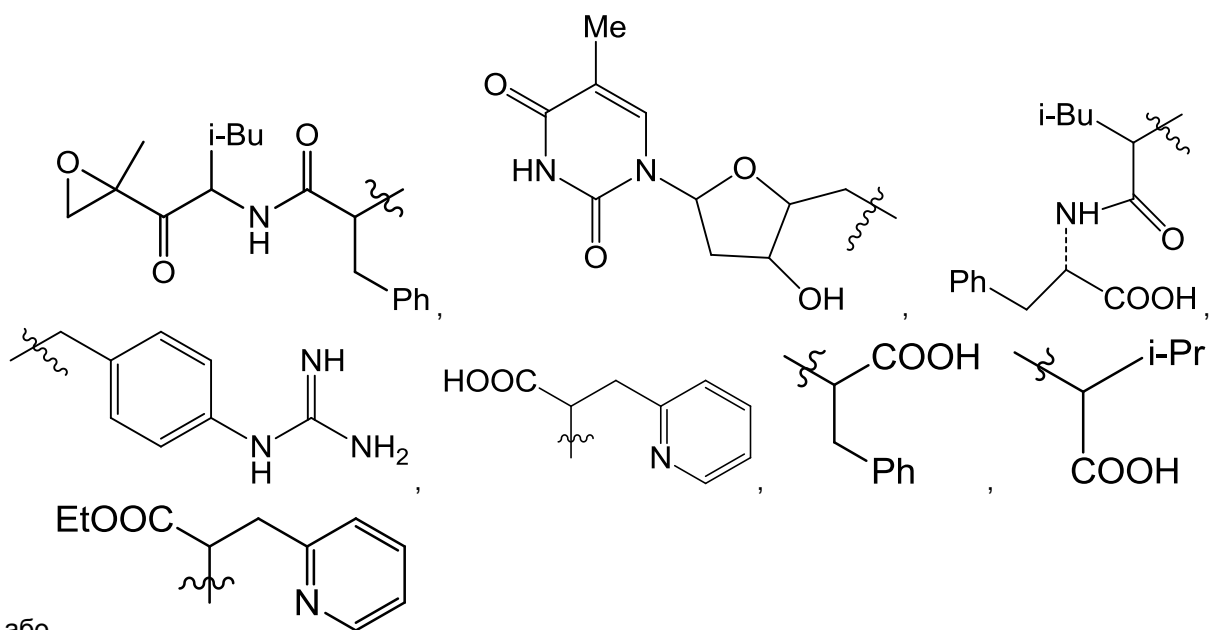




; або



5  $R^{11}$  не являє собою:



В іншому аспекті цього винаходу представлена сполука, яка представлена Формулою II:

де

a дорівнює 1, й b дорівнює 0;

$R^1$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл,  $-NR^{11}R^{12}$  або  $-OR^{13}$ ;

$R^2$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;

$R^3$  являє собою водень або галоген;

$R^4$  являє собою водень;

$R^5$  являє собою галоген,  $-CF_3$  або  $-S(O)_nR^{14}$ ;

n дорівнює 0, 1 або 2;

$R^6$  являє собою водень;

$R^7$  являє собою водень;

$R^8$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;

$R^9$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл або необов'язково заміщений

$C_{6-10}$  арил;

$R^{10}$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;

$R^{11}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;

$R^{12}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;

$R^{13}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;

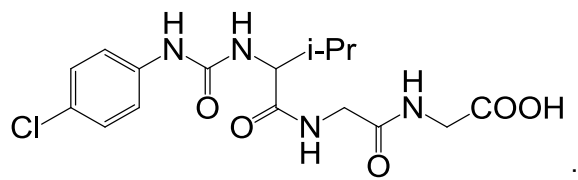
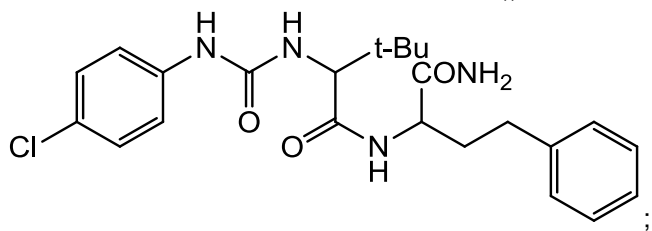
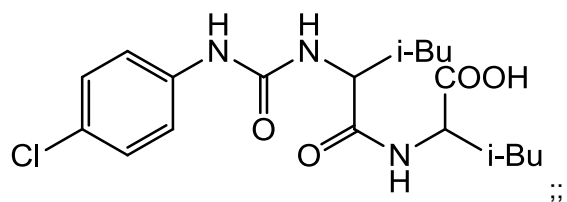
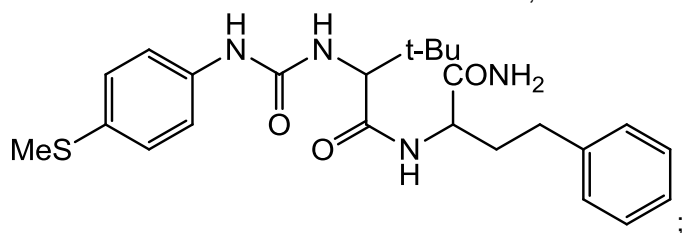
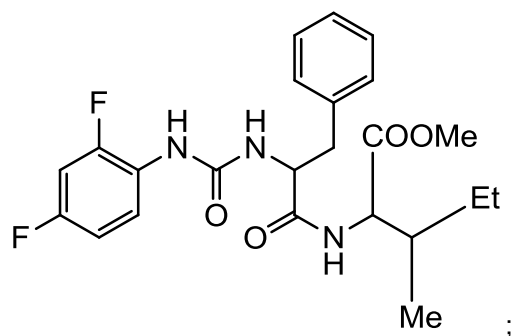
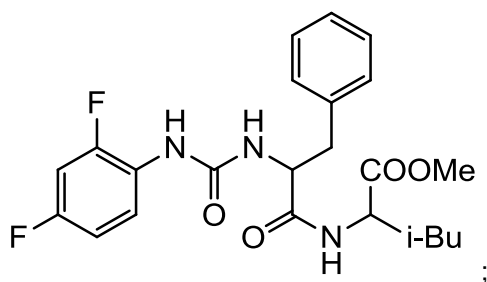
$R^{14}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;

за умови, що:

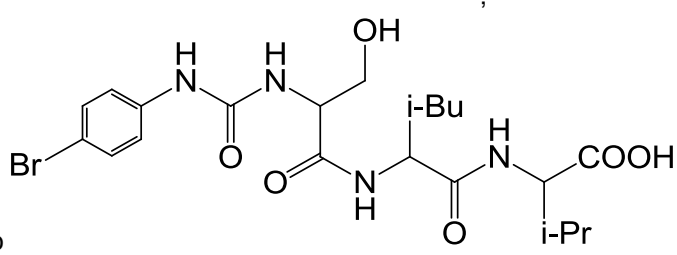
$R^9$  не являє собою необов'язково заміщений бензил;

й сполука Формули II не являє собою сполуку структур:

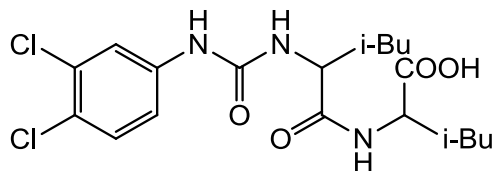


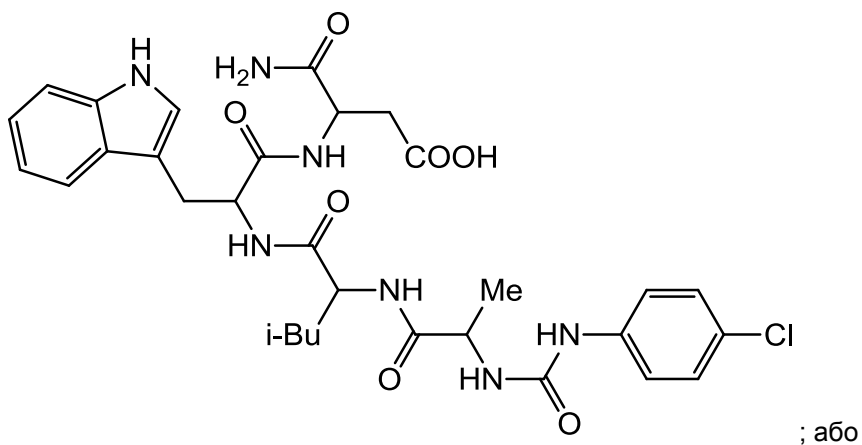
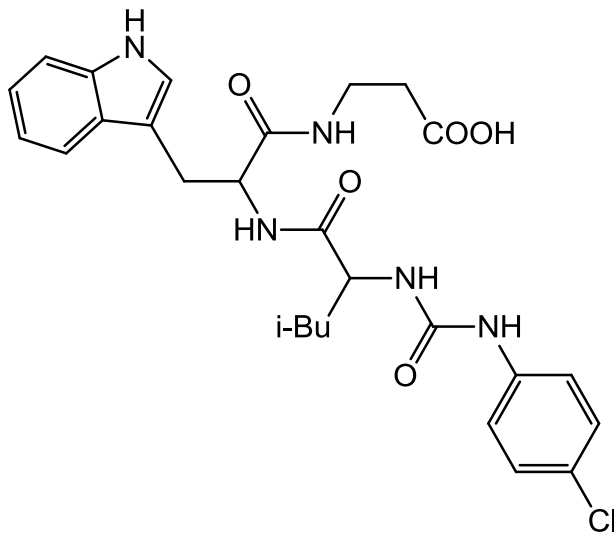
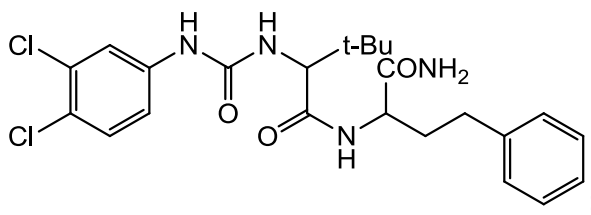


5

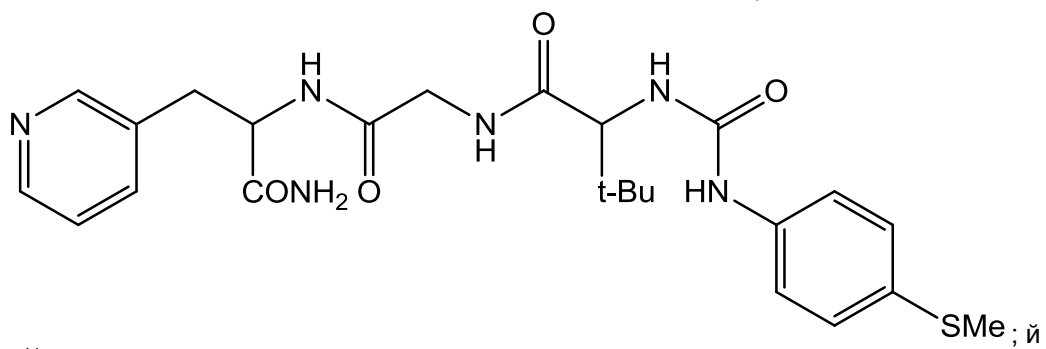


a6o

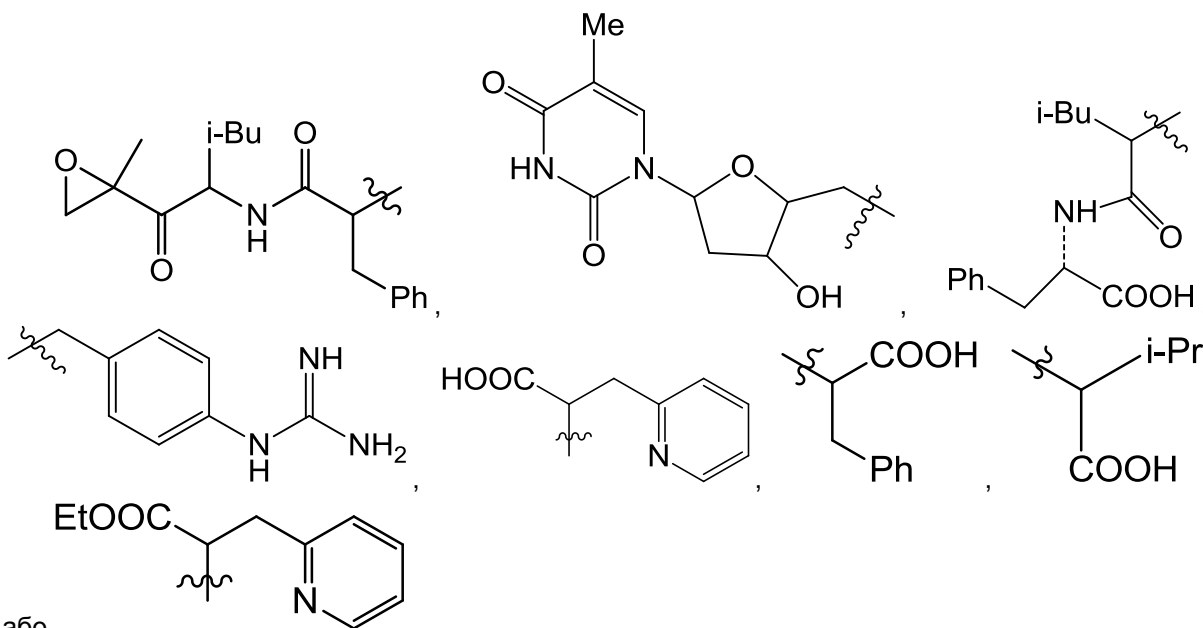




; або



5  $R^{11}$  не являє собою:



або

В іншому аспекті цього винаходу представлена сполука, яка представлена Формулою II:

5

де

а дорівнює 0, й  $b$  дорівнює 1;

$R^1$  являє собою  $-OR^{13}$ .

R<sup>2</sup> являє собою необов'язково замінений C<sub>1-8</sub> алкіл або необов'язково замінений C<sub>6-10</sub> арил;

$R^3$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген,  $-COOR^{15}$ ,  $-OR^{13}$ , -

10

NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NO<sub>2</sub>, неов'язково заміщений гетероцикл, неов'язково заміщений C<sub>3-8</sub> циклоалкіл, неов'язково заміщений C<sub>6-10</sub> арил або неов'язково заміщений C<sub>3-8</sub> циклоалкеніл;

$R^4$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген,  $-COOR^{15}$ ,  $-OR^{13}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $NO_2$ , необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил або необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл;

15

$R^5$  являє собою галоген,  $-CF_3$  або  $-S(O)_nR^{14}$ ;

$n$  дорівнює 0, 1 або 2;

R<sup>6</sup> являє собою водень, необов'язково заміщений C<sub>1-8</sub> алкіл, галоген, -COOR<sup>15</sup>, -OR<sup>13</sup>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, NO<sub>2</sub>, необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений C<sub>3-8</sub> циклоалкіл, необов'язково заміщений C<sub>6-10</sub> арил або необов'язково заміщений C<sub>3-8</sub> циклоалкеніл;

20

$R^7$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген,  $-COOR^{15}$ ,  $-OR^{13}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $NO_2$ , необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил або необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл;

R<sup>8</sup> являє собою водень, необов'язково заміщений C<sub>1-8</sub> алкіл або необов'язково заміщений C<sub>6-10</sub> арил;

25

R<sup>9</sup> являє собою водень, необов'язково заміщений C<sub>1-8</sub> алкіл або необов'язково заміщений C<sub>6-10</sub> арил;

R<sup>10</sup> являє собою водень, необов'язково заміщений C<sub>1-8</sub> алкіл або необов'язково заміщений C<sub>6-10</sub> арил;

$R^{9a}$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл або необов'язково заміщений

30

$C_{6-10}$  арил;  
 $R^{10a}$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл або необов'язково заміщений

$C_{6-10}$  арил;  
 $R^{11}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;

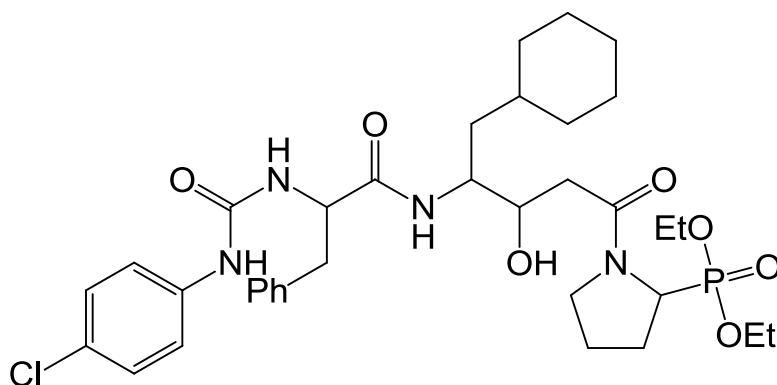
$R^{12}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;

R<sup>13</sup> являє собою водень або неов'язково заміщений C<sub>1-8</sub> алкіл;

$R^{14}$  являє собою водень,  $CF_3$  або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;

R<sup>15</sup> являє собою водень або необов'язково замінений C<sub>1-8</sub> алкіл; й

сполука Формули II не являє собою сполуку структури:



В іншому аспекті цього винаходу представлена сполука, яка представлена Формулою II:

де

a дорівнює 0, й b дорівнює 1;

$R^1$  являє собою  $-OR^{13}$ ;

$R^2$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл або необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил;

$R^3$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген,  $-COOR^{15}$ ,  $-OR^{13}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $NO_2$ , необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил або необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл;

$R^4$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген,  $-COOR^{15}$ ,  $-OR^{13}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $NO_2$ , необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил або необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл;

$R^5$  являє собою галоген;

$R^6$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген,  $-COOR^{15}$ ,  $-OR^{13}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $NO_2$ , необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил або необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл;

$R^7$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген,  $-COOR^{15}$ ,  $-OR^{13}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $NO_2$ , необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил або необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл;

$R^8$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл або необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил;

$R^9$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл або необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил;

$R^{10}$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл або необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил;

$R^{9a}$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл або необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил;

$R^{10a}$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл або необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил;

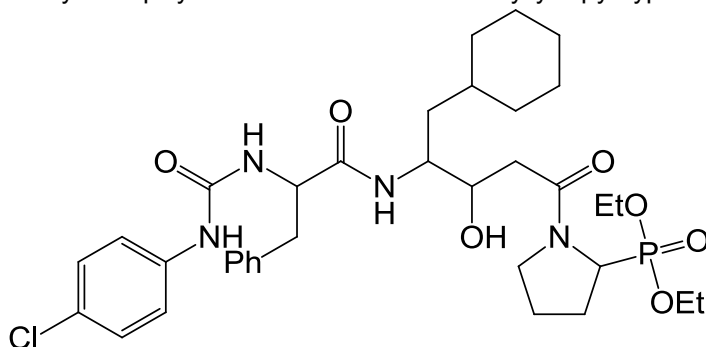
$R^{11}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;

$R^{12}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;

$R^{13}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;

$R^{15}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл; й

сполука Формули II не являє собою сполуку структури:



В іншому аспекті цього винаходу представлена сполука, яка представлена Формулою II:

де:

a дорівнює 0, й b дорівнює 1;

$R^1$  являє собою  $-OR^{13}$ ;

$R^2$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;

$R^3$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген;

$R^4$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген;

5  $R^5$  являє собою галоген,  $-CF_3$  або  $-S(O)_nR^{14}$ ;

$n$  дорівнює 0, 1 або 2;

$R^6$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген;

$R^7$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген;

$R^8$  являє собою водень;

10  $R^9$  являє собою водень;

$R^{10}$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;

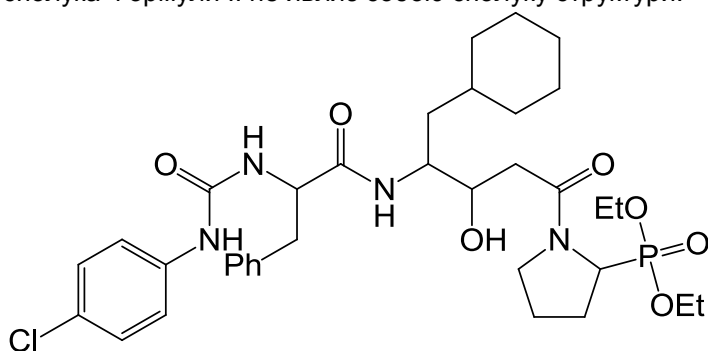
$R^{9a}$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;

$R^{10a}$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;

$R^{13}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл; й

15  $R^{14}$  являє собою водень,  $CF_3$  або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл; й

сполука Формули II не являє собою сполуку структури:



В іншому аспекті цього винаходу представлена сполука, яка представлена Формулою II:

де:

20 а дорівнює 0, й b дорівнює 1;

$R^1$  являє собою  $-OR^{13}$ ;

$R^2$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;

$R^3$  являє собою водень або галоген;

$R^4$  являє собою водень;

25  $R^5$  являє собою галоген;

$R^6$  являє собою водень;

$R^7$  являє собою водень;

$R^8$  являє собою водень;

$R^9$  являє собою водень;

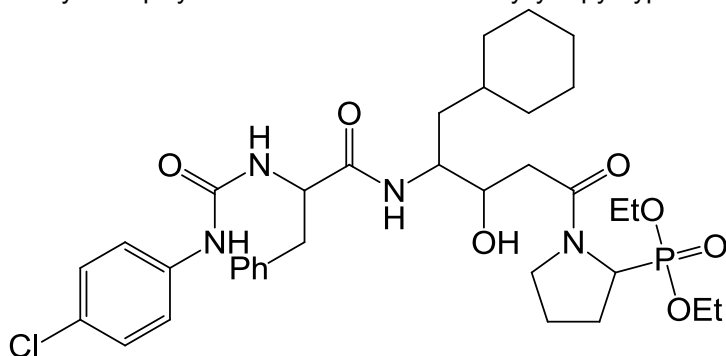
30  $R^{10}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;

$R^{9a}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;

$R^{10a}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл; й

$R^{13}$  являє собою водень; й

сполука Формули II не являє собою сполуку структури:



35

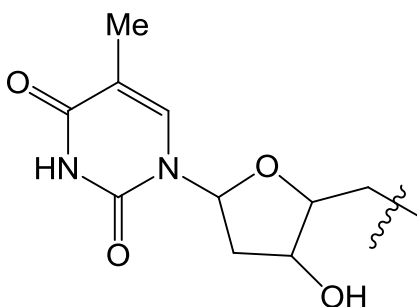
В іншому аспекті цього винаходу представлена сполука, яка представлена Формулою II:

де:

а дорівнює 0, й b дорівнює 1;

$R^1$  являє собою  $-OR^{13}$ ;

- $R^2$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;  
 $R^3$  являє собою водень або галоген;  
 $R^4$  являє собою водень;  
 $R^5$  являє собою галоген;  
 5  $R^6$  являє собою водень;  
 $R^7$  являє собою водень;  
 $R^8$  являє собою водень;  
 $R^9$  являє собою водень;  
 $R^{10}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;  
 10  $R^{9a}$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;  
 $R^{10a}$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл; й  
 $R^{13}$  являє собою водень.  
 В іншому аспекті цього винаходу представлена сполука, яка представлена Формулою II:  
 де  
 15 а дорівнює 1, й b дорівнює 1;  
 $R^1$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл,  $-NR^{11}R^{12}$  або  $-OR^{13}$ ,  
 20  $R^2$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл або необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил;  
 $R^3$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген,  $-COOR^{15}$ ,  $-OR^{13}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $NO_2$ , необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил або необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл;  
 $R^4$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген,  $-COOR^{15}$ ,  $-OR^{13}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $NO_2$ , необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл,  
 25 необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил або необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл;  
 $R^5$  являє собою галоген,  $-CF_3$  або  $-S(O)_nR^{14}$ ;  
 n дорівнює 0, 1 або 2;  
 $R^6$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген,  $-COOR^{15}$ ,  $-OR^{13}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $NO_2$ , необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл,  
 30 необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил або необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл;  
 $R^7$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген,  $-COOR^{15}$ ,  $-OR^{13}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $NO_2$ , необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил або необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл;  
 35  $R^8$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл або необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил;  
 $R^9$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл або необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил;  
 $R^{10}$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл або необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил;  
 40  $R^{9a}$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл або необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил;  
 $R^{10a}$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл або необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил;  
 45  $R^{11}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;  
 $R^{12}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;  
 $R^{13}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;  
 $R^{14}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл; й  
 $R^{15}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл; й  
 50 за умови, що:  
 $R^{11}$  не являє собою:



В іншому аспекті цього винаходу представлена сполука, яка представлена Формулою II:

де

а дорівнює 1, й b дорівнює 1;

5  $R^1$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл,  $-NR^{11}R^{12}$  або  $-OR^{13}$ ,

$R^2$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл або необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил;

10  $R^3$  є водень, що необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген,  $-COOR^{15}$ ,  $-OR^{13}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $NO_2$ , необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил або необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл;

15  $R^4$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген,  $-COOR^{15}$ ,  $-OR^{13}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $NO_2$ , необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил або необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл;

$R^5$  являє собою галоген;

$R^6$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген,  $-COOR^{15}$ ,  $-OR^{13}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $NO_2$ , необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил або необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл;

20  $R^7$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген,  $-COOR^{15}$ ,  $-OR^{13}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $NO_2$ , необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкіл, необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил або необов'язково заміщений  $C_{3-8}$  циклоалкеніл;

$R^8$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл або необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил;

25  $R^9$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл або необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил;

$R^{10}$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл або необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил;

30  $R^{9a}$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл або необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил;

$R^{10a}$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл або необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил;

$R^{11}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;

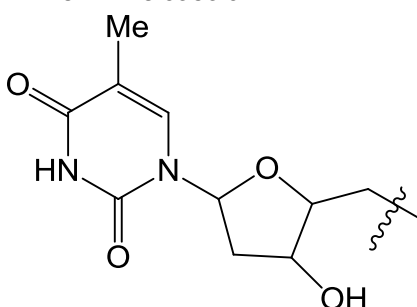
35  $R^{12}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;

$R^{13}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;

$R^{15}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл; й

за умови, що:

$R^{11}$  не являє собою:

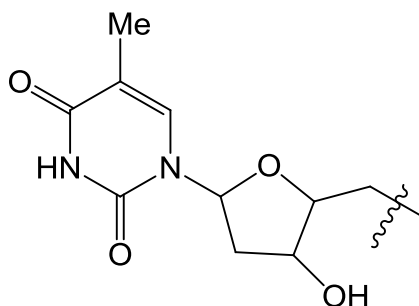


40 В іншому аспекті цього винаходу представлена сполука, яка представлена Формулою II:

де

а дорівнює 1, й b дорівнює 1;

$R^1$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл,  $-NR^{11}R^{12}$  або  $-OR^{13}$ ;  
 $R^2$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл або необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил;  
 $R^3$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген;  
 $R^4$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген;  
 $R^5$  являє собою галоген,  $-CF_3$  або  $-S(O)_nR^{14}$ ;  
 $n$  дорівнює 0, 1 або 2;  
 $R^6$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген;  
 $R^7$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл, галоген;  
 $R^8$  являє собою водень;  
 $R^9$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;  
 $R^{10}$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;  
 $R^{9a}$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;  
 $R^{10a}$  являє собою водень, необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;  
 $R^{11}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;  
 $R^{12}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;  
 $R^{13}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;  
 $R^{14}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл; й  
 $R^{15}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл;  
за умови, що:  
 $R^{11}$  не являє собою:

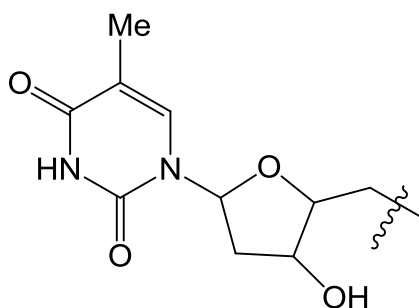


В іншому аспекті цього винаходу представлена сполука, яка представлена Формулою II:

де

$a$  дорівнює 1, й  $b$  дорівнює 1;

$R^1$  являє собою  $-OR^{13}$ ;  
 $R^2$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл або необов'язково заміщений  $C_{6-10}$  арил;  
 $R^3$  являє собою водень;  
 $R^4$  являє собою водень;  
 $R^5$  являє собою галоген;  
 $R^6$  являє собою водень;  
 $R^7$  являє собою водень;  
 $R^8$  являє собою водень;  
 $R^9$  являє собою водень;  
 $R^{10}$  являє собою водень;  
 $R^{9a}$  являє собою водень;  
 $R^{10a}$  являє собою водень; й  
 $R^{13}$  являє собою водень або необов'язково заміщений  $C_{1-8}$  алкіл; й  
за умови, що:  
 $R^{11}$  не являє собою:



Термін "алкіл", що використовується в даному документі, належить до насичених одновалентних або двухвалентних вуглеводневих фрагментів, що мають лінійні або



розгалужені фрагменти або їх комбінації, й містять від 1 до 8 атомів вуглецю. Одна метиленова ( $-\text{CH}_2-$ ) група алкільної групи може бути замінена киснем, сіркою, сульфоксидом, азотом, карбонілом, карбоксилем, сульфонілом, сульфатом, сульфонатом, амідом, сульфонамідом, двовалентним  $\text{C}_{3-8}$  циклоалкілом, двовалентним гетероциклом або двовалентною арильною групою. Алкільні групи можуть мати один або більше хіральних центрів. Алкільні групи можуть бути незалежно заміщені атомами галогена, гідроксильними групами, циклоалкільними групами, аміногрупами, гетероциклічними групами, арильними групами, групами карбонових кислот, групами фосфонових кислот, групами сульфонових кислот, групами фосфорних кислот, нітрогрупами, амідними групами, сульфонамідними групами.

Термін "циклоалкіл", що використовується в даному документі, належить до одновалентної або двовалентної групи з 3-8 атомами вуглецю, яка одержана з насиченого циклічного вуглеводня. Циклоалкільні групи можуть бути моноциклічними або поліциклічними. Циклоалкіл може бути незалежно заміщений атомами галогена, сульфоніл  $\text{C}_{1-8}$  алкільними групами, сульфоксид  $\text{C}_{1-8}$  алкільними групами, сульфонамідними групами, нітрогрупами, ціано-групами,  $-\text{OS}_{1-8}$  алкільними групами,  $-\text{SC}_{1-8}$  алкільними групами,  $-\text{C}_{1-8}$  алкільними групами,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенільними групами,  $-\text{C}_{2-6}$  алкінільними групами, кетонowymi групами, алкіламіно-групами, аміногрупами, арильними групами,  $\text{C}_{3-8}$  циклоалкільними групами або гідроксильними групами.

Термін "циклоалкеніл", що використовується в даному документі, належить до одновалентної або двовалентної групи з 3-8 атомами вуглецю, яка одержана з насиченого циклоалкіла, яка має принаймні один подвійний зв'язок. Циклоалкенільні групи можуть бути моноциклічними або поліциклічними. Циклоалкенільні групи можуть бути незалежно заміщені атомами галогена, сульфонільними групами, сульфоксидними групами, нітрогрупами, ціано-групами,  $-\text{OS}_{1-6}$  алкільними групами,  $-\text{SC}_{1-6}$  алкільними групами,  $-\text{C}_{1-6}$  алкільними групами,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенільними групами,  $-\text{C}_{2-6}$  алкінільними групами, кетонowymi групами, алкіламіно-групами, аміногрупами, арильними групами,  $\text{C}_{3-8}$  циклоалкільними групами або гідроксильними групами.

Термін "галоген", що використовується в даному документі, належить до атому хлора, брома, фтора, йода.

Термін "алкеніл", що використовується в даному документі, належить до одновалентного або двовалентного вуглеводневого радикалу, що має від 2 до 6 атомів вуглецю, що одержаний з насиченого алкіла, що має принаймні один подвійний зв'язок. Одна метиленова ( $-\text{CH}_2-$ ) група алкеніла може бути замінена киснем, сіркою, сульфоксидом, азотом, карбонілом, карбоксилем, сульфонілом, сульфатом, сульфонатом, амідом, сульфонамідом, двовалентним  $\text{C}_{3-8}$  циклоалкілом, двовалентним гетероциклом або двовалентною арильною групою.  $\text{C}_{2-6}$  алкеніл може бути в конфігурації E або Z. Алкенільні групи можуть бути заміщені алкільними групами, як описано вище, або атомами галогена.

Термін "алкініл", що використовується в даному документі, належить до одновалентного або двовалентного вуглеводневого радикалу, що має від 2 до 6 атомів вуглецю, що одержаний з насиченого алкіла, що має принаймні один потрійний зв'язок. Одна метиленова ( $-\text{CH}_2-$ ) група алкініла може бути замінена киснем, сіркою, сульфоксидом, азотом, карбонілом, карбоксилем, сульфонілом, сульфатом, сульфонатом, амідом, сульфонамідом, двовалентним  $\text{C}_{3-8}$  циклоалкілом, двовалентним гетероциклом або двовалентною арильною групою. Алкінільні групи можуть бути заміщені алкільними групами, як описано вище, або атомами галогена.

Термін "гетероцикл", що використовується в даному документі, належить до 3-10-членного кільця, яке може бути ароматичним або неароматичним, насиченим або ненасиченим, що містить, принаймні, один гетероатом, вибраний з кисню, азоту, сірки, або комбінацію принаймні двох з них, яка перериває карбоциклічну структуру кільця. Гетероциклічне кільце може перериватися фрагментом  $\text{C}=\text{O}$ ; гетероатоми S й N можуть бути окиснені. Гетероцикли можуть бути моноциклічними або поліциклічними. Фрагменти гетероциклічних кілець можуть бути заміщені атомами галогену, сульфонільними групами, сульфоксидними групами, нітрогрупами, ціано-групами,  $-\text{OS}_{1-6}$  алкільними групами,  $-\text{SC}_{1-6}$  алкільними групами,  $-\text{C}_{1-8}$  алкільними групами,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенільними групами,  $-\text{C}_{2-6}$  алкінільними групами, кетонowymi групами, алкіламіно-групами, аміногрупами, арильними групами,  $\text{C}_{3-8}$  циклоалкільними групами або гідроксильними групами.

Термін "арил", що використовується в даному документі, належить до органічного фрагменту, одержаного з ароматичного вуглеводню, який складається з кільця, що містить від 6 до 10 атомів вуглецю, шляхом видалення одного атома водню. Арил може бути заміщений атомами галогена, сульфоніл  $\text{C}_{1-6}$  алкільними групами, сульфоксид  $\text{C}_{1-6}$  алкільними групами, сульфонамідними групами, групами карбонових кислот, групами  $\text{C}_{1-6}$  алкільних карбоксилатів (складних ефірів), амідними групами, нітрогрупами, ціано-групами,  $-\text{OS}_{1-6}$  алкільними групами,  $-\text{SC}_{1-6}$  алкільними групами,  $-\text{C}_{1-6}$  алкільними групами,  $-\text{C}_{2-6}$  алкенільними групами,  $-\text{C}_{2-6}$  алкінільними групами, кетонowymi групами, альдегідами, алкіламіно-групами, аміногрупами,

арильними групами, C<sub>3-8</sub> циклоалкільними групами або гідроксильними групами. Арили можуть бути моноциклічними або поліциклічними.

Термін "гідроксил", що використовується в даному документі, являє собою групу Формули «-ОН».

5 Термін "карбоніл", що використовується в даному документі, є групу Формули «-C(O)-».

Термін "кетон", що використовується в даному документі, є органічною сполукою, яка має карбонільну групу, що пов'язана з атомом вуглецю, таку як -(CO)R<sup>x</sup>, де R<sup>x</sup> може бути алкілом, арилом, циклоалкілом, циклоалкенілом, гетероциклом, як описано вище.

10 Термін "амін", що використовується в даному документі, є групою Формули «-NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>», де R<sup>x</sup> й R<sup>y</sup> можуть бути однаковими або незалежно представляють собою H, алкіл, арил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероцикл, як описано вище.

Термін "карбоксил", що використовується в даному документі, є групою Формули «-C(O)O-».

Термін "сульфоніл", що використовується в даному документі, є групою Формули «-SO<sub>2</sub>-».

15 Термін "сульфат", що використовується в даному документі, є групою Формули «-O-S(O)<sub>2</sub>-O-».

Термін "сульфонат", що використовується в даному документі, є групою Формули «-S(O)<sub>2</sub>-O-».

Термін "карбонова кислота", що використовується в даному документі, є групою Формули «-C(O)OH».

20 Термін "нітро", що використовується в даному документі, є групою Формули «-NO<sub>2</sub>».

Термін "ціано", що використовується в даному документі, є групою Формули «-CN».

Термін "амід", що використовується в даному документі, є групою Формули «-C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>», де R<sup>x</sup> й R<sup>y</sup> можуть бути однаковими або незалежно являють собою H, алкіл, арил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероцикл, як описано вище.

25 Термін "сульфонамід", що використовується в даному документі, є групою Формули «-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>», де R<sup>x</sup> й R<sup>y</sup> можуть бути однаковими або незалежно являють собою H, алкіл, арил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероцикл, як описано вище.

Термін "сульфоксид", що використовується в даному документі, являє собою групу Формули «-S(O)-».

30 Термін "фосфонова кислота", що використовується в цьому документі, являє собою групу Формули «-P(O)(OH)<sub>2</sub>».

Термін "фосфорна кислота", що використовується в цьому документі, являє собою групу Формули «-OP(O)(OH)<sub>2</sub>».

35 Термін "сульфонова кислота", що використовується в цьому документі, являє собою групу Формули «-S(O)<sub>2</sub>OH».

Формула "H", що використовується в цьому документі, являє собою атом водню.

Формула "O", що використовується в цьому документі, являє собою атом кисню.

Формула "N", що використовується в цьому документі, являє собою атом азоту.

Формула "S", що використовується в цьому документі, являє собою атом сірки.

40

В даному винаході описані сполуки

{[2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-3-(1H-індол-3-іл)пропаноїл]аміно}оцтова кислота;

трет-бутил{[2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-3-(1H-індол-3-іл)пропаноїл]аміно}ацетат;

{(4-аміно-2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-4-оксобутаноїл)аміно}оцтова кислота;

45 трет-бутил{[(4-аміно-2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-4-оксобутаноїл)аміно]}ацетат;

2-{{(2R)-2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-4-метилпентаноїл]аміно}-2-метилпропанова кислота;

трет-бутил 2-{{(2R)-2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-4-метилпентаноїл]аміно}-2-метилпропаноат;

50 {[2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-3-(1H-імідазол-4-іл)пропаноїл]аміно}оцтова кислота;

трет-бутил{[2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-3-(1H-імідазол-4-іл)пропаноїл]аміно}ацетат;

{{(2S)-2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-4-(метилсульфоніл)бутаноїл]аміно}оцтова кислота;

трет-бутил{[(2S)-2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-4-

(метилсульфоніл)бутаноїл]аміно}ацетат;

55 {[{(2S)-2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-4-(метилсульфаніл)бутаноїл]аміно}оцтова кислота;

трет-бутил{[(2S)-2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-4-

(метилсульфаніл)бутаноїл]аміно}ацетат;

2-метил-2-{{(2S)-4-метил-2-{{(4-(трифторметил)феніл)карбамоїл}аміно}

пентаноїл]аміно}пропанова кислота;

- трет-бутил-2-метил-2-((2S)-4-метил-2-((4-(трифторметил)феніл)карбамоїл)аміно)пентаноїл]аміно)пропаноат;  
 ((2S)-4-метил-2-((4-(метилсульфоніл)феніл)карбамоїл)аміно) пентаноїл]аміно)оцтова кислота;
- 5 трет-бутил((2S)-4-метил-2-((4-(метилсульфоніл)феніл)карбамоїл)аміно)пентаноїл]аміно)ацетат;  
 ((2S)-4-метил-2-((4-(метилсульфоніл)феніл)карбамоїл)аміно)пентаноїл]аміно)оцтова кислота;
- 10 трет-бутил((2S)-4-метил-2-((4-(метилсульфоніл)феніл)карбамоїл)аміно)пентаноїл]аміно)ацетат;  
 2-((2S)-2-((4-бромфеніл)карбамоїл)аміно)-4-метилпентаноїл]аміно)-2-метилпропанова кислота;
- трет-бутил 2-((2S)-2-((4-бромфеніл)карбамоїл)аміно)-4-метилпентаноїл]аміно)-2-метилпропаноат;
- 15 ((2S)-4-метил-2-((4-(трифторметил)сульфаніл)феніл)карбамоїл)аміно)пентаноїл]аміно)оцтова кислота;  
 трет-бутил((2S)-4-метил-2-((4-(трифторметил)сульфаніл)феніл)карбамоїл)аміно)пентаноїл]аміно)ацетат;  
 ((2S)-4-метил-2-((4-(метилсульфаніл)феніл)карбамоїл)аміно) пентаноїл]аміно)оцтова кислота;
- 20 трет-бутил((2S)-4-метил-2-((4-(метилсульфаніл)феніл)карбамоїл)аміно)пентаноїл]аміно)ацетат;  
 ((2R)-2-((4-бромфеніл)карбамоїл)аміно)-4-метилпентаноїл]аміно)оцтова кислота;  
 трет-бутил((2R)-2-((4-бромфеніл)карбамоїл)аміно)-4-метилпентаноїл]аміно)ацетат;
- 25 ((2R, 3R)-2-((4-бромфеніл)карбамоїл)аміно)-3-метилпентаноїл]аміно)оцтова кислота трет-бутил ((2R, 3R)-2-((4-бромфеніл)карбамоїл)аміно)-3-метилпентаноїл]аміно)ацетат;  
 ((2S)-4-метил-2-((4-(трифторметил)феніл)карбамоїл)аміно)пентаноїл]аміно) оцтова кислота;
- трет-бутил((2S)-4-метил-2-((4-(трифторметил)феніл)карбамоїл)аміно)пентаноїл]аміно)ацетат;  
 ((2R)-2-((4-бром-2-фторфеніл)карбамоїл)аміно)-4-метилпентаноїл]аміно) оцтова кислота;  
 (2S)-2-((4-бромфеніл)карбамоїл)аміно)-N-[2-(диметиламіно)-2-оксоетил]-4-метилпентанамід;  
 [(2-((4-бромфеніл)карбамоїл)аміно)-2-метилпропаноїл]аміно)оцтова кислота;
- 35 трет-бутил [(2-((4-бромфеніл)карбамоїл)аміно)-2-метилпропаноїл]аміно)ацетат;  
 [(2-((4-бромфеніл)карбамоїл)аміно)-2-етилбутаноїл]аміно)оцтова кислота;  
 трет-бутил [(2-((4-бромфеніл)карбамоїл)аміно)-2-етилбутаноїл]аміно)ацетат;  
 [(2-((4-бромфеніл)карбамоїл)аміно)-2,4-диметилпентаноїл]аміно)оцтова кислота;  
 трет-бутил[(2-((4-бромфеніл)карбамоїл)аміно)-2,4-диметилпентаноїл]аміно)ацетат;  
 (2S)-N-[(1S)-2-аміно-2-оксо-1-фенілетил]-2-((4-бромфеніл)карбамоїл)аміно)-4-метилпентанамід;
- 40 (2S)-((2S)-2-((4-бромфеніл)карбамоїл)аміно)-4-метилпентаноїл]аміно)(феніл) етанова кислота;  
 трет-бутил(2S)-((2S)-2-((4-бромфеніл)карбамоїл)аміно)-4-метилпентаноїл]аміно)(феніл)етаноат;
- 45 (2S)-N-[(2S)-1-аміно-1-оксопентан-2-іл]-2-((4-бромфеніл)карбамоїл)аміно)-4-метилпентанамід;  
 (2S)-2-((2S)-2-((4-бромфеніл)карбамоїл)аміно)-4-метилпентаноїл]аміно) пентанова кислота;  
 трет-бутил(2S)-2-((2S)-2-((4-бромфеніл)карбамоїл)аміно)-4-метилпентаноїл]аміно)пентаноат;
- 50 (2S)-2-((4-бромфеніл)карбамоїл)аміно)-N-[(2R)-1-гідроксипропан-2-іл]-4-метилпентанамід;  
 (2S)-2-((4-бромфеніл)карбамоїл)аміно)-N-(2,3-дигідроксипропіл)-4-метилпентанамід;  
 (2S)-2-((4-бромфеніл)карбамоїл)аміно)-N-(1,3-дигідроксипропан-2-іл)-4-метилпентанамід;  
 (2S)-2-((4-бромфеніл)карбамоїл)аміно)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-4-метилпентанамід;  
 (2S)-N-[(2S)-1-аміно-3-метил-1-оксобутан-2-іл]-2-((4-бромфеніл)карбамоїл)аміно)-4-метилпентанамід;
- 55 (2S)-2-((2S)-2-((4-бромфеніл)карбамоїл)аміно)-4-метилпентаноїл]аміно)-3-метилбутанова кислота;  
 трет-бутил (2S)-2-((2S)-2-((4-бромфеніл)карбамоїл)аміно)-4-метилпентаноїл]аміно)-3-метилбутаноат;

- (2S)-N-[(2S)-1-аміно-1-оксопропан-2-іл]-2-[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно}-4-метилпентанамід;  
 (2S)-2-[(2S)-2-[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно}-4-метилпентаноїл]аміно} пропанова кислота;  
 трет-бутил (2S)-2-[(2S)-2-[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно}-4-метилпентаноїл]аміно}пропаноат;  
 5 (2S)-N-[(2S)-1-аміно-1-оксопропан-2-іл]-2-[[4-бром-2-фторфеніл]карбамоїл]аміно}-4-метилпентанамід;  
 (2S)-2-[(2S)-2-[[4-бром-2-фторфеніл]карбамоїл]аміно}-4-метилпентаноїл]аміно}пропанова кислота;  
 10 трет-бутил (2S)-2-[(2S)-2-[[4-бром-2-фторфеніл]карбамоїл]аміно}-4-метилпентаноїл]аміно}пропаноат;  
 (2S)-2-[[4-бром-2-фторфеніл]карбамоїл]аміно}-N-(2-гідроксиетил)-4-метилпентанамід;  
 (2S)-2-[[4-бром-2-фторфеніл]карбамоїл]аміно}-4-метил-N-(2-оксопропіл)пентанамід;  
 (2S)-N-(2-аміно-2-оксоетил)-2-[[4-бром-2-фторфеніл]карбамоїл]аміно}-4-метилпентанамід;  
 15 [[4-бром-2-фторфеніл]карбамоїл]аміно}-4-метилпентаноїл]аміно} оцтова кислота;  
 трет-бутил[(2S)-2-[[4-бром-2-фторфеніл]карбамоїл]аміно}-4-метилпентаноїл]аміно}ацетат;  
 (2S)-N-(2-аміно-2-оксоетил)-2-[[4-бром-2-фторфеніл]карбамоїл]аміно} пентанамід;  
 (2S)-N-(2-аміно-2-оксоетил)-2-[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно}пентанамід;  
 (2S)-2-[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно}-4-метил-N-(2-оксопропіл)пентанамід;  
 20 (2S)-N-(2-аміно-2-оксоетил)-2-[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно}-4-метилпентанамід;  
 [[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно}-4-метилпентаноїл]аміно}оцтова кислота;  
 (2S)-2-[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно}-N-(2-гідроксиетил)-4-метилпентанамід;  
 трет-бутил [(2S)-2-[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно}-4-метилпентаноїл]аміно}ацетат;  
 [[4-бром-2-фторфеніл]карбамоїл]аміно}пентаноїл]аміно}оцтова кислота;  
 25 трет-бутил [(2S)-2-[[4-бром-2-фторфеніл]карбамоїл]аміно}пентаноїл]аміно} ацетат;  
 (2S)-2-[[4-бром-2-фторфеніл]карбамоїл]аміно}-N-(2-оксопропіл)пентанамід;  
 (2S)-2-[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно}-N-(2-оксопропіл)пентанамід;  
 пропан-2-іл [(2S)-2-[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно}пентаноїл]аміно}ацетат;  
 етил [(2S)-2-[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно}пентаноїл]аміно}ацетат;  
 30 метил [(2S)-2-[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно}пентаноїл]аміно}ацетат;  
 (2S)-2-[[4-бром-2-фторфеніл]карбамоїл]аміно}-N-(2-гідроксиетил)пентанамід;  
 (2S)-2-[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно}-N-(2-гідроксиетил)пентанамід;  
 (2S)-2-[[4-бром-2-фторфеніл]карбамоїл]аміно}-N-(2-гідроксиетил)-3-фенілпропанамід;  
 [[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно}пентаноїл]аміно}оцтова кислота;  
 35 трет-бутил [(2S)-2-[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно}пентаноїл]аміно}ацетат;  
 (2S)-2-[[4-бром-2-фторфеніл]карбамоїл]аміно}-N-(2-оксопропіл)-3-фенілпропанамід;  
 (2S)-2-[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно}-N-(2-оксопропіл)-3-фенілпропанамід;  
 (2S, 3S)-2-[[4-бром-2-фторфеніл]карбамоїл]аміно}-N-(2-гідроксиетил)-3-метилпентанамід;  
 (2S, 3S)-2-[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно}-N-(2-гідроксиетил)-3-метилпентанамід;  
 40 (2S, 3S)-2-[[4-бром-2-фторфеніл]карбамоїл]аміно}-3-метил-N-(2-оксопропіл)пентанамід;  
 (2S, 3S)-2-[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно}-3-метил-N-(2-оксопропіл)пентанамід;  
 (2S, 3S)-N-(2-аміно-2-оксоетил)-2-[[4-бром-2-фторфеніл]карбамоїл]аміно}-3-метилпентанамід;  
 (2S, 3S)-N-(2-аміно-2-оксоетил)-2-[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно}-3-метилпентанамід  
 45 [[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно}-3-метилпентаноїл]аміно}оцтова кислота;  
 трет-бутил [(2S, 3S)-2-[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно}-3-метилпентаноїл]аміно} ацетат;  
 [[4-бром-2-фторфеніл]карбамоїл]аміно}-3-метилпентаноїл]аміно}оцтова кислота;  
 трет-бутил [(2S, 3S)-2-[[4-бром-2-фторфеніл]карбамоїл]аміно}-3-метилпентаноїл]аміно}ацетат;  
 50 метилпентаноїл]аміно}ацетат;  
 (2S)-2-[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно}-N-(2-гідроксиетил)-3-фенілпропанамід;  
 3-[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно}-3-фенілпропаноїл]аміно}пропанова кислота;  
 трет-бутил 3-[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно}-3-фенілпропаноїл]аміно}пропаноат;  
 [[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно}-3-фенілпропаноїл]аміно}оцтова кислота;  
 55 трет-бутил [(2S)-2-[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно}-3-фенілпропаноїл]аміно}ацетат.  
 В іншому аспекті даного винаходу описані сполуки:  
 [[2-[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно}-3-(1H-імідазол-4-іл)пропаноїл]аміно}оцтова кислота;  
 трет-бутил[[2-[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно}-3-(1H-імідазол-4-іл)пропаноїл]аміно}ацетат;  
 [[(2S)-2-[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно}-4-(метилсульфоніл)бутаноїл]аміно} оцтова кислота;

- трет-бутил{[(2S)-2-[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно}-4-(метилсульфоніл)бутаноїл]аміно}ацетат;  
 {[(2S)-2-[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно}-4-(метилсульфаніл)бутаноїл]аміно}оцтова кислота;  
 трет-бутил {[(2S)-2-[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно}-4-(метилсульфаніл)бутаноїл]аміно}ацетат;  
 5 2-метил-2-[(2S)-4-метил-2-[(4-(трифторметил)феніл)карбамоїл]аміно]пентаноїл]аміно}пропанова кислота;  
 трет-бутил 2-метил-2-[(2S)-4-метил-2-[(4-(трифторметил)феніл)карбамоїл]аміно]пентаноїл]аміно}пропаноат;  
 10 {[(2S)-4-метил-2-[(4-(метилсульфоніл)феніл)карбамоїл]аміно]пентаноїл]аміно}оцтова кислота;  
 трет-бутил {[(2S)-4-метил-2-[(4-(метилсульфоніл)феніл)карбамоїл]аміно]пентаноїл]аміно}ацетат;  
 {[(2S)-4-метил-2-[(4-(метилсульфініл)феніл)карбамоїл]аміно]пентаноїл]аміно}оцтова  
 15 кислота;  
 трет-бутил {[(2S)-4-метил-2-[(4-(метилсульфініл)феніл)карбамоїл]аміно]пентаноїл]аміно}ацетат;  
 2-[(2S)-2-[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно}-4-метилпентаноїл]аміно}-2-метилпропанова  
 кислота;  
 20 трет-бутил 2-[(2S)-2-[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно}-4-метилпентаноїл]аміно}-2-метилпропаноат;  
 {[(2S)-4-метил-2-[(4-(трифторметил)сульфаніл)феніл)карбамоїл]аміно]пентаноїл]аміно}оцтова кислота;  
 трет-бутил {[(2S)-4-метил-2-[(4-(трифторметил)сульфаніл)феніл)карбамоїл]аміно]пентаноїл]аміно}ацетат;  
 25 {[(2S)-4-метил-2-[(4-(метилсульфаніл)феніл)карбамоїл]аміно]пентаноїл]аміно}оцтова кислота;  
 трет-бутил {[(2S)-4-метил-2-[(4-(метилсульфаніл)феніл)карбамоїл]аміно]пентаноїл]аміно}ацетат;  
 30 {[(2R)-2-[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно}-4-метилпентаноїл]аміно}оцтова кислота;  
 трет-бутил {[(2R)-2-[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно}-4-метилпентаноїл]аміно}ацетат;  
 {[(2R, 3R)-2-[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно}-3-метилпентаноїл]аміно}оцтова кислота;  
 трет-бутил {[(2R, 3R)-2-[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно}-3-метилпентаноїл]аміно}ацетат;  
 {[(2S)-4-метил-2-[(4-(трифторметил)феніл)карбамоїл]аміно]пентаноїл]аміно}оцтова  
 35 кислота;  
 трет-бутил {[(2S)-4-метил-2-[(4-(трифторметил)феніл)карбамоїл]аміно]пентаноїл]аміно}ацетат;  
 (2S)-2-[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно}-N-[2-(диметиламіно)-2-оксоетил]-4-метилпентанамід;  
 [(2-[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно)-2-метилпропаноїл]аміно}оцтова кислота;  
 40 трет-бутил [(2-[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно)-2-метилпропаноїл]аміно}ацетат;  
 [(2-[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно)-2-етилбутаноїл]аміно}оцтова кислота;  
 трет-бутил [(2-[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно)-2-етилбутаноїл]аміно}ацетат;  
 [(2-[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно)-2,4-диметилпентаноїл]аміно}оцтова кислота;  
 трет-бутил [(2-[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно)-2,4-диметилпентаноїл]аміно}ацетат;  
 45 (2S)-N-[(1S)-2-аміно-2-оксо-1-фенілетил]-2-[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно}-4-метилпентанамід;  
 (2S)-{[(2S)-2-[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно}-4-метилпентаноїл]аміно}(феніл)етанова  
 кислота;  
 трет-бутил (2S)-{[(2S)-2-[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно}-4-метилпентаноїл]аміно}(феніл)етаноат;  
 50 (2S)-N-[(2S)-1-аміно-1-оксопентан-2-іл]-2-[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно}-4-метилпентанамід;  
 (2S)-2-[(2S)-2-[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно}-4-метилпентаноїл]аміно}пентанова кислота;  
 трет-бутил (2S)-2-[(2S)-2-[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно}-4-метилпентаноїл]аміно}пентаноат;  
 55 (2S)-2-[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно}-N-[(2R)-1-гідроксипропан-2-іл]-4-метилпентанамід;  
 (2S)-2-[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно}-N-(2,3-дигідроксипропіл)-4-метилпентанамід;  
 (2S)-2-[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно}-N-(1,3-дигідроксипропан-2-іл)-4-метилпентанамід;  
 (2S)-2-[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно}-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-4-метилпентанамід;

(2S)-N-[(2S)-1-аміно-3-метил-1-оксобутан-2-іл]-2-[[4-бромфеніл)карбамоїл]аміно]-4-метилпентанамід;

(2S)-2-[(2S)-2-[[4-бромфеніл)карбамоїл]аміно]-4-метилпентаноїл]аміно]-3-метилбутанова кислота;

5 трет-бутил (2S)-2-[(2S)-2-[[4-бромфеніл)карбамоїл]аміно]-4-метилпентаноїл] аміно]-3-метилбутаноат;

(2S)-N-[(2S)-1-аміно-1-оксопропан-2-іл]-2-[[4-бромфеніл)карбамоїл]аміно]-4-метилпентанамід;

(2S)-2-[(2S)-2-[[4-бромфеніл)карбамоїл]аміно]-4-метилпентаноїл]аміно}пропанова кислота;

10 трет-бутил (2S)-2-[(2S)-2-[[4-бромфеніл)карбамоїл]аміно]-4-метилпентаноїл] аміно}пропаноат;

(2S)-N-[(2S)-1-аміно-1-оксопропан-2-іл]-2-[[4-бром-2-фторфеніл)карбамоїл] аміно]-4-метилпентанамід;

15 (2S)-2-[(2S)-2-[[4-бром-2-фторфеніл)карбамоїл]аміно]-4-метилпентаноїл] аміно}пропанова кислота;

трет-бутил (2S)-2-[(2S)-2-[[4-бром-2-фторфеніл)карбамоїл]аміно]-4-метилпентаноїл]аміно}пропаноат;

(2S)-2-[[4-бром-2-фторфеніл)карбамоїл]аміно]-N-(2-гідроксиетил)-4-метилпентанамід;

(2S)-2-[[4-бром-2-фторфеніл)карбамоїл]аміно]-4-метил-N-(2-оксопропіл) пентанамід;

20 (2S)-N-(2-аміно-2-оксоетил)-2-[[4-бром-2-фторфеніл)карбамоїл]аміно]-4-метилпентанамід;

[[2S)-2-[[4-бром-2-фторфеніл)карбамоїл]аміно]-4-метилпентаноїл] аміно}оцтова кислота;

трет-бутил [[2S)-2-[[4-бром-2-фторфеніл)карбамоїл]аміно]-4-метилпентаноїл] аміно}ацетат;

трет-бутил 2-[(2R)-2-[[4-бромфеніл)карбамоїл]аміно]-4-метилпентаноїл]аміно]-2-метилпропаноат;

25 2-[(2R)-2-[[4-бромфеніл)карбамоїл]аміно]-4-метилпентаноїл]аміно]-2-метилпропанова кислота;

трет-бутил [(4-аміно-2-[[4-бромфеніл)карбамоїл]аміно]-4-оксобутаноїл] аміно}ацетат;

[(4-аміно-2-[[4-бромфеніл)карбамоїл]аміно]-4-оксобутаноїл]аміно}оцтова кислота;

трет-бутил {[2-[[4-бромфеніл)карбамоїл]аміно]-3-(1H-індол-3-іл)пропаноїл] аміно}ацетат;

30 {[2-[[4-бромфеніл)карбамоїл]аміно]-3-(1H-індол-3-іл)пропаноїл]аміно}оцтова кислота.

Деякі сполуки Формули I й Формули II, й деякі із їх проміжних сполук мають в своїй структурі принаймні один асиметричний центр. Цей асиметричний центр може бути представлений в R або S конфігурації, вказані R й S позначення використовуються відповідно до правил, описаних в книзі Pure Appl. Chem. (1976), 45, 11-13.

35 Термін "фармацевтично прийнятні солі" належить до солей або комплексів, які зберігають задану біологічну активність описаних вище сполук й мають мінімальні небажані токсикологічні ефекти або не мають їх. "Фармацевтично прийнятні солі" по цьому винаходу включають терапевтично активні нетоксичні сольові форми основ або кислот, які можуть утворювати сполуки Формули I й Формули II.

40 Сольова форма приєднання кислоти сполуки Формули I й Формули II, яка перебуває у своїй вільній формі у вигляді основи, може бути одержана обробкою цієї вільної основи відповідною кислотою, такою як неорганічна кислота, наприклад, хлороводнева кислота, бромоводнева кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, азотна кислота й тому подібними; або органічною кислотою, такою як, наприклад, оцтова кислота, гідроксидоцтова кислота, пропанова кислота, 45 молочна кислота, піровиноградна кислота, малінова кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, щавлева кислота, винна кислота, бурштинова кислота, яблучна кислота, аскорбінова кислота, бензойна кислота, дубильна кислота, памоева кислота, лимонна кислота, метилсульфонова кислота, етансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, мурашина й тому подібними (Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth (ред.), Verlag Helvetica Chemica Acta-Zürich, 2002, 329-345).

50 Сольова форма приєднання основи сполуки Формули I й Формули II, яка перебуває у своїй кислотній формі, може бути одержана обробкою цієї кислоти відповідною основою, такою як неорганічна основа, наприклад, гідроксид натрію, гідроксид магнію, гідроксид калію, гідроксид кальцію, аміак й тому подібними; або органічною основою, такою як, наприклад, L-аргінін, 55 етаноламін, бетаїн, бензатин, морфолін й тому подібними. (Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth (ред.), Verlag Helvetica Chemica Acta-Zürich, 2002, 329-345).

Сполуки Формули I й Формули II та їх солі можуть бути у формі сольвату, який включений в рамки цього винаходу. Такі сольвати включають, наприклад, гідрати, алкоголяти й тому подібні.

Відносно даного винаходу, посилання на сполуку або сполуки охоплює цю сполуку в кожній із її можливих ізомерних форм та їх сумішей, якщо спеціально не зазначена конкретна ізомерна форма.

5 Сполуки за даним винаходом можуть існувати в різних поліморфних формах. Хоча це однозначно не зазначене в представленій вище формулі, такі форми входять у рамки цього винаходу.

Сполуки даного винаходу призначені для застосування при лікуванні або попередженні станів, у яких є ймовірність існування компонента, що зачіпає N-формілпептидний рецептор<sup>1</sup>.

10 В іншому варіанті реалізації представлені фармацевтичні композиції, що містять принаймні одну сполуку даного винаходу у фармацевтично прийнятному носії.

У додатковому варіанті реалізації цього винаходу представлені способи лікування розладів, що пов'язані з модулюванням N-формілпептидного рецептора 1.

15 Такі способи можуть бути здійснені, наприклад, введенням суб'єкту, який цього потребує, фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість принаймні однієї сполуки цього винаходу.

Терапевтичну корисність модуляторів N-формілпептидного рецептора 1 являють собою запальні захворювання очей, включаючи, але не обмежуючись цим, увеїт, сухість очей, кератит, алергійні захворювання очей й стани, що вражають задню частину ока, такі як макулопатія й дегенерація сітківки, включаючи неексудативну вікову макулярну дегенерацію, ексудативну вікову макулярну дегенерацію, неоваскуляризацію хориоїдеї, діабетичну ретинопатію (проліферативну), ретролентальну фіброплазію (ROP), гостру макулярну нейроретинопатію, серозну центральну хориоретинопатію, кистовидний набряк макулярної зони й діабетичний макулярний набряк; інфекційний кератит, увеїт, герпетичний кератит, рогівковий ангиогенез, лімфаніогенез, увеїт, ретиніт й хориоїдит, такий як гостра мультифокальна плакоїдна пігментна епітеліопатія, хвороба Бехчета, дрібовидна ретинохориоїдопатія, інфекції (сифабос, хвороба Лайма, туберкульоз, токсоплазмоз), проміжний увеїт (Pars Planitis), мультифокальний хориоїдит, синдром множинних зникаючих білих крапок (mewds), саркоїдоз очей, задній склерит, серпигінозний хориоїдит, синдром субретинального фіброзу й увеїта, синдром Фогта-Коянаги-Харада; судинні захворювання/ексудативні захворювання, такі як хвороба оклюзії ретинальної артерії, оклюзія центральної ретинальної вени, кистовидна дегенерація сітківки, дисемінована внутрішньосудинна коагулопатія, оклюзія гілок ретинальної вени, гіпертензивні зміни очного дна, очний ішемічний синдром, мікроаневризми артерії сітківки, хвороба Коутса, парафовеальна телеангіектазія, оклюзія геміретинальної вени, папіллофлебіт, оклюзія центральної ретинальної артерії, оклюзія гілки ретинальної артерії, хвороба сонної артерії (CAD), молочно-білий ангиїт гілки, серповидно-клітинна ретинопатія й інші гемоглобінопатії, ангиїдні смуги сітківки, сімейна ексудативна форма вітреоретинопатії й хвороба Ілза; травматичні/хірургічні стани, такі як симпатична офтальмія, увеоретиальна хвороба, відшарування сітківки, травма, післяопераційне загоєння сітківки, стани, що обумовлені дією лазера, стани, що обумовлені фотодинамічною терапією, фотокоагуляція, гіпоперфузія при хірургії, променева ретинопатія й ретинопатія після пересадження кісткового мозку; проліферативні розлади, такі як проліферативна вітреоретинопатія й епіретинальні мембрани, й проліферативна діабетична ретинопатія; інфекційні розлади, такі як очний гістоплазмоз, очний токсокаріаз, синдром передбачуваного гістоплазмозу очей (POHS), ендоефтальміт, токсоплазмоз, захворювання сітківки, пов'язані з ВІЛ-інфекцією, хвороби хориоїдеї, пов'язані з ВІЛ-інфекцією, увеальні захворювання, пов'язані з ВІЛ-інфекцією, вірусний ретиніт, гострий некроз сітківки, прогресуючий некроз зовнішнього відділу сітківки, грибові захворювання сітківки, очний сифабос, очний туберкульоз, дифузійний однобічний підгострий нейроретиніт й міаз; генетичні розлади, такі як пігментна дистрофія сітківки, системні розлади із супутніми дистрофіями сітківки, уроджена постійна нічна сліпота, дистрофія колбочок, хвороба Штаргардта й жовтоп'ятниста абіотрофія сітківки, хвороба Беста, візерункова дистрофія пігментного епітелію сітківки, X-зчеплений ретиношизис, дистрофія очного дна Сорсбі, доброякісна концентрична макулопатія, кристалічна дистрофія Біетті й еластична псевдоксантома; розриви/отвори сітківки, такі як відшарування сітківки, макулярний розрив й гігантський розрив сітківки; пухлини, такі як хвороба сітківки, пов'язана з пухлинами, уроджена гіпертрофія пігментного епітелію сітківки, задньоувеальна меланома, хориоїдальна гемангіома, хориоїдальна остеома, хориоїдальний метастаз, комбінована гамартома сітківки й пігментного епітелію сітківки, ретинобластома, вазопроліферативні пухлини очного дна, астроцитиома сітківки й внутрішньоочні лімфоїдні пухлини; й різні інші захворювання, що вражають задню частину ока, такі як крапкова внутрішня епітеліопатія, гостра задня мультифокальна плакоїдна пігментна епітеліопатія, міопічна дегенерація сітківки й гострий ретинальний пігментний епітеліїт, системні запальні

захворювання, такі як інсульт, захворювання коронарної артерії, обструктивні хвороби дихальних шляхів, ВІЛ-опосередковані ретровірусні інфекції, серцево-судинні захворювання, включаючи захворювання коронарної артерії, нейрозапалення неврологічні розлади, біль й імунологічні розлади, астма, алергійні розлади, запалення, системна червона вівчанка, псоріаз, розлади ЦНС, такі як хвороба Альцгеймера, артрит, сепсис, запальна хвороба кишечника, кахексія, стенокардія, післяопераційне запалення рогової, блефарит, дисфункція меібомієвих залоз (MGD), загоєння кожних ран, опіки, рожеві вугри, atopічний дерматит, вугровий висип, псоріаз, себореїний дерматит, актинічні кератози, звичайні бородавки, геродермічний ревматоїдний артрит й родинні запальні розлади, алопеція, глаукома, оклюзія гілок вен, жовточноформна дегенерація жовтої плями Беста, пігментна дистрофія сітківки, проліферативна вітреоретинопатія (PVR) й будь-які інші дегенеративні захворювання фоторецепторів або пігментного епітелію сітківки (Perretti, Mauro et al. Pharmacology & Therapeutics 127 (2010) 175-188.)

Дані сполуки можуть бути застосовані для лікування ссавців, включаючи людей, з рядом станів й захворювань, які полегшують модулюванням N-формілпептидного рецептора 1: включаючи, але не обмежуючись цим, лікування вологої й сухої вікової дегенерації жовтої плями (ARMD), діабетичної ретинопатії (проліферативної), ретинопатії недоношених (ROP), діабетичної макулярної едеми, увеїта, оклюзії ретинальної вени, кистовидної дегенерації жовтої плями, глаукоми, оклюзії гілок вени, жовточноформної дегенерації жовтої плями Беста, пігментної дегенерації сітківки, проліферативної вітреоретинопатії (PVR) й будь-яких інших дегенеративних захворювань фоторецепторів або пігментного епітелію сітківки.

В іншому варіанті реалізації цього винаходу представлені способи лікування розладів, що пов'язані з модулюванням рецепторів FPRL-1. Такі способи можуть бути здійснені, наприклад, введенням суб'єкту, що цього потребує, терапевтично ефективної кількості принаймні однієї сполуки цього винаходу або будь-якої її комбінації, або її фармацевтично прийнятних солей, гідратів, сольватів, кристалічних форм й окремих ізомерів, енантіомерів й діастереомерів.

Даний винахід належить до застосування сполуки Формули I й Формули II або її фармацевтично прийнятної солі для виробництва лікарського засобу для лікування запальних захворювань очей, включаючи, але не обмежуючись цим, увеїт, сухість очей, кератит, алергійні захворювання очей й стани, що вражають задню частину ока, такі як макулопатія й дегенерація сітківки, включаючи неексудативну вікову макулярну дегенерацію, ексудативну вікову макулярну дегенерацію, неоваскуляризацію хориоїдеї, діабетичну ретинопатію (проліферативну), ретролентальну фіброплазію (ROP), гостру макулярну нейроретинопатію, серозну центральну хориоретинопатію, кистовидний набряк макулярної зони й діабетичний макулярний набряк; інфекційний кератит, увеїт, герпетичний кератит, рогівковий ангиогенез, лімфангиогенез, увеїт, ретиніт й хориоїдит, такий як гостра мультифокальна плакоїдна пігментна епітеліопатія, хвороба Бехчета, дробовидна ретинохориоїдопатія, інфекції (сифабос, хвороба Лайма, туберкульоз, токсоплазмоз), проміжний увеїт (Pars Planitis), мультифокальний хориоїдит, синдром множинних зникаючих білих крапок (mewds), очний саркоїдоз, задній склерит, серпигінозний хориоїдит, синдром субретинального фіброзу й увеїта, синдром Фогта-Коянаги-Харада; судинні захворювання/ексудативні захворювання, такі як хвороба оклюзії ретинальної артерії, оклюзія центральної ретинальної вени, кистовидна дегенерація сітківки, диссемінована внутрішньосудинна коагулопатія, оклюзія гілок ретинальної вени, гіпертензивні зміни очного дна, очний ішемічний синдром, мікроаневризми артерії сітківки, хвороба Коутса, парафовеальна телеангіектазія, оклюзія геміретинальної вени, папілофлебіт, оклюзія центральної ретинальної артерії, оклюзія гілок ретинальної артерії, хвороба сонної артерії (CAD), молочно-білий ангиїт гілки, серповидно-клітинна ретинопатія й інші гемоглобінопатії, ангиїдні смуги сітківки, сімейна ексудативна форма вітреоретинопатії й хвороба Ілза; травматичні/хірургічні стани, такі як симпатична офтальмія, увеоретинальна хвороба, відшарування сітківки, травма, післяопераційне загоєння сітківки, стани, що обумовлені дією лазера, стани, що обумовлені фотодинамічною терапією, фотокоагуляція, гіпоперфузія при хірургії, променева ретинопатія й ретинопатія після пересадження кісткового мозку; проліферативні розлади, такі як проліферативна вітреоретинопатія й епіретинальні мембрани, й проліферативна діабетична ретинопатія; інфекційні розлади, такі як очний гістоплазмоз, очний токсокаріаз, синдром передбачуваного гістоплазмозу очей (POHS), ендоефтальміт, токсоплазмоз, захворювання сітківки, пов'язані з ВІЛ-інфекцією, хвороби хориоїдеї, пов'язані з ВІЛ-інфекцією, увеальні захворювання, пов'язані з ВІЛ-інфекцією, вірусний ретиніт, гострий некроз сітківки, прогресуючий некроз зовнішнього відділу сітківки, грибові захворювання сітківки, очний сифіліс, очний туберкульоз, дифузійний односторонній підгострий нейроретиніт й міаз; генетичні розлади, такі як пігментна дистрофія сітківки, системні розлади із супутніми дистрофіями сітківки,



уроджена постійна нічна сліпота, дистрофія колбочок, хвороба Штаргардта й жовтоп'ятниста абіотрофія сітківки, хвороба Беста, візерункова дистрофія пігментного епітелію сітківки, Х-зчеплений ретиношизис, дистрофія очного дна Сорсбі, доброякісна концентрична макулопатія, кристалічна дистрофія Біетті й еластична псевдоксантома; розриви/отвори сітківки, такі як відшарування сітківки, макулярний розрив й гігантський розрив сітківки; пухлини, такі як хвороба сітківки, пов'язана з пухлинами, уроджена гіпертрофія пігментного епітелію сітківки, задньоувеальна меланома, хориоїдальна гемангіома, хориоїдальна остеома, хориоїдальний метастаз, комбінована гамартома сітківки й пігментного епітелію сітківки, ретинобластома, вазопроліферативні пухлини очного дна, астроцитомы сітківки й внутріочні лімфоїдні пухлини; й різні інші захворювання, що вражають задню частину ока, такі як крапкова внутрішня епітеліопатія, гостра задня мультифокальна плакоїдна пігментна епітеліопатія, міопічена дегенерація сітківки й гострий ретинальний пігментний епітеліт, системні запальні захворювання, такі як інсульт, захворювання коронарної артерії, обструктивні хвороби дихальних шляхів, ВІЛ-опосередковані ретровірусні інфекції, серцево-судинні захворювання, включаючи захворювання коронарної артерії, нейрозапалення, неврологічні розлади, біль й імунологічні розлади, астма, алергійні розлади, запалення, системна червона вівчанка, псоріаз, розлади ЦНС, такі як хвороба Альцгеймера, артрит, сепсис, запальна хвороба кишечника, кахексія, стенокардія, післяопераційне запалення роговиці, блефарит, дисфункція мейбомієвих залоз (MGD), загоєння шкірних ран, опіки, рожеві вугрі, атопічний дерматит, вугровий висип, псоріаз, себореїний дерматит, актинічні кератози, звичайні бородавки, геродермічний ревматоїдний артрит й родинні запальні розлади, алопеція, глаукома, оклюзія гілок вен, жовточноформна дегенерація жовтої плями Беста, пігментна дистрофія сітківки, проліферативна вітреоретинопатія (PVR) й будь-які інші дегенеративні захворювання фоторецепторів або пігментного епітелію сітківки.

Фактична кількість сполуки, що підлягає введенню, у будь-якому конкретному випадку залежить від лікаря, що бере до уваги релевантні обставини, такі як важкість стану, вік й вага пацієнта, загальний фізичний стан пацієнта, причина стану й спосіб введення.

Сполуку вводять пацієнту перорально в будь-якій прийнятній формі, такий як таблетки, рідина, капсули, порошок й тому подібне, або можуть бути необхідні або бажані інші способи введення, зокрема, якщо пацієнт страждає нудотою. Такі інші способи включають, без виключення, трансдермальні, парентеральні, підшкірні, інтраназальні, за допомогою імплантованого стента, інтратекальні, інтравітреальні, локальні в очі, у задню частину ока, внутрішньом'язові, внутрішньовенні й ректальні способи введення. Крім того, можуть бути розроблені композиції для вповільненого вивільнення активної сполуки протягом заданого періоду часу, або для ретельного контролю кількості вивільнених ліків у заданий час протягом курсу терапії.

В іншому варіанті реалізації даного винаходу представлені фармацевтичні композиції, що містять принаймні одну сполуку цього винаходу у фармацевтично прийнятному носії. Вираз "фармацевтично прийнятний" означає носій, розріджувач або допоміжну речовину, яка повинна бути сумісною з іншими компонентами композиції й не повинна бути шкідливою для реципієнта.

Фармацевтичні композиції даного винаходу можуть бути використані у формі твердої речовини, розчину, емульсії, дисперсії, міцели, ліпосоми й тому подібного, при цьому отримана композиція містить одну або декілька сполук цього винаходу в якості активного компонента, у суміші з органічним або неорганічним носієм або допоміжною речовиною, придатною для ентерального або парентерального застосування. Сполуки даного винаходу можуть бути змішані, наприклад, із звичайними нетоксичними, фармацевтично прийнятними носіями для таблеток, гранул, капсул, супозиторіїв, розчинів, емульсій, суспензій й будь-яких інших форм, придатних для застосування. Носії, які можуть бути використані, включають глюкозу, лактозу, камедь, желатин, маніт, крохмальний клейстер, трисабокат магнію, тальк, кукурудзяний крохмаль, кератин, колоїдний діоксид кремнію, картопляний крохмаль, сечовину, тригліцериди середньої довжини ланцюга, декстрини й інші носії, придатні для використання у виробництві препаратів у твердій, напівтвердій, або рідкій формі. Крім того, можуть бути використані допоміжні, стабілізуючі, загущуючі й підфарбовуючі й віддушки. Сполуки даного винаходу включають у фармацевтичні композиції в кількостях, достатній для одержання заданого ефекту в процесі або стані захворювання.

Фармацевтичні композиції, що містять сполуки даного винаходу, можуть бути у формі, придатній для перорального застосування, наприклад, у вигляді таблеток, пастилок, коржів, водних або масляних суспензій, порошоків, що диспергуються або гранул, емульсій, твердих або м'яких капсул, або сиропів або еліксирів. Композиції, призначені для перорального застосування, можуть бути отримані відповідно до будь-якого способу, відомого у даній галузі

для виробництва фармацевтичних композицій, й такі композиції можуть містити один або більше агентів, вибраних із групи, що складається із підсолоджувачів, таких як сахароза, лактоза або сахарин, смакових добавок, таких як перцева м'ята, масло гаультерії або вишні, барвники й консервуючі засоби з метою одержання фармацевтично простих й приємних на смак композицій. Таблетки, що містять сполуки цього винаходу в суміші з нетоксичними фармацевтично прийнятними формоутворюючими засобами, також можуть бути отримані відомими способами. Допоміжні речовини можуть бути, наприклад, (1) інертними розріджувачами, такими як карбонат кальцію, лактоза, фосфат кальцію або фосфат натрію; (2) гранулюючими засобами й засобами для поліпшення розпаду таблеток, такими як кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль або альгінова кислота; (3) зв'язуючими агентами, такими як трагакантова камедь, кукурудзяний крохмаль, желатин або гуміарабік, й (4) змашувальними агентами, такими як стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. Таблетки можуть бути без покриття або з покриттям, отриманим відомими способами, для вповільнення розпаду й абсорбції в шлунково-кишковому тракті й забезпечення, таким чином, стійкої дії протягом більш тривалого періоду. Наприклад, може бути використаний такий матеріал для тимчасової затримки, як гліцерилмоностеарат або гліцерилдістеарат.

У деяких випадках композиції для перорального застосування можуть бути у формі твердих желатинових капсул, у яких сполуки даного винаходу змішані із інертним твердим розріджувачем, наприклад, карбонатом кальцію, фосфатом кальцію або каоліном. Вони можуть бути також у формі м'яких желатинових капсул, у яких сполуки даного винаходу змішують із водним або масляним середовищем, наприклад, арахісовим маслом, рідким парафіном або оливковим маслом.

Фармацевтичні композиції можуть бути у формі стерильної суспензії для ін'єкцій. Ця суспензія може бути складена в композицію відповідно до відомих способів, із використанням придатних диспергуючих або змочувальних агентів й суспендуючих засобів. Стерильні композиції для ін'єкцій можуть також бути стерильним розчином або суспензією в нетоксичному, прийнятному для парентерального введення розріджувачі або розчиннику, наприклад, розчином в 1,3-бутандіолі. У якості розчинників або суспендуючого середовища звичайно використовують стерильні жирні масла. Для цієї мети може бути використано м'яке нелетке масло, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди, жирні кислоти (включаючи олеїнову кислоту), природні рослинні олії, такі як кунжутне масло, кокосове масло, арахісове масло, бавовняне масло й так далі, або синтетично жирні носії, такі як етилолеат й тому подібні. При необхідності можуть бути використані буфери, консерванти, антиоксиданти й тому подібні.

Сполуки даного винаходу також можуть бути введені у формі супозиторіїв, наприклад, для ректального введення ліків. Ці композиції можуть бути отримані шляхом змішування сполук цього винаходу з відповідними недратівними допоміжними речовинами, такими як масло какао, синтетичні гліцеридні складні ефіри поліетиленгліколів, які є твердими при звичайній температурі, але розріджуються й/або розчиняються в ректальній порожнині з вивільненням ліків.

Оскільки окремі пацієнти можуть проявляти значні відмінності у важкості симптомів й кожна композиція має власні унікальні терапевтичні характеристики, то точний спосіб введення й дозування, що застосовується, для шкірного пацієнта залишається на розсуд лікаря.

Сполуки й фармацевтичні композиції, описані в даному документі, можуть застосовуватись в якості лікарських засобів для ссавців, включаючи людей, для лікування захворювань й/або полегшення станів, які відповідають на лікування агоністами або функціональними антагоністами N-формілпептидного рецептора 1 (FPRL-1). Так, у додаткових варіантах реалізації цього винаходу представлені способи лікування розладів, пов'язаних з модулюванням N-формілпептидного рецептора 1 (FPRL-1). Такі способи можуть бути здійснені, наприклад, введенням пацієнту, що потребує такого, фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість принаймні однієї сполуки даного винаходу. При використанні в даному документі, термін "терапевтично ефективна кількість" означає кількість фармацевтичної композиції, яка викликає біологічну або медичну реакцію у пацієнта, що потребує такого, видиму для дослідника, ветеринара, лікаря або іншого клініциста. У деяких варіантах реалізації суб'єкт, що потребує такого, являє собою ссавця. У деяких варіантах реалізації ссавець являє собою людину.

Даний винахід належить також до способів одержання сполук Формули I. Сполуки Формули I за даним винаходом можуть бути отримані аналогічно звичайним способам, що є зрозумілим фахівцям в галузі синтетичної органічної хімії. Схема синтезу 1, представлена нижче, ілюструє спосіб одержання сполук за даним винаходом.

Схема 1

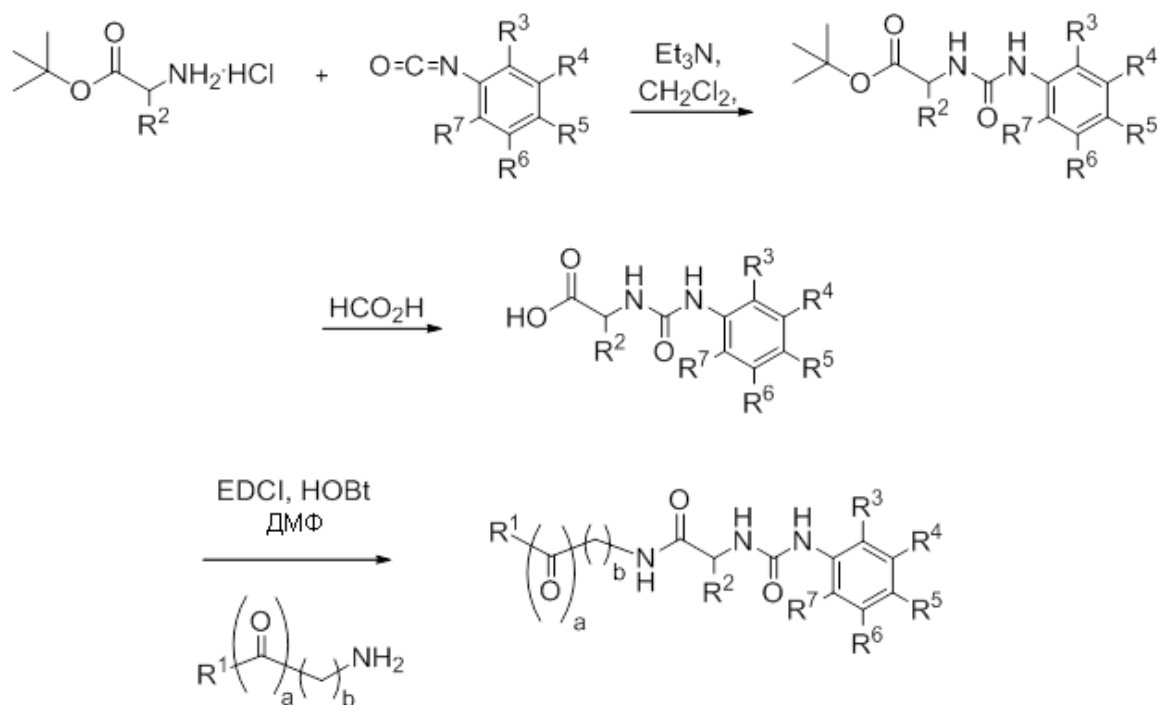
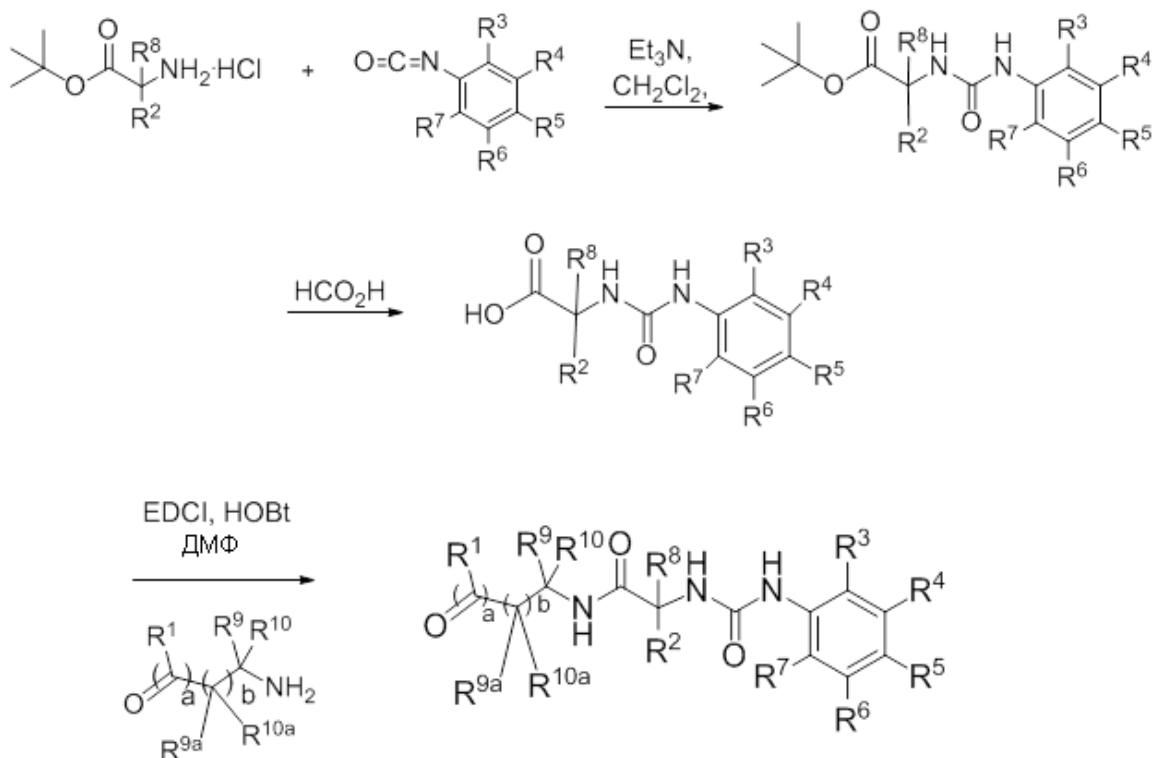


Схема 2



- Сполуки Формули I були одержані так, як показано на Схемі 1. Сполуки Формули II були одержані так, як показано на Схемі 2. Загалом, похідне трет-бутилового ефіру амінокислоти взаємодіє із заміщеним фенабозоціанатом з утворенням похідного фенілсечовини. Захисну групу трет-бутилового ефіра потім видаляють у кислотних умовах з одержанням карбаміда амінокислоти. Потім групу карбонової кислоти перетворюють в амід обробкою зазначеної сполуки активуючими реагентами, такими як 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід (EDCI) й гідроксибензотриазол (HOBT) у присутності аміну, або іншими способами, відомими фахівцям у даній галузі. Фахівцям у даній галузі зрозуміло, що на цій стадії можуть бути одержані багато додаткових сполук, що входять у рамки даного винаходу, шляхом виконання

різних загальновідомих хімічних реакцій. Подобиці деяких конкретних хімічних перетворень представлені в Прикладах.

Фахівці в даній галузі можуть легко модифікувати й/або адаптувати наступну схему для синтезу будь-яких сполук даного винаходу, охоплених Формулою I або Формулою II.

5 Докладний опис винаходу

Слід розуміти, що викладений вище загальний опис й наступний докладний опис є лише прикладними й пояснювальними, й не обмежують заявлений винахід. При використанні в даному документі, застосування однини включає множину, якщо спеціально не зазначено інше.

10 Фахівцям у даній галузі очевидно, що деякі із сполук даного винаходу можуть містити один або більше асиметричних центрів, так що ці сполуки можуть існувати в енантімерних, а також у діастереомерних формах. Якщо спеціально не зазначене інше, то в рамки даного винаходу входять всі енантімери, діастереомери й рацемічні суміші. Деякі із сполук даного винаходу можуть утворювати солі з фармацевтично прийнятними кислотами або підставами, й такі фармацевтично прийнятні солі сполук, описані у даному документі, також входять у рамки

15 даного винаходу.

Даний винахід включає всі фармацевтично прийнятні сполуки, збагачені ізотопами. Будь-які сполуки даного винаходу можуть містити один або більше ізотопних атомів, збагачених або відмінних від природного співвідношення, таких як дейтерій  $^2\text{H}$  (або D) замість водню  $^1\text{H}$  (або H), або використовувати  $^{13}\text{C}$ -збагачений матеріал замість  $^{12}\text{C}$  й тому подібні. Аналогічні заміщення

20 можуть бути використані для N, O та S. Застосування ізотопів може сприяти аналітичним, а також терапевтичним аспектам даного винаходу. Наприклад, застосування дейтерію може підвищувати період напіввиведення in vivo за рахунок змін метаболізму (швидкості) сполук цього винаходу. Ці сполуки можуть бути отримані по описаних способах одержання із використанням реагентів, збагачених ізотопами.

25

Наступні Приклади представлені лише для ілюстративних цілей й не призначені й не повинні тлумачитися як обмежуючі цей винахід яким-небудь чином. Фахівцям у даній галузі зрозуміло, що можуть бути зроблені різні зміни й модифікації наступних Прикладів, не виходячи за межі загальної ідеї або рамок цього винаходу.

30

Фахівцям у даній області очевидно, що індивідуальні ізомерні форми можуть бути отримані поділом їх сумішей звичайним чином. Наприклад, у випадку діастереоізомерних ізомерів може бути використаний хроматографічний поділ.

35

Назви сполуки були одержані за допомогою програми ACD версії 12,5. Загалом, опис сполук виконували із використанням наступних способів, ЯМР-Спектри були записані на приладі Varian 300 або 600 МГц й були одержані при кімнатній температурі. Хімічні зрушення дані в міліонних частках відносно внутрішнього сигналу тетраметилсилана або до сигналу розчинника.

40

Усі реагенти, розчинники, каталізатори, для яких не описаний синтез, були закуплені в постачальників реактивів, таких як Sigma Aldrich, Fluka, Bio-Blocks, Combi-blocks, TCI, VWR, Lancaster, Oakwood, Trans World Chemical, Alfa, Fisher, Maybridge, Frontier, Matrix, Ukrorgsynth, Toronto, Ryan Scientific, Silicycle, Anaspec, Syn Chem, Chem-Impex, MIC-scientific, Ltd; хоча деякі

відомі проміжні сполуки були отримані по опублікованим методикам.

Як правило, сполуки даного винаходу були очищені за допомогою рідинної хроматографії середнього тиску, якщо не зазначене інше.

У Прикладах використані наступні скорочення:

45

$\text{Et}_3\text{N}$  триетиламін

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  дихлорметан

$\text{CDCl}_3$  дейтерований хлороформ

MeOH метанол

$\text{CD}_3\text{OD}$  дейтерований метанол

$\text{Na}_2\text{SO}_4$  сульфат натрію

50

DMF N, N-Диметилформамід

EDCI 1-етил-3- (3-диметиламінопропіл)карбодімід

HOBT гідроксибензотриазол

THF тетрагідрофуран

$\text{ClCO}_2\text{Et}$  етилхлорформіат

55

$\text{NH}_3$  аміак

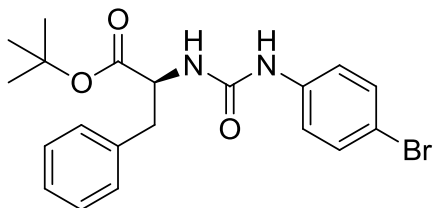
Наступні схеми синтезу ілюструють способи одержання сполук даного винаходу. Фахівці в даній галузі можуть легко модифікувати й/або адаптувати наступні схеми для синтезу будь-яких сполук даного винаходу, охоплених Формулою II.

60

Приклад 1

Проміжна сполука 1

трет-Бутил (2S)-2-[[[4-Бромфеніл)карбамоїл]аміно]-3-фенілпропаноат



До розчину гідрохлориду трет-бутилового ефіра L-феніл-аланіна (100 мг, 0,41 ммоль) й 6 мл метиленхлорида при 25 °С додали 4-бром-феніл-ізоціанат (81 мг, 0,41 ммоль) й триетиламін (62 мг, 0,62 ммоль). Одержану суміш перемішували при 25 °С протягом 30 хвилин. Суміш концентрували, а залишок очистили рідинною хроматографією середнього тиску на силікагелі, використовуючи етилацетат: гексан (20:80), з одержанням Проміжної сполуки 1 у вигляді білої твердої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300МГц) δ: 7.20-7.35 (m, 5H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.01-7.10 (m, 2H), 6.79 (br. s., NH), 5.52 (br. s., NH), 4.70 (t, J=6.2 Гц, 1H), 2.91 (ddd, J=19.0 Гц, J=6.0 Гц, 2H), 1.47 (m, 9H).

Проміжні сполуки 2, 3 та 4 були отримані з відповідної амінокислоти таким же способом, як описано в Прикладі 1 для Проміжної сполуки 1, виходячи з відповідної амінокислоти. Результати описані нижче в Таблиці 1.

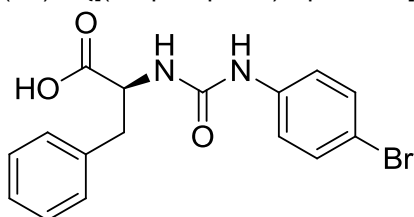
Таблиця 1

№ Проміжної сполуки	Назва по ІЮПАК Структура	<sup>1</sup> H ЯМР δ (ppm)
2	трет-бутил (2S, 3S)-2-[[[4-бром феніл)карбамоїл]аміно]-3-метилпентаноат 	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 300МГц) δ: 7.29-7.39 (m, 2H), 7.10-7.22 (m, 2H), 6.83 (br. s., 1H), 4.44 (d, J=4.4 Гц, 1H), 1.81-1.99 (m, 1H), 1.36-1.46 (m, 1H), 1.08-1.31 (m, 1H), 0.86-1.02 (m, 6H).
3	трет-бутил (2S)-2-[[[4-бромфеніл)карбамоїл]аміно]-пентаноат 	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 300МГц) δ: 7.26-7.36 (m, 2H), 7.09-7.18 (m, 2H), 6.95 (br. s., NH), 4.40-4.50 (m, 1H), 1.73-1.89 (m, 1H), 1.52-1.72 (m, 1H), 1.25-1.46 (m, 2H), 0.95 (t, 2H).
4	трет-бутил (2S)-2-[[[4-бром феніл)карбамоїл]аміно]-4-метилпентаноат 	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 300МГц) δ: 7.20-7.33 (m, 2H), 7.04-7.15 (m, 2H), 4.44 (dd, J=9.1, 5.3 Гц, 1H), 1.74 (dd, J=12.9, 6.4 Гц, 1H), 1.54-1.68 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.40-1.47 (m, 1H), 0.97 (d, J=3.5 Гц, 3H), 0.95 (d, 3H).

Приклад 2

Проміжна сполука 5

(2S)-2-[[[4-Бромфеніл)карбамоїл]аміно]-3-фенілпропанова кислота

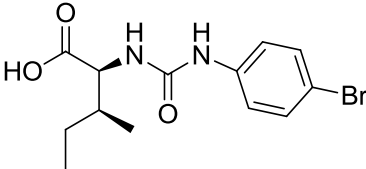
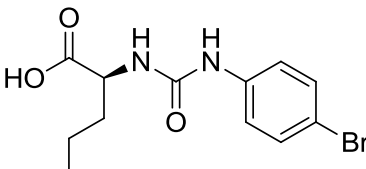
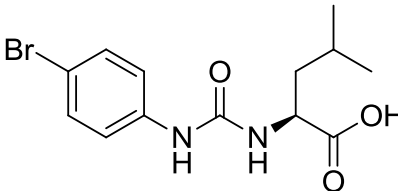
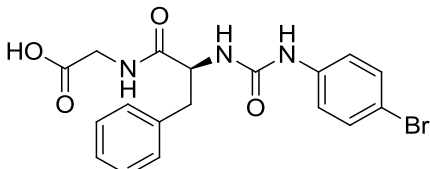


Розчин Проміжної сполуки 1 (60 мг, 0,15 ммоль) й 0,5 мл мурашиної кислоти перемішували при 25 °С протягом 3 годин. Одержану суміш погасили водою (1 мл), потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промили водою, насиченим сольовим розчином, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під пониженим тиском. Залишок 4 рази промили метиленхлоридом: гексаном (1:1) з одержанням Проміжної сполуки 5 у вигляді білої твердої речовини.

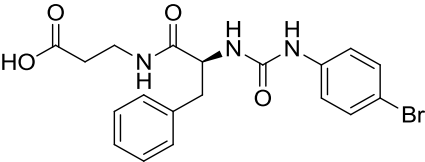
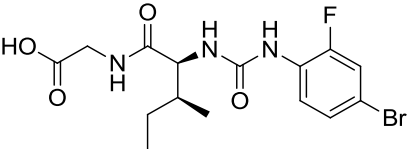
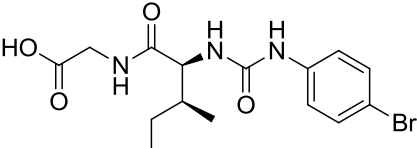
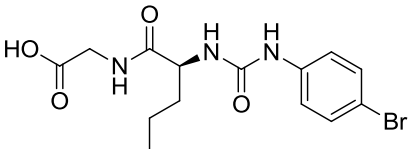
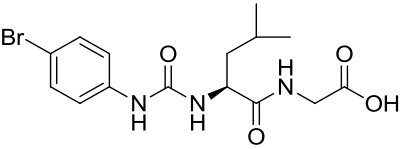
<sup>1</sup>H ЯМР (ацетон-d<sub>6</sub>, 300МГц) δ: 8.29 (s, NH), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.18-7.31 (m, 5H), 5.98 (d, J=7.9 Гц, NH), 4.67 (m, 1H), 3.02 (ddd, J=19.0 Гц, J=6.0 Гц, 2H).

Проміжні сполуки 6, 7 й 8, а також сполуки 1-6 одержали з відповідної похідної сечовини таким же способом, як описано в Прикладі 2 для Проміжної сполуки 5. Результати представлені нижче в Таблиці 2.

Таблиця 2

№ Проміжної сполуки	Назва по ІЮПАК Структура	<sup>1</sup> H ЯМР δ (ppm)
6	(2S, 3S)-2-[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно]-3-метилпентанова кислота 	<sup>1</sup> H ЯМР (ацетон-d <sub>6</sub> , 300МГц) δ: 8.24 (br. s., 1H), 7.44-7.53 (m, 2H), 7.32-7.42 (m, 2H), 6.08 (d, J=8.8 Гц, 1H), 4.44 (dd, J=8.6, 4.8 Гц, 1H), 1.86-2.00 (m, J=9.1, 6.9, 4.6, 4.6 Гц, 1H), 1.43-1.61 (m, 1H), 1.15-1.33 (m, 1H), 0.88-1.04 (m, 6H).
7	(2S)-2-[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно]-пентанова кислота 	<sup>1</sup> H ЯМР (ацетон-d <sub>6</sub> , 300МГц) δ: 8.20 (s, NH), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.33-7.41 (m, 2H), 6.08 (d, J=9.1 Гц, NH), 4.38-4.50 (m, 1H), 1.77-1.92 (m, 1H), 1.61-1.76 (m, 1H), 1.36-1.53 (m, 2H), 0.89-1.00 (m, 3H).
8	(2S)-2-[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно]-4-метилпентанова кислота 	<sup>1</sup> H ЯМР (ацетон-d <sub>6</sub> , 300МГц) δ: 8.17 (s, NH), 7.43-7.51 (m, 2H), 7.35-7.41 (m, 2H), 6.04 (d, J=9.1 Гц, NH), 4.42-4.53 (m, 1H), 1.73-1.88 (m, 1H), 1.53-1.73 (m, 2H), 0.97 (d, J=2.1 Гц, 3H), 0.95 (d, 3H).
№ Сполук и	Назва по ІЮПАК Структура	<sup>1</sup> H ЯМР δ (ppm)
1	{{(2S)-2-[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно}-3-фенілпропаноїл]аміно}оцтова кислота 	<sup>1</sup> H ЯМР (ацетон-d <sub>6</sub> , 300МГц) δ: 8.26 (s, NH), 7.71 (br. s., NH), 7.32-7.46 (m, 4H), 7.13-7.31 (m, 5H), 6.03 (d, J=8.5 Гц, NH), 4.71 (td, J=7.7, 5.4 Гц, 1H), 3.98 (d, J=5.9 Гц, 2H), 3.14-3.26 (m, 1H), 3.01 (dd, 1H).

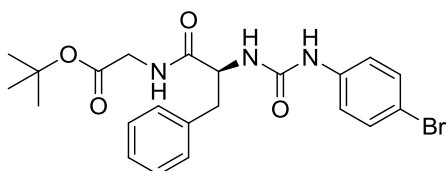
Продовження таблиці 2

2	3-[[[(2S)-2-[[[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно]-3-фенілпропаноїл]аміно]пропанова 	<sup>1</sup> H ЯМР (ацетон-d <sub>6</sub> , 300МГц) δ: 8.27 (s, NH), 7.44 (s, NH), 7.33-7.43 (m, 4H), 7.15-7.30 (m, 5H), 6.03 (d, J=7.9 Гц, NH), 4.53-4.65 (m, 1H), 3.34-3.51 (m, 2H), 2.93-3.15 (m, 2H), 2.47 (td, 2H).
3	[[[(2S, 3S)-2-[[[(4-бром-2-фторфеніл)карбамоїл]аміно]-3-метилпентаноїл]аміно]оцтова 	<sup>1</sup> H ЯМР (ацетон-d <sub>6</sub> , 300МГц) δ: 8.28 (t, J=8.9 Гц, 1H), 8.16 (br. s., NH), 7.67 (br. s., NH), 7.34 (dd, J=11.0, 2.2 Гц, 1H), 7.23-7.30 (m, 1H), 6.57 (d, J=9.4 Гц, NH), 4.37 (dd, J=8.6, 5.7 Гц, 1H), 3.89-4.08 (m, 2H), 1.86-1.98 (m, 1H), 1.53-1.67 (m, 1H), 1.10-1.27 (m, 1H), 0.98 (d, J=6.7 Гц, 3H), 0.85-0.94 (m, 3H).
4	[[[(2S, 3S)-2-[[[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно]-3-метилпентаноїл]аміно]оцтова 	<sup>1</sup> H ЯМР (ацетон-d <sub>6</sub> , 300МГц) δ: 8.27 (s, NH), 7.66 (br. s., NH), 7.42-7.51 (m, 2H), 7.32-7.41 (m, 2H), 6.08 (d, J=8.2 Гц, NH), 4.34 (dd, J=8.6, 5.7 Гц, 1H), 3.88-4.09 (m, 2H), 1.81-1.96 (m, 1H), 1.49-1.67 (m, 1H), 1.06-1.27 (m, 1H), 0.97 (d, J=6.7 Гц, 3H), 0.86-0.93 (m, 3H).
5	[[[(2S)-2-[[[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно]пентаноїл]аміно]оцто 	<sup>1</sup> H ЯМР (ацетон-d <sub>6</sub> , 300МГц) δ: 8.25 (s, NH), 7.67 (br. s., NH), 7.41-7.51 (m, 2H), 7.34-7.41 (m, 2H), 6.13 (d, J=7.9 Гц, NH), 4.42 (td, J=7.7, 5.4 Гц, 1H), 3.89-4.08 (m, 2H), 1.73-1.89 (m, 1H), 1.54-1.69 (m, 1H), 1.34-1.51 (m, 2H), 0.91 (t, J=7.3 Гц, 3H).
6	[[[(2S)-2-[[[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно]-4-метилпентаноїл]аміно]оцтова 	<sup>1</sup> H ЯМР (ацетон-d <sub>6</sub> , 300МГц) δ: 8.19 (s, NH), 7.70 (br. s., NH), 7.42-7.51 (m, 2H), 7.33-7.41 (m, 2H), 6.07 (d, J=7.6 Гц, NH), 4.46 (ddd, J=9.6, 8.3, 5.0 Гц, 1H), 3.87-4.07 (m, 2H), 1.72-1.86 (m, 1H), 1.61-1.72 (m, 1H), 1.46-1.59 (m, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).

Приклад 3

Сполука 7

5 Трет-бутил [[[(2S)-2-[[[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно]-3-фенілпропаноїл]аміно]ацетат



До розчину Проміжної сполуки 5 (80 мг, 0,22 ммоль) й 2 мл безводного ДМФ при 25 °С додали EDCI (64 мг, 0,33 ммоль), HOBT (45 мг, 0,33 ммоль), трет-бутиловий ефір гліцину (44 мг, 0,33 ммоль) й N-метилморфолін (44 мг, 0,44 ммоль). Одержану суміш перемішували при 25 °С протягом 12 годин. Суміш погасили водою (1 мл), а продукт екстрагували етилацетатом (20 мл). Шари розділили, а органічний шар промили водою, насиченим сольовим розчином, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували, а фільтрат концентрували під пониженим тиском. Одержаний продукт очистили рідинною хроматографією середнього тиску на силікагелі, використовуючи етилацетат: гексан (40:60), з одержанням сполуки 7 у вигляді білої твердої речовини.

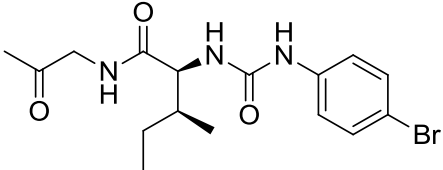
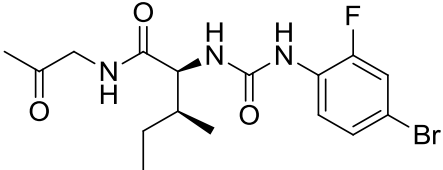
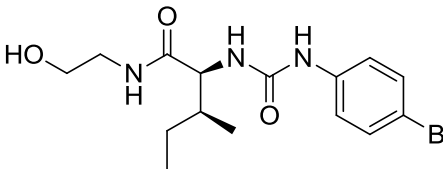
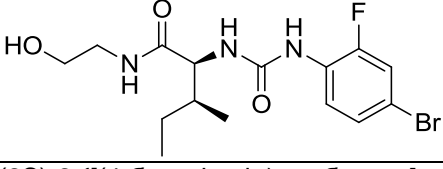
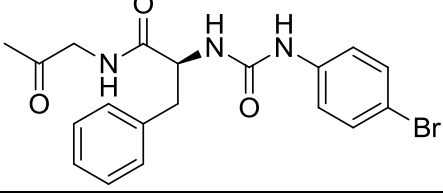
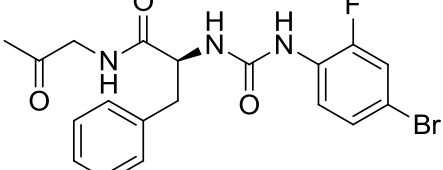
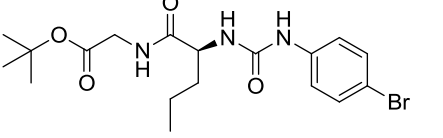
<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300МГц) δ: 7.18-7.35 (m, 7H), 7.03 (d, J=8.5 Гц, 2H), 6.85 (br. s., 1H), 4.69 (t, J=7.5 Гц, 1H), 3.74-3.96 (m, 2H), 2.98-3.19 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

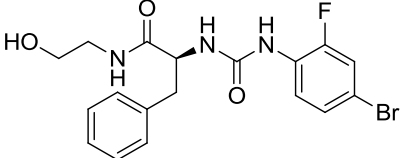
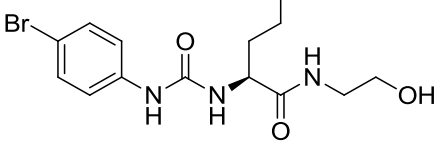
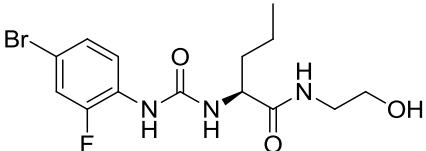
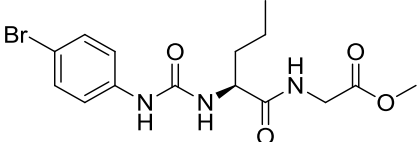
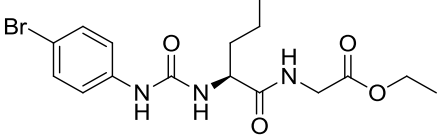
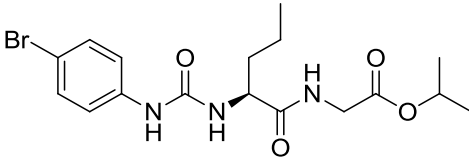
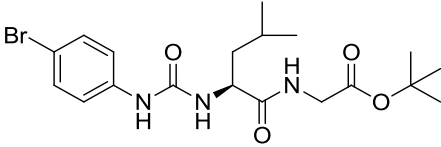
Сполуки 8-27, а також Проміжну сполуку 9 одержали з відповідних похідних сечовини таким же способом, як описано в Прикладі 3 для сполуки 7. Результати описані нижче в Таблиці 3.

Таблиця 3

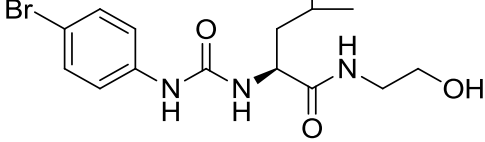
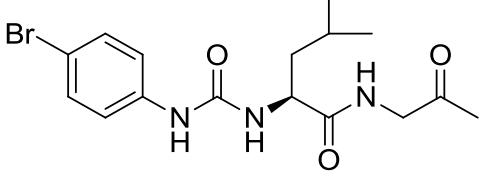
№ Спол уки	Назва по ІЮПАК Структура	<sup>1</sup> H ЯМР δ (ppm)
8	Трет-бутил 3-[[[(2S)-2-[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно]-3-фенілпропаноїл]аміно]пропаноат 	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 300МГц) δ: 7.18-7.35 (m, 7H), 7.08-7.17 (m, 2H), 4.54-4.64 (m, 1H), 3.28-3.52 (m, 2H), 2.94-3.17 (m, 2H), 2.18-2.40 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).
9	(2S)-2-[[[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно]-N-(2-гідроксиетил)-3-фенілпропанамід 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 7.30-7.37 (m, 2H), 7.17-7.30 (m, 7H), 4.50 (dd, J=7.8, 6.3 Гц, 1H), 3.44-3.59 (m, 2H), 3.23-3.30 (m, 2H), 3.05-3.15 (m, 1H), 2.90-3.01 (m, 1H).
10	Трет-бутил {[[(2S, 3S)-2-[[4-бром-2-фторфеніл]карбамоїл]аміно]-3-метилпентаноїл]аміно}ацетат 	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 300МГц) δ: 7.92-7.99 (t, J=8.9 Гц, 1H), 7.40 (br. s., NH), 7.07-7.16 (m, 2H), 6.67 (s, NH), 6.54 (br. s., NH), 4.21-4.27 (m, 1H), 4.05-4.15 (m, 1H), 3.83-3.92 (m, 1H), 1.79-1.88 (m, 1H), 1.57-1.64 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.19-1.24 (m, 1H), 1.00 (d, J=6.7 Гц, 3H), 0.92 (t, 3H).
11	Трет-бутил {[[(2S, 3S)-2-[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно]-3-метилпентаноїл]аміно}ацетат 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 8.55 (s, NH), 8.36 (br. s., NH), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 6.28 (d, J=8.5 Гц, NH), 4.20 (dd, J=8.6, 6.3 Гц, 1H), 3.72-3.97 (m, 2H), 1.80-1.94 (m, 1H), 1.56-1.70 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.13-1.31 (m, 1H), 1.01 (d, J=6.7 Гц, 3H), 0.92-0.98 (m, 3H).

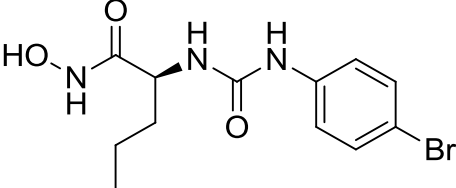


12	(2S, 3S)-2-[[4-бромфеніл] карбамоїл]аміно}-3-метил-N-(2-оксопропіл)пентанамід 	$^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300МГц) $\delta$ : 7.34-7.41 (m, 2H), 7.26-7.34 (m, 2H), 4.22 (d, J=6.2 Гц, 1H), 4.05 (d, J=8.2 Гц, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.80-1.94 (m, 1H), 1.53-1.68 (m, 1H), 1.14-1.26 (m, 1H), 0.81-1.07 (m, 6H).
13	(2S, 3S)-2-[[4-бром-2-фторфеніл] карбамоїл]аміно}-3-метил-N-(2-оксопропіл)пентанамід 	$^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300МГц) $\delta$ : 7.99 (t, J=8.8 Гц, 1H), 7.31 (dd, J=10.7, 2.2 Гц, 1H), 7.16-7.27 (m, 1H), 4.22 (d, J=5.9 Гц, 1H), 3.94-4.14 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.84-1.96 (m, 1H), 1.52-1.67 (m, 1H), 1.14-1.32 (m, 1H), 1.01 (d, J=7.0 Гц, 3H), 0.92-0.98 (m, 3H).
14	(2S, 3S)-2-[[4-бромфеніл] карбамоїл]аміно}-N-(2-гідроксиетил)-3-метилпентанамід 	$^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300МГц) $\delta$ : 7.33-7.42 (m, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 4.12 (d, J=6.4 Гц, 1H), 3.55-3.65 (m, 2H), 3.32-3.37 (m, 1H), 1.76-1.91 (m, 1H), 1.48-1.63 (m, 1H), 1.09-1.31 (m, 2H), 0.90-0.99 (m, 6H).
15	(2S, 3S)-2-[[4-бром-2-фторфеніл] карбамоїл]аміно}-N-(2-гідроксиетил)-3-метилпентанамід 	$^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300МГц) $\delta$ : 7.99 (t, J=8.6 Гц, 1H), 7.31 (dd, J=10.8, 2.3 Гц, 1H), 7.18-7.27 (m, 1H), 4.13 (d, J=6.4 Гц, 1H), 3.56-3.65 (m, 2H), 3.31-3.37 (m, 1H), 1.77-1.89 (m, 1H), 1.50-1.61 (m, 1H), 1.10-1.26 (m, 1H), 0.88-1.01 (m, 6H).
16	(2S)-2-[[4-бромфеніл] карбамоїл]аміно}-N-(2-оксопропіл)-3-фенілпропанамід 	$^1\text{H}$ ЯМР (ацетон- $d_6$ , 300МГц) $\delta$ : 8.23 (s, NH), 7.59 (br. s., NH), 7.32-7.47 (m, 4H), 7.15-7.29 (m, 5H), 6.01 (d, J=8.2 Гц, NH), 4.70 (td, J=7.7, 5.7 Гц, 1H), 4.05 (d, J=5.3 Гц, 2H), 3.12-3.24 (m, 1H), 2.95-3.06 (m, 1H), 2.10 (s, 3H).
17	(2S)-2-[[4-бром-2-фторфеніл] карбамоїл]аміно}-N-(2-оксопропіл)-3-фенілпропанамід 	$^1\text{H}$ ЯМР (ацетон- $d_6$ , 300МГц) $\delta$ : 8.22 (t, J=8.9 Гц, 1H), 8.12 (br. s., NH), 7.61 (br. s., NH), 7.32 (dd, J=11.0, 2.2 Гц, 1H), 7.15-7.29 (m, 6H), 6.51 (d, J=7.3 Гц, NH), 4.72 (td, J=7.9, 5.6 Гц, 1H), 4.05 (dd, J=5.6, 1.2 Гц, 2H), 3.14-3.24 (m, 1H), 2.95-3.05 (m, 1H), 2.10 (s, 3H).
18	Трет-бутил {[2S]-2-[[4-бромфеніл] карбамоїл]аміно}-пентаноїл]аміно} ацетат 	$^1\text{H}$ ЯМР (ацетон- $d_6$ , 300МГц) $\delta$ : 8.20 (s, NH), 7.60 (br. s., NH), 7.42-7.51 (m, 2H), 7.32-7.41 (m, 2H), 6.07 (d, J=7.6 Гц, NH), 4.41 (td, J=7.9, 5.3 Гц, 1H), 3.75-3.99 (m, 2H), 1.73-1.89 (m, 1H), 1.53-1.70 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.37-1.48 (m, 2H), 0.92 (t, J=7.3 Гц, 3H).

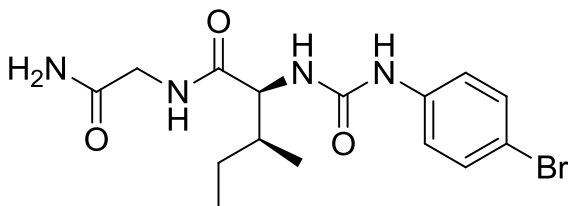
19	(2S)-2-[[[4-бром-2-фторфеніл) карбамоїл]аміно]-N-(2-гідроксиетил)-3-фенілпропанамід 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 7.91 (t, J=8.6 Гц, 1H), 7.17-7.34 (m, 7H), 4.50 (dd, J=8.2, 6.2 Гц, 1H), 3.44-3.59 (m, 2H), 3.23-3.27 (m, 2H), 3.05-3.17 (m, 1H), 2.87-2.99 (m, 1H).
20	(2S)-2-[[[4-бромфеніл) карбамоїл]аміно]-N-(2-гідроксиетил)пентанамід 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 7.33-7.41 (m, 2H), 7.25-7.33 (m, 2H), 4.23 (dd, J=8.2, 5.6 Гц, 1H), 3.56-3.63 (m, 2H), 1.69-1.84 (m, 1H), 1.54-1.68 (m, 1H), 1.29-1.51 (m, 2H), 0.91-1.02 (m, 3H).
21	(2S)-2-[[[4-бром-2-фторфеніл) карбамоїл]аміно]-N-(2-гідроксиетил) пентанамід 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 7.97 (t, J=8.6 Гц, 1H), 7.31 (dd, J=10.7, 2.2 Гц, 1H), 7.19-7.27 (m, 1H), 4.23 (dd, J=8.1, 5.4 Гц, 1H), 3.56-3.66 (m, 2H), 1.68-1.83 (m, 1H), 1.54-1.68 (m, 1H), 1.34-1.51 (m, 2H), 0.91-1.03 (m, 3H).
22	Метил {[[(2S)-2-[[[4-бромфеніл) карбамоїл]аміно]-пентаноїл]аміно]ацетат 	<sup>1</sup> H ЯМР (ацетон-d <sub>6</sub> , 300МГц) δ: 8.19 (s, NH), 7.71 (br. s., NH), 7.42-7.52 (m, 2H), 7.31-7.42 (m, 2H), 6.07 (d, J=8.2 Гц, NH), 4.34-4.47 (m, 1H), 3.86-4.10 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 1.73-1.87 (m, 1H), 1.55-1.71 (m, 1H), 1.35-1.51 (m, 2H), 0.92 (t, 3H).
23	Етил {[[(2S)-2-[[[4-бромфеніл) карбамоїл]аміно]-пентаноїл]аміно]ацетат 	<sup>1</sup> H ЯМР (ацетон-d <sub>6</sub> , 300МГц) δ: 8.19 (s, NH), 7.69 (br. s., NH), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.32-7.40 (m, 2H), 6.07 (d, J=8.2 Гц, NH), 4.42 (td, J=7.9, 5.6 Гц, 1H), 4.13 (q, J=7.2 Гц, 2H), 3.85-4.06 (m, 2H), 1.73-1.88 (m, 1H), 1.55-1.69 (m, 1H), 1.34-1.51 (m, 2H), 1.20 (t, J=7.3, 3H), 0.92 (t, J=7.3, 3H).
24	Ізопропіл {[[(2S)-2-[[[4-бромфеніл) карбамоїл]аміно]-пентаноїл]аміно] ацетат 	<sup>1</sup> H ЯМР (ацетон-d <sub>6</sub> , 300МГц) δ: 8.20 (s, NH), 7.67 (br. s., NH), 7.43-7.51 (m, 2H), 7.33-7.42 (m, 2H), 6.07 (d, J=9.7 Гц, NH), 4.97 (dt, J=12.5, 6.2 Гц, 1H), 4.41 (td, J=7.8, 5.4 Гц, 1H), 3.82-4.04 (m, 2H), 1.73-1.89 (m, 1H), 1.55-1.70 (m, 1H), 1.34-1.50 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.92 (t, J=7.3, 3H).
25	Трет-бутил {[[(2S)-2-[[[4-бромфеніл) карбамоїл]аміно]-4-метилпентаноїл]аміно] ацетат 	<sup>1</sup> H ЯМР (ацетон-d <sub>6</sub> , 300МГц) δ: 8.16 (s, NH), 7.62 (br. s., NH), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.33-7.40 (m, 2H), 6.03 (d, J=8.8 Гц, NH), 4.40-4.51 (m, 1H), 3.76-3.95 (m, 2H), 1.72-1.84 (m, 1H), 1.60-1.73 (m, 1H), 1.45-1.58 (m, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).

Продовження таблиці 3

26	(2S)-2-[[4-бромфеніл] карбамоїл]аміно]-N-(2-гідроксиетил)-4-метилпентанамід 	$^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300МГц) $\delta$ : 7.34-7.41 (m, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 4.24-4.33 (m, 1H), 3.55-3.64 (m, 2H), 3.32-3.35 (m, 2H), 1.64-1.79 (m, 1H), 1.48-1.62 (m, 2H), 0.98 (d, J=4.1 Гц, 3H), 0.96 (d, J=3.8 Гц, 3H).
27	(2S)-2-[[4-бромфеніл] карбамоїл]аміно]-4-метил-N-(2-оксопропіл)пентанамід 	$^1\text{H}$ ЯМР (ацетон- $\text{d}_6$ , 300МГц) $\delta$ : 8.17 (s, NH), 7.61 (br. s., NH), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.32-7.42 (m, 2H), 6.06 (d, J=8.5 Гц, NH), 4.45 (ddd, J=9.7, 8.1, 5.0 Гц, 1H), 4.04 (d, J=5.6 Гц, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.72-1.84 (m, 1H), 1.60-1.72 (m, 1H), 1.45-1.58 (m, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).

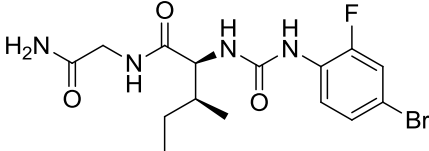
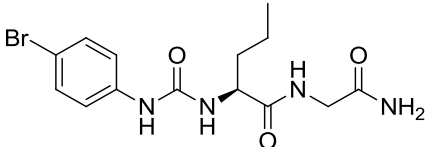
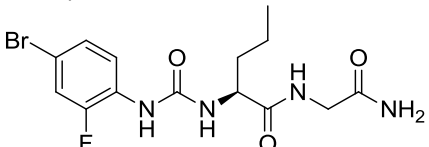
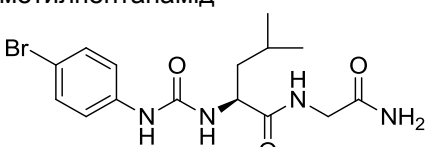
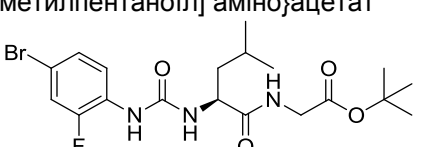
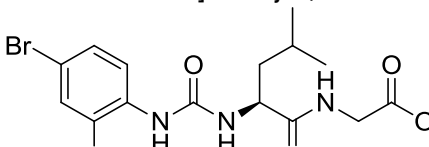
№ Проміжної сполуки	Назва по ІЮПАК Структура	$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ (ppm)
9	(2S)-2-[[4-бромфеніл] карбамоїл]аміно]-N-гідроксипентанамід 	$^1\text{H}$ ЯМР (ацетон- $\text{d}_6$ , 300МГц) $\delta$ : 10.27 (br. s., OH), 8.18 (br. s., NH), 8.03 (s, NH), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.32-7.41 (m, 2H), 6.11 (d, J=9.1 Гц, NH), 4.23-4.34 (m, 1H), 1.52-1.80 (m, 2H), 1.27-1.49 (m, 2H), 0.87-0.95 (t, J=7.3 Гц, 3H).

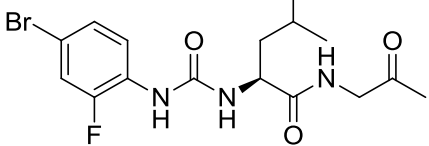
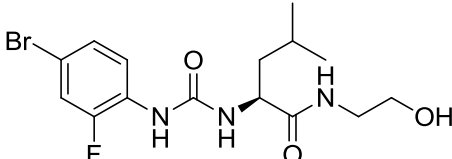
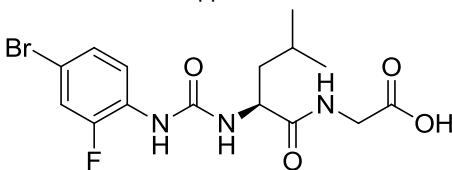
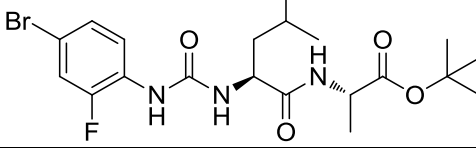
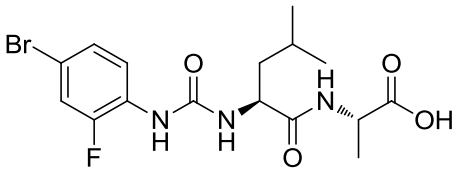
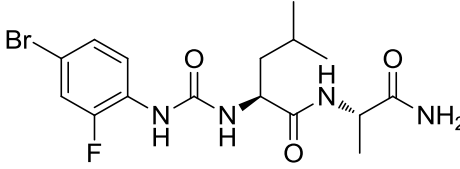
- Приклад 4  
5 Сполука 28  
(2S, 3S)-N-(2-аміно-2-оксоетил)-2-[[4-бромфеніл] карбамоїл]аміно]-3-метилпентанамід

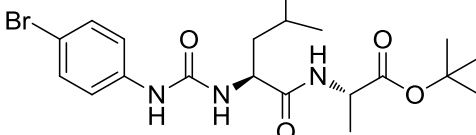
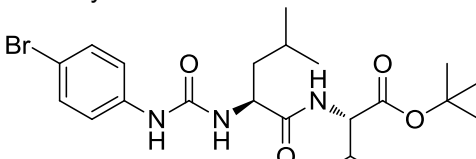
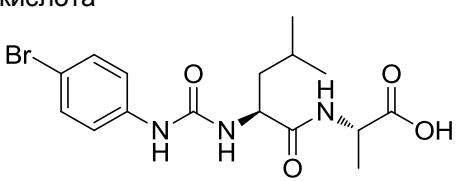
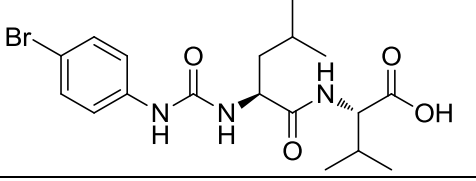
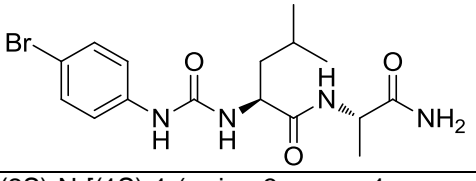
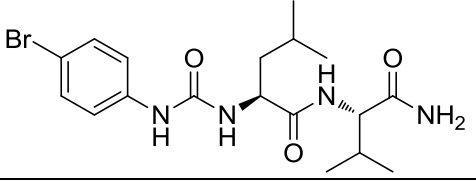


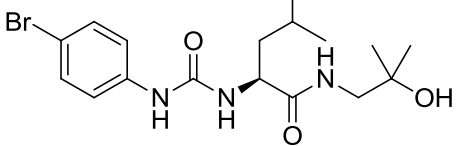
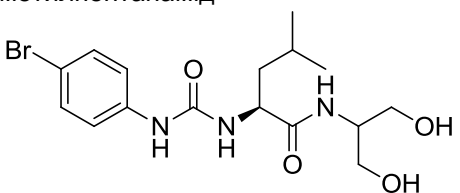
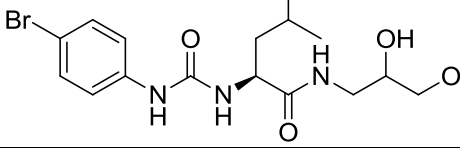
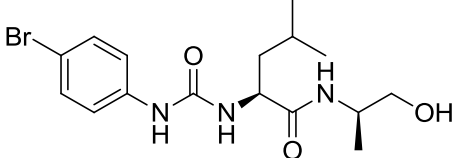
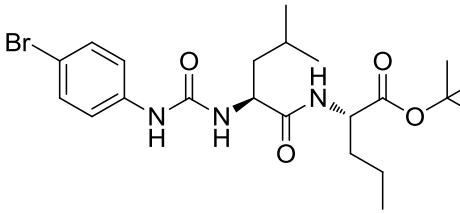
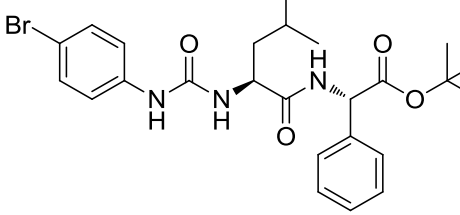
- До розчину сполуки 11 (50 мг, 0,13 ммоль) й 5 мл безводного тетрагідрофурану під аргоном при  $-78^\circ\text{C}$  додали триетиламін (24 мг, 0,17 ммоль) й етилхлорформіат (17 мг, 0,16 ммоль).  
10 Суміш перемішували при  $-78^\circ\text{C}$  протягом 30 хвилин, а потім через реакційну колбу продували газоподібний аміак протягом 1 хвилини. Одержану суміш перемішували при  $25^\circ\text{C}$  протягом 2 годин. Реакційну суміш погасили водою (1 мл), а залишок екстрагували етилацетатом (20 мл). Шари розділили, а органічний шар промили водою, насиченим сольовим розчином, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували, а фільтрат концентрували під пониженим тиском. Одержаний  
15 продукт очистили хроматографією середнього тиску на силікагелі, використовуючи елюент з метанола: дихлорметана (10:90), з одержанням сполуки 28 у вигляді білої твердої речовини.  
 $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300МГц)  $\delta$ : 7.33-7.40 (m, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 4.05 (d, J=6.7 Гц, 1H), 3.85 (q, J=17.0 Гц, 2H), 1.78-1.91 (m, 1H), 1.54-1.69 (m, 1H), 1.16-1.33 (m, 1H), 0.99 (d, J=6.7 Гц, 3H), 0.92-0.98 (m, 3H).  
20 Сполуки 29-85, а також Проміжні сполуки 10-35 одержали з відповідної похідної кислоти таким же способом, як описано в Прикладі 4 для сполуки 28.

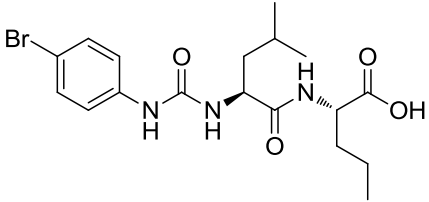
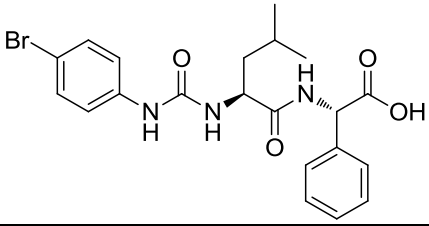
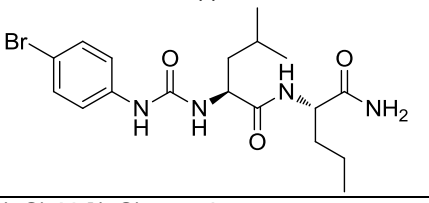
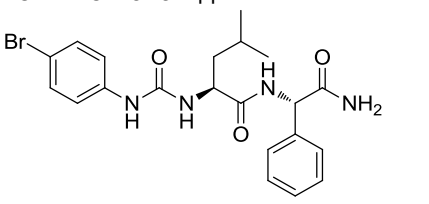
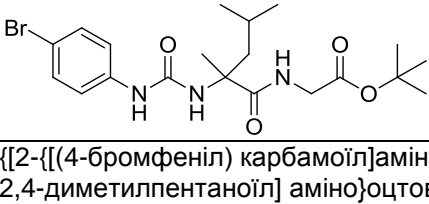
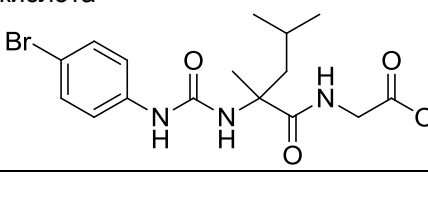
Таблиця 4

№ Сполу ки	Назва по ІЮПАК Структура	<sup>1</sup> H ЯМР δ (ppm)
29	(2S, 3S)-N-(2-аміно-2-оксоетил)-2-[[4-бром-2-фторфеніл] карбамоїл]аміно}-3-метилпентанамід 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 8.00 (t, J=8.6 Гц, 1H), 7.32 (dd, J=10.7, 2.2 Гц, 1H), 7.18-7.26 (m, 1H), 4.05 (d, J=6.4 Гц, 1H), 3.74-3.95 (m, 2H), 1.80-1.91 (m, 1H), 1.51-1.69 (m, 1H), 1.18-1.32 (m, 1H), 1.00 (d, J=7.0 Гц, 3H), 0.92-0.98 (m, 3H).
30	(2S)-N-(2-аміно-2-оксоетил)-2-[[4-бромфеніл] карбамоїл]аміно}-пентанамід 	<sup>1</sup> H ЯМР (ацетон-d <sub>6</sub> , 300МГц) δ: 8.27 (s, NH), 7.70 (br. s., NH), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.33-7.41 (m, 2H), 7.02 (s, NH), 6.30 (s, NH), 6.22 (d, J=5.3 Гц, NH), 4.22-4.32 (m, 1H), 3.72-3.91 (m, 2H), 1.73-1.88 (m, 1H), 1.56-1.71 (m, 1H), 1.37-1.53 (m, 2H), 0.88-0.97 (m, 3H).
31	(2S)-N-(2-аміно-2-оксоетил)-2-[[4-бром-2-фторфеніл] карбамоїл]аміно}пентанамід 	<sup>1</sup> H ЯМР (ацетон-d <sub>6</sub> , 300МГц) δ: 8.23 (t, J=8.8 Гц, 1H), 8.13 (br. s., NH), 7.72 (s, NH), 7.35 (dd, J=10.8, 2.3 Гц, 1H), 7.26 (dt, J=8.9, 1.9 Гц, 1H), 7.00 (s, NH), 6.66 (d, J=6.7 Гц, NH), 6.34 (s, NH), 4.29 (dd, J=12.2, 8.1 Гц, 1H), 3.82 (dd, J=5.9, 1.8 Гц, 2H), 1.75-1.90 (m, 1H), 1.58-1.73 (m, 1H), 1.37-1.53 (m, 2H), 0.89-0.98 (m, 3H).
32	(2S)-N-(2-аміно-2-оксоетил)-2-[[4-бромфеніл] карбамоїл]аміно}-4-метилпентанамід 	<sup>1</sup> H ЯМР (ацетон-d <sub>6</sub> , 300МГц) δ: 8.20 (s, NH), 7.77 (br. s., NH), 7.40-7.47 (m, 2H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.04 (br. s., NH), 6.38 (br. s., NH), 6.18 (d, J=7.3 Гц, NH), 4.31 (ddd, J=9.4, 7.0, 5.3 Гц, 1H), 3.71-3.93 (m, 2H), 1.69-1.85 (m, 1H), 1.49-1.69 (m, 2H), 0.96 (d, J=3.2 Гц, 3H), 0.93 (d, J=3.2 Гц, 3H).
33	Трет-бутил {[2S)-2-[[4-бром-2-фторфеніл] карбамоїл]аміно}-4-метилпентаноїл]аміно}ацетат 	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 300МГц) δ: 7.89 (t, J=8.8 Гц, 1H), 7.55 (br. s., NH), 7.07 (dd, J=10.7, 2.2 Гц, 1H), 6.95-7.04 (m, 1H), 6.84 (br. s., NH), 4.43 (br. s., NH), 4.00-4.16 (m, 1H), 3.81-3.92 (m, 1H), 1.69-1.88 (m, 1H), 1.56-1.70 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.97 (d, J=4.7 Гц, 3H), 0.95 (d, 3H).
34	{[(2S)-2-[[4-бром-2-фторфеніл] карбамоїл]аміно}-4-метилпентаноїл]аміно}оцтова кислота 	<sup>1</sup> H ЯМР (ацетон-d <sub>6</sub> , 300МГц) δ: 8.27 (t, J=8.8 Гц, 1H), 8.07 (br. s., NH), 7.71 (br. s., NH), 7.34 (dd, J=10.8, 2.1 Гц, 1H), 7.27 (dt, J=8.8, 1.8 Гц, 1H), 6.54 (d, J=8.8 Гц, NH), 4.42-4.53 (m, 1H), 3.93-4.01 (m, 2H), 1.72-1.86 (m, 1H), 1.63-1.74 (m, 1H), 1.46-1.60 (m, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).

35	(2S)-2-[[[4-бром-2-фторфеніл) карбамоїл]аміно]-4-метил-N-(2-оксопропіл)пентанамід 	<sup>1</sup> H ЯМР (ацетон-d <sub>6</sub> , 300МГц) δ: 8.30 (t, J=8.8 Гц, 1H), 8.06 (br. s., NH), 7.62 (br. s., NH), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.24-7.30 (m, 2H), 6.52 (d, J=8.2 Гц, NH), 4.39-4.53 (m, 1H), 4.04 (d, J=5.6 Гц, 2H), 2.10-2.15 (m, 3H), 1.70-1.86 (m, 1H), 1.61-1.71 (m, 1H), 1.47-1.62 (m, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).
36	(2S)-2-[[[4-бром-2-фторфеніл) карбамоїл]аміно]-N-(2-гідроксиетил)-4-метилпентанамід 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 7.97 (t, J=8.8 Гц, 1H), 7.31 (dd, J=10.8, 2.3 Гц, 1H), 7.18-7.27 (m, 1H), 4.28 (dd, J=9.2, 5.4 Гц, 1H), 3.56-3.64 (m, 2H), 3.32-3.37 (m, 2H), 1.64-1.80 (m, 1H), 1.50-1.62 (m, 2H), 0.98 (d, J=4.4 Гц, 3H), 0.96 (d, 3H).
37	(2S)-N-(2-аміно-2-оксоетил)-2-[[[4-бром-2-фторфеніл) карбамоїл]аміно]-4-метилпентанамід 	<sup>1</sup> H ЯМР (ацетон-d <sub>6</sub> , 300МГц) δ: 8.22 (t, J=8.8 Гц, 1H), 8.09 (br. s., NH), 7.77 (br. s., NH), 7.34 (dd, J=11.0, 2.2 Гц, 1H), 7.25 (dt, J=8.9, 1.7 Гц, 1H), 6.99 (br. s., NH), 6.62 (d, J=7.0 Гц, NH), 6.37 (br. s., NH), 4.33 (ddd, J=9.6, 7.0, 5.1 Гц, 1H), 3.72-3.92 (m, 2H), 1.68-1.86 (m, 1H), 1.49-1.70 (m, 2H), 0.96 (d, J=3.5 Гц, 3H), 0.94 (d, 3H).
38	Трет-бутил (2S)-2-[[[4-бром-2-фторфеніл) карбамоїл]аміно]-4-метилпентаноїл]аміно]пропаноат 	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 300МГц) δ: 7.90 (t, J=8.8 Гц, 1H), 7.45 (br. s., NH), 7.02-7.15 (m, 2H), 6.92 (s, NH), 6.61 (br. s., NH), 4.37-4.54 (m, 2H), 1.79 (dt, J=13.2, 6.9 Гц, 1H), 1.56-1.69 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.40 (d, J=7.3 Гц, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.95 (s, 3H).
39	(2S)-2-[[[4-бром-2-фторфеніл) карбамоїл]аміно]-4-метилпентаноїл]аміно]пропанова кислота 	<sup>1</sup> H ЯМР (ацетон-d <sub>6</sub> , 300МГц) δ: 8.26 (t, J=8.9 Гц, 1H), 8.08 (br. s., NH), 7.67 (d, J=7.0 Гц, NH), 7.33 (dd, J=10.8, 2.3 Гц, 1H), 7.27 (dt, J=8.8, 1.8 Гц, 1H), 6.52 (d, J=9.1 Гц, NH), 4.40-4.54 (m, 2H), 1.72-1.87 (m, 1H), 1.59-1.72 (m, 1H), 1.45-1.57 (m, 1H), 1.39 (d, J=7.3 Гц, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).
40	(2S)-N-[(1S)-2-аміно-1-метил-2-оксоетил]-2-[[[4-бром-2-фторфеніл) карбамоїл]аміно]-4-метилпентанамід 	<sup>1</sup> H ЯМР (ацетон-d <sub>6</sub> , 300МГц) δ: 8.25 (t, J=8.8 Гц, 1H), 8.09 (br. s., NH), 7.57 (d, J=5.6 Гц, NH), 7.35 (dd, J=11.0, 2.2 Гц, 1H), 7.22-7.31 (m, 1H), 6.92 (br. s., NH), 6.54 (d, J=7.3 Гц, NH), 6.29 (br. s., NH), 4.30-4.44 (m, 2H), 1.73-1.90 (m, 1H), 1.47-1.72 (m, 2H), 1.30 (d, J=7.0 Гц, 3H), 0.95 (d, J=1.5 Гц, 3H), 0.93 (d, 3H).

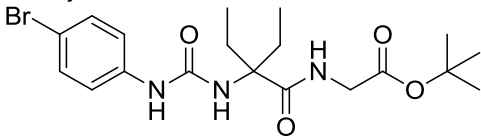
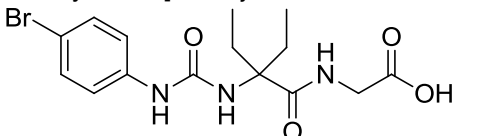
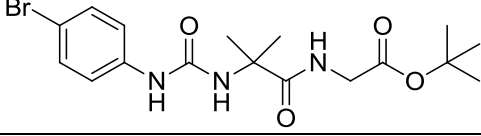
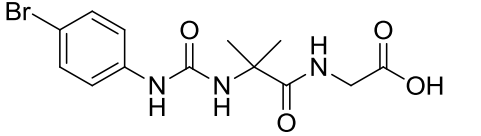
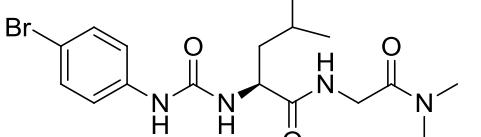
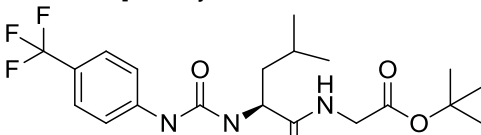
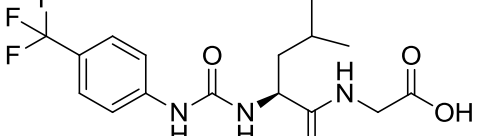
41	Трет-бутил (2S)-2-[[[(2S)-2-[[[(4-бромфеніл) карбамоїл]аміно]-4-метилпентаноїл]аміно]пропаноат		<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 300МГц) δ: 7.62 (br. s., NH), 7.21-7.29 (m, 2H), 7.08-7.16 (m, 2H), 6.90 (br. s., NH), 4.39-4.50 (m, 1H), 4.35 (t, J=7.0 Гц, 1H), 1.73-1.86 (m, 1H), 1.54-1.67 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.38 (d, 3H), 0.97 (d, J=2.9 Гц, 3H), 0.95 (d, J=2.9 Гц, 3H).
42	Трет-бутил (2S)-2-[[[(2S)-2-[[[(4-бромфеніл) карбамоїл]аміно]-4-метилпентаноїл]аміно]-3-метилбутаноат		<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 300МГц) δ: 7.45 (br. s., NH), 7.21-7.30 (m, 2H), 7.10-7.18 (m, 2H), 4.45 (t, J=7.2 Гц, 1H), 4.32 (dd, J=8.5, 5.0 Гц, 1H), 2.07-2.20 (m, 1H), 1.77 (dt, J=13.3, 6.8 Гц, 1H), 1.56-1.67 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.98 (d, J=2.3 Гц, 3H), 0.96 (d, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 3H).
43	(2S)-2-[[[(2S)-2-[[[(4-бромфеніл) карбамоїл]аміно]-4-метилпентаноїл]аміно]пропанова кислота		<sup>1</sup> H ЯМР (ацетон-d <sub>6</sub> , 300МГц) δ: 8.22 (s, NH), 7.66 (d, J=6.4 Гц, NH), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.34-7.41 (m, 2H), 6.05 (d, J=7.9 Гц, NH), 4.39-4.52 (m, 2H), 2.81 (br. s., 4H), 1.71-1.86 (m, 1H), 1.57-1.71 (m, 1H), 1.43-1.57 (m, 1H), 1.39 (d, J=7.3 Гц, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (s, 3H).
44	(2S)-2-[[[(2S)-2-[[[(4-бромфеніл) карбамоїл]аміно]-4-метилпентаноїл]аміно]-3-метилбутанова кислота		<sup>1</sup> H ЯМР (ацетон-d <sub>6</sub> , 300МГц) δ: 7.45 (br. s., NH), 7.21-7.30 (m, 2H), 7.10-7.18 (m, 2H), 4.45 (t, J=7.2 Гц, 1H), 4.32 (dd, J=8.5, 5.0 Гц, 1H), 2.07-2.20 (m, 1H), 1.77 (dt, J=13.3, 6.8 Гц, 1H), 1.56-1.67 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.98 (d, J=2.3 Гц, 3H), 0.96 (d, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 3H).
45	(2S)-N-[(1S)-2-аміно-1-метил-2-оксоетил]-2-[[[(4-бромфеніл) карбамоїл]аміно]-4-метилпентанамід		<sup>1</sup> H ЯМР (ацетон-d <sub>6</sub> , 300МГц) δ: 8.21 (s, NH), 7.56 (s, NH), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.33-7.40 (m, 2H), 6.06-6.12 (s, NH), 4.28-4.44 (m, 2H), 1.70-1.89 (m, 1H), 1.59-1.70 (m, 1H), 1.47-1.59 (m, 1H), 1.30 (d, J=7.3 Гц, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.92 (s, 3H).
46	(2S)-N-[(1S)-1-(аміно-3-метил-1-оксобутан-2-іл)-2-[[[(4-бромфеніл) карбамоїл]аміно]-4-метилпентанамід		<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 7.34-7.40 (m, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 4.34 (dd, J=9.5, 5.4 Гц, 1H), 4.21 (d, J=7.0 Гц, 1H), 2.02-2.16 (m, 1H), 1.67-1.79 (m, 1H), 1.51-1.65 (m, 1H), 0.94-1.00 (m, 9H).

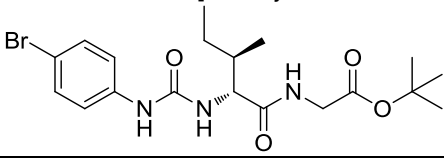
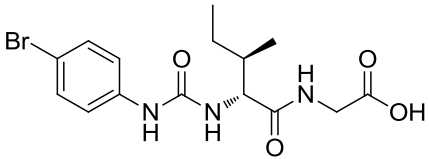
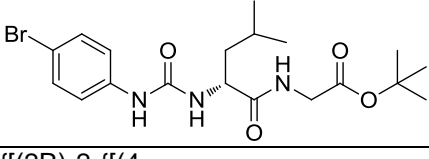
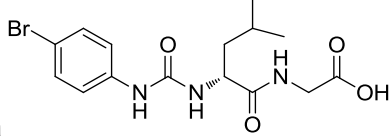
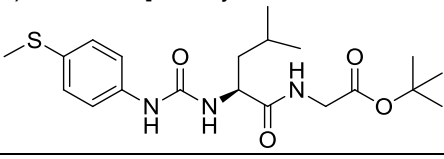
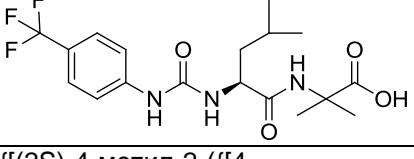
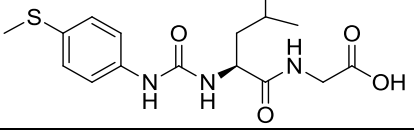
47	(2S)-2-[[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно]-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-4-метилпентанамід 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 7.93 (s, NH), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 6.28 (br. s., NH), 4.25-4.36 (m, 1H), 3.15-3.27 (m, 2H), 1.67-1.81 (m, 1H), 1.50-1.67 (m, 2H), 1.17 (s, 6H), 0.99 (d, J=4.7 Гц, 3H), 0.97 (d, 3H).
48	(2S)-2-[[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно]-N-[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]-4-метилпентанамід 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 7.33-7.41 (m, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 4.30 (dd, J=9.4, 5.6 Гц, 1H), 3.86-3.96 (m, 1H), 3.62 (t, J=5.6 Гц, 4H), 1.67-1.81 (m, 1H), 1.52-1.67 (m, 2H), 0.98 (d, J=3.8 Гц, 3H), 0.96 (d, 3H).
47	(2S)-2-[[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно]-N-(2,3-дигідроксипропіл)-4-метилпентанамід 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 7.33-7.41 (m, 2H), 7.27-7.34 (m, 2H), 4.28 (dd, J=8.9, 5.1 Гц, 1H), 3.64-3.76 (m, 1H), 3.46-3.52 (m, 2H), 3.33-3.42 (m, 1H), 3.15-3.27 (m, 1H), 1.67-1.80 (m, 1H), 1.48-1.67 (m, 2H), 0.98 (d, J=4.7 Гц, 3H), 0.96 (d, 3H).
48	(2S)-2-[[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно]-N-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]-4-метилпентанамід 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 7.33-7.40 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 4.26 (dd, J=8.2, 6.7 Гц, 1H), 3.88-3.99 (m, 1H), 3.49 (dd, J=5.4, 1.3 Гц, 2H), 1.72 (dt, J=13.3, 6.8 Гц, 1H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.14 (d, J=6.7 Гц, 3H), 0.98 (d, J=3.8 Гц, 3H), 0.96 (d, 3H).
49	Трет-бутил (2S)-2-[[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно]-4-метилпентаноїл]аміно}пропаноат 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 7.33-7.39 (m, 2H), 7.27-7.32 (m, 2H), 4.36 (dd, J=9.5, 5.4 Гц, 1H), 4.26 (dd, J=8.6, 5.4 Гц, 1H), 1.49-1.84 (m, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.36-1.43 (m, 1H), 0.99 (d, J=4.4 Гц, 3H), 0.97 (d, J=4.1 Гц, 3H), 0.90-0.96 (m, 3H).
50	Трет-бутил (2S)-[[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно]-4-метилпентаноїл]аміно}(феніл)етаноат 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 7.32-7.43 (m, 6H), 7.25-7.31 (m, 2H), 4.41 (dd, J=9.4, 5.3 Гц, 1H), 1.72-1.81 (m, 1H), 1.49-1.70 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.17-1.19 (m, 0H), 0.99 (t, J=6.7 Гц, 6H).

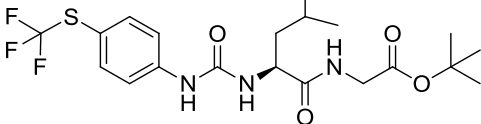
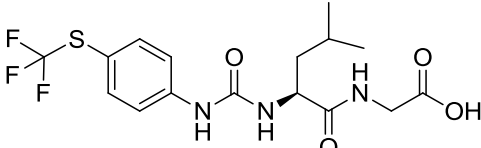
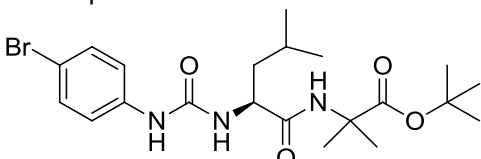
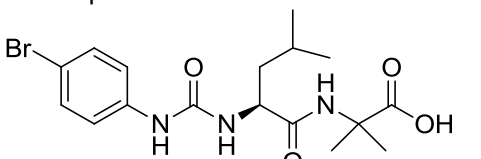
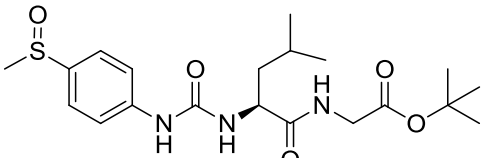
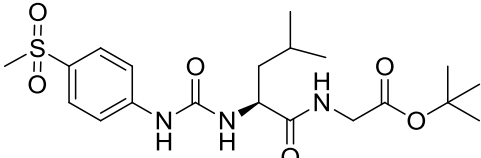
51	(2S)-2-[[[(2S)-2-[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно]-4-метилпентаноїл]аміно]пентанова кислота 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 7.33-7.40 (m, 2H), 7.25-7.33 (m, 2H), 4.32-4.44 (m, 2H), 1.35-1.90 (m, 7H), 0.99 (d, J=3.8 Гц, 3H), 0.97 (d, J=3.8 Гц, 3H), 0.91-0.96 (m, 3H).
52	(2S)-[[[(2S)-2-[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно]-4-метилпентаноїл]аміно](феніл)етанова кислота 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 7.40-7.47 (m, 2H), 7.23-7.39 (m, 7H), 4.41 (dd, J=9.4, 5.3 Гц, 1H), 1.70-1.84 (m, 1H), 1.48-1.69 (m, 2H), 0.98 (t, 6H).
53	(2S)-N-[(2S)-1-аміно-1-оксопентан-2-іл]-2-[[[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно]-4-метилпентанамід 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 7.33-7.41 (m, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 4.30 (ddd, J=16.0, 9.4, 5.1 Гц, 1H), 1.50-1.86 (m, 5H), 1.33-1.48 (m, 2H), 0.95-1.01 (m, 6H), 0.89-0.96 (m, 3H).
54	(2S)-N-[(1S)-2-аміно-2-оксо-1-фенілетил]-2-[[[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно]-4-метилпентанамід 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 7.41-7.48 (m, 2H), 7.24-7.42 (m, 7H), 4.36 (dd, J=9.7, 5.0 Гц, 1H), 1.52-1.82 (m, 3H), 0.92-1.02 (m, 6H).
55	Трет-бутил {[2-[[[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно]-2,4-диметилпентаноїл]аміно]ацетат 	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 300МГц) δ: 7.30-7.39 (m, 2H), 7.15-7.23 (m, 2H), 6.82 (br. s., 1H), 2.15-2.32 (m, 1H), 1.68-1.79 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 0.93 (d, J=6.4 Гц, 3H), 0.89 (d, J=6.2 Гц, 3H).
56	{[2-[[[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно]-2,4-диметилпентаноїл]аміно]оцтова кислота 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 7.31 (d, J=14.4 Гц, 2H), 3.92 (d, J=1.2 Гц, 2H), 2.03-2.15 (m, 1H), 1.70-1.86 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 0.95 (d, J=6.4 Гц, 3H), 0.91 (d, J=6.4 Гц, 3H).

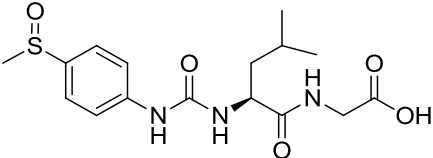
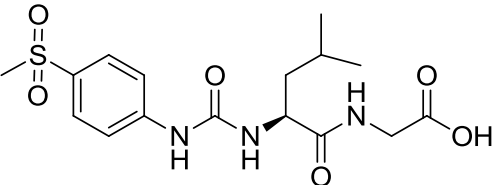
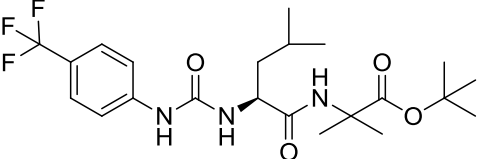
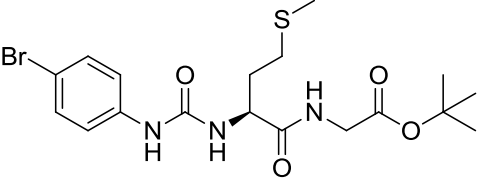
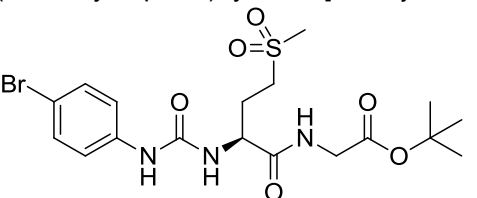
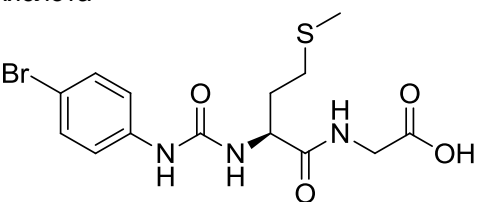


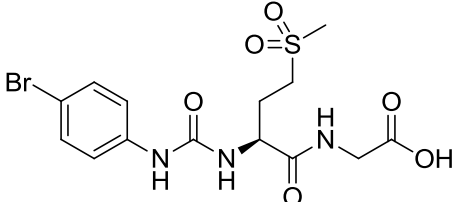
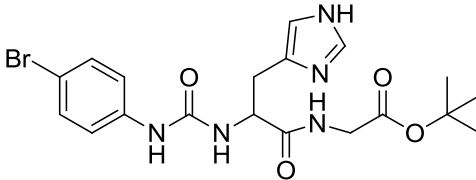
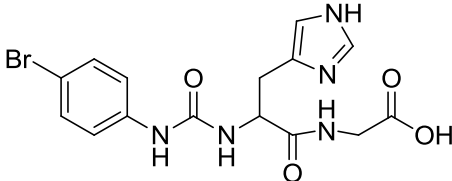
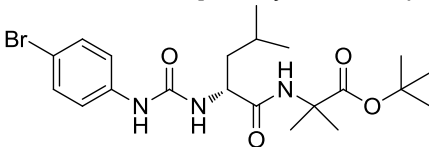
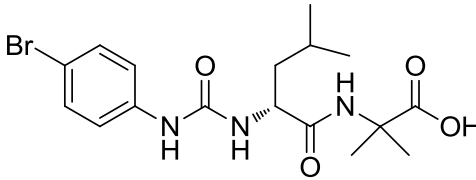
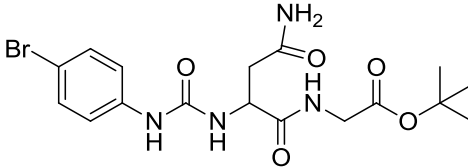
Продовження таблиці 4

57	Трет-бутил {[2-[(4-бромфеніл) карбамоїл]аміно]-2-етилбутаноїл]аміно}ацетат 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 7.247.39 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 6.50 (s, NH), 3.85 (s, 2H), 2.21-2.40 (m, 2H), 1.82 (dq, J=14.2, 7.3 Гц, 2H), 1.45 (s, 9H), 0.85 (t, J=7.3 Гц, 6H).
58	{[2-[(4-бромфеніл) карбамоїл]аміно]-2-етилбутаноїл]аміно}оцтова кислота 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 600МГц) δ: 7.35 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.26-7.30 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.23-2.34 (m, 2H), 1.78-1.89 (m, 2H), 0.85 (t, J=7.5 Гц, 6H).
59	Трет-бутил {[2-[(4-бромфеніл) карбамоїл]аміно]-2-метилпропаноїл]аміно}ацетат 	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 300МГц) δ: 7.23 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 1.52 (s, 6H), 1.45 (s, 9H).
60	{[2-[(4-бромфеніл) карбамоїл]аміно]-2-метилпропаноїл]аміно}оцтова кислота 	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 300МГц) δ: 7.23-7.40 (m, 4H), 3.81 (s, 2H), 1.51 (s, 6H).
61	(2S)-2-[[[4-бромфеніл) карбамоїл]аміно]-N-[2-(диметиламіно)-2-оксоетил]-4-метилпентанамід 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 7.34-7.39 (m, 2H), 7.28-7.33 (m, 2H), 4.36 (dd, J=10.0, 4.7 Гц, 1H), 3.97-4.13 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 1.51-1.83 (m, 3H), 0.94-1.03 (m, 6H).
62	Трет-бутил {[[(2S)-4-метил-2-[(4-(трифторметил)феніл)карбамоїл]аміно]пентаноїл]аміно}ацетат 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 7.49-7.56 (m, 4H), 4.36 (dd, J=9.7, 5.3 Гц, 1H), 3.70-3.95 (m, 2H), 1.69-1.86 (m, 1H), 1.51-1.68 (m, 2H), 1.43-1.46 (m, 9H), 0.99 (dd, J=6.4, 4.1 Гц, 6H).
63	{[(2S)-4-метил-2-[(4-(трифторметил)феніл)карбамоїл]аміно]пентаноїл]аміно}оцтова кислота 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 7.50-7.56 (m, 4H), 6.37 (d, J=7.6 Гц, NH), 4.38 (dd, J=9.7, 5.0 Гц, 1H), 3.79-4.04 (m, 2H), 1.69-1.87 (m, 1H), 1.50-1.70 (m, 2H), 0.99 (dd, J=6.4, 3.8 Гц, 6H).

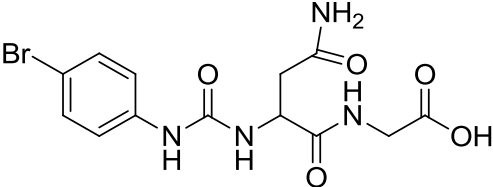
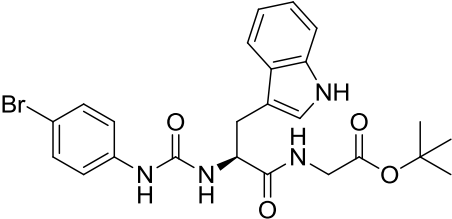
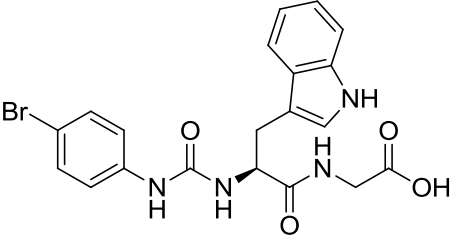
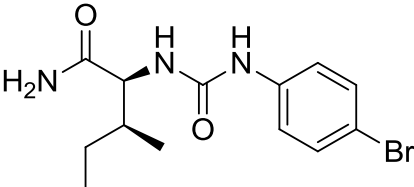
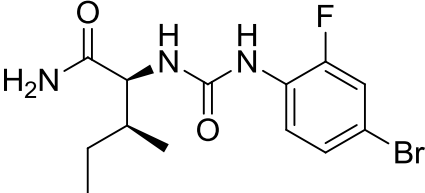
64	Трет-бутил {[ (2R, 3R)-2-[[ (4-бромфеніл)карбамоїл]аміно]-3-метилпентаноїл]аміно}ацетат 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 7.33-7.39 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 6.29 (s, NH), 4.17-4.24 (m, 0H), 3.73-3.95 (m, 2H), 1.87 (dtd, J=9.8, 6.5, 3.2 Гц, 0H), 1.61 (ddt, J=17.0, 7.4, 3.6 Гц, 0H), 1.43-1.47 (m, 9H), 1.11-1.27 (m, 0H), 0.90-1.03 (m, 6H).
65	{[(2R, 3R)-2-[[ (4-бромфеніл)карбамоїл]аміно]-3-метилпентаноїл]аміно}оцтова кислота 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 7.33-7.39 (m, 2H), 7.27-7.32 (m, 2H), 6.29 (s, NH), 4.19-4.26 (m, 1H), 3.81-4.00 (m, 2H), 1.84-1.94 (m, 1H), 1.60 (ddd, J=13.2, 7.6, 3.5 Гц, 1H), 1.13-1.30 (m, 2H), 1.13-1.30 (m, 2H), 0.96 (d, J=17.6 Гц, 3H).
66	Трет-бутил {[ (2R)-2-[[ (4-бромфеніл)карбамоїл]аміно]-4-метилпентаноїл]аміно}ацетат 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 600МГц) δ: 7.35-7.38 (m, 2H), 7.28-7.31 (m, 2H), 4.34 (dd, J=10.0, 5.0 Гц, 1H), 3.75-3.91 (m, 2H), 1.73-1.80 (m, 1H), 1.63-1.68 (m, 1H), 1.53-1.59 (m, 1H), 1.44-1.47 (m, 9H), 0.99 (d, J=6.7 Гц, 3H), 0.97 (d, J=6.7 Гц, 3H).
67	{[(2R)-2-[[ (4-бромфеніл)карбамоїл]аміно]-4-метилпентаноїл]аміно}оцтова кислота  кислота	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 600МГц) δ: 7.34-7.39 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 4.32-4.38 (m, 1H), 3.84-4.00 (m, 2H), 1.72-1.81 (m, 1H), 1.63-1.70 (m, 1H), 1.52-1.60 (m, 1H), 0.99 (d, J=6.7 Гц, 3H), 0.97 (d, J=6.7 Гц, 3H).
68	Трет-бутил {[ (2S)-4-метил-2-[[ (4-(метилсульфаніл)феніл)карбамоїл]аміно]пентаноїл]аміно}ацетат 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 7.27-7.34 (m, 2H), 7.17-7.24 (m, 2H), 6.24 (d, J=7.9 Гц, NH), 4.30-4.40 (m, 1H), 3.72-3.95 (m, 2H), 2.40-2.43 (m, 3H), 1.69-1.84 (m, 1H), 1.50-1.68 (m, 2H), 1.44-1.47 (m, 9H), 0.99 (dd, J=6.4, 4.7 Гц, 6H).
69	2-метил-2-[[ (2S)-4-метил-2-[[ (4-(трифторметил)феніл)карбамоїл]аміно]пентаноїл]аміно]пропанова кислота 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 8.27 (s, NH), 7.52 (d, J=19.9 Гц, 4H), 6.29 (d, J=8.5 Гц, NH), 4.27-4.43 (m, 1H), 1.70-1.85 (m, 1H), 1.45-1.67 (m, 8H), 0.98 (dd, J=6.4, 2.9 Гц, 6H).
70	{[(2S)-4-метил-2-[[ (4-(метилсульфаніл)феніл)карбамоїл]аміно]пентаноїл]аміно}оцтова кислота 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 7.26-7.34 (m, 2H), 7.17-7.24 (m, 2H), 4.30-4.41 (m, 1H), 3.80-4.03 (m, 2H), 2.39-2.43 (m, 3H), 1.49-1.84 (m, 3H), 0.98 (dd, J=6.4, 4.1 Гц, 6H).

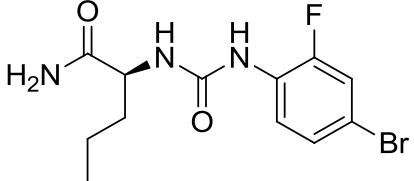
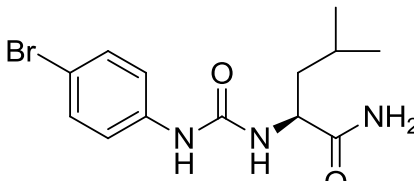
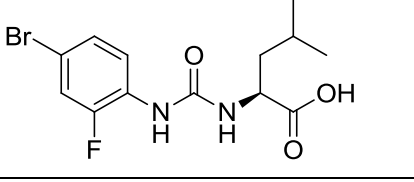
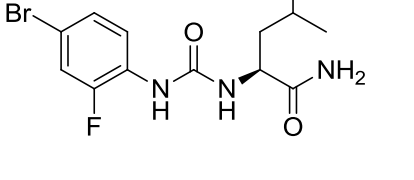
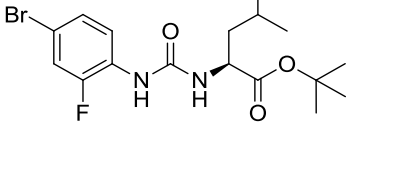
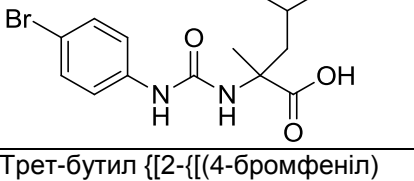
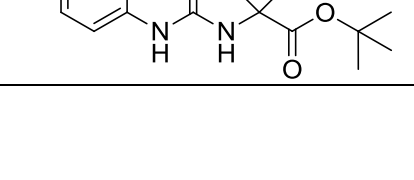
71	Трет-бутил ((2S)-4-метил-2-(((4-(трифторметил)сульфаніл)феніл)карбамоїл)аміно)пентаноїл)аміно)ацетат 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 7.52-7.57 (m, 2H), 7.47-7.52 (m, 2H), 4.32-4.40 (m, 1H), 3.72-3.95 (m, 2H), 1.69-1.84 (m, 1H), 1.50-1.68 (m, 2H), 1.42-1.47 (m, 9H), 0.99 (dd, J=6.3, 4.2 Гц, 6H).
72	((2S)-4-метил-2-(((4-(трифторметил)сульфаніл)феніл)карбамоїл)аміно)пентаноїл)аміно)оцтова кислота 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 7.47-7.57 (m, 4H), 4.37 (dd, J=9.5, 5.1 Гц, 1H), 3.83-4.02 (m, 2H), 1.70-1.83 (m, 1H), 1.51-1.68 (m, 2H), 0.99 (d, J=3.8 Гц, 3H), 0.97 (d, J=3.8 Гц, 3H).
73	Трет-бутил 2-(((2S)-2-(((4-бромфеніл)карбамоїл)аміно)-4-метилпентаноїл)аміно)-2-метилпропаноат 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 7.33-7.38 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 4.31 (dd, J=9.1, 5.6 Гц, 1H), 1.67-1.80 (m, 1H), 1.45-1.63 (m, 2H), 1.39-1.44 (m, 15H), 0.97 (dd, J=6.6, 3.1 Гц, 6H).
74	2-(((2S)-2-(((4-бромфеніл)карбамоїл)аміно)-4-метилпентаноїл)аміно)-2-метилпропанова кислота 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 8.46 (s, NH), 8.26 (s, NH), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.25-7.31 (m, 2H), 4.32 (dd, J=9.2, 5.4 Гц, 1H), 1.68-1.80 (m, 1H), 1.51-1.65 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 0.98 (d, J=3.5 Гц, 3H), 0.96 (d, J=3.5 Гц, 3H).
75	Трет-бутил (((2S)-4-метил-2-(((4-(метилсульфініл)феніл)карбамоїл)аміно)пентаноїл)аміно)ацетат 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 7.61 (s, 4H), 4.37 (dd, J=9.8, 5.1 Гц, 1H), 3.72-3.96 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.69-1.85 (m, 1H), 1.51-1.69 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 0.94-1.05 (m, 6H).
76	Трет-бутил (((2S)-4-метил-2-(((4-(метилсульфоніл)феніл)карбамоїл)аміно)пентаноїл)аміно)ацетат 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 7.77-7.86 (m, 2H), 7.57-7.67 (m, 2H), 4.37 (dd, J=9.7, 5.0 Гц, 1H), 3.71-3.96 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 1.69-1.83 (m, 1H), 1.51-1.70 (m, 2H), 1.40-1.49 (m, 9H), 0.94-1.03 (m, 6H).

77	<p>{{(2S)-4-метил-2-({[4-(метилсульфініл)феніл]карбамоїл}аміно)пентаноїл}аміно}оцтова</p>  <p>кислота</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 7.57-7.66 (m, 4H), 4.38 (dd, J=9.7, 5.0 Гц, 1H), 3.81-4.03 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.69-1.85 (m, 1H), 1.48-1.68 (m, 2H), 0.92-1.03 (m, 6H).
78	<p>{{(2S)-4-метил-2-({[4-(метилсульфоніл)феніл]карбамоїл}аміно)пентаноїл}аміно}оцтова</p>  <p>кислота</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 7.76-7.87 (m, 2H), 7.57-7.68 (m, 2H), 6.43 (d, J=8.5 Гц, NH), 4.32-4.45 (m, 1H), 3.81-4.04 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 1.71-1.83 (m, 1H), 1.49-1.70 (m, 2H), 0.98 (dd, J=6.4, 3.5 Гц, 6H).
79	<p>Трет-бутил 2-метил-2-{{(2S)-4-метил-2-({[4-(трифторметил)феніл]карбамоїл}аміно)пентаноїл}аміно}пропаноат</p> 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 7.46-7.58 (m, 2H), 4.33 (dd, J=9.2, 5.7 Гц, 1H), 1.69-1.86 (m, 1H), 1.46-1.66 (m, 2H), 1.36-1.46 (m, 15H), 0.94-1.04 (m, 6H).
80	<p>Трет-бутил {{(2S)-2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-4-(метилсульфаніл)бутаноїл}аміно}ацетат</p> 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 7.24-7.41 (m, 4H), 4.44 (dd, J=7.8, 5.4 Гц, 1H), 3.70-3.99 (m, 2H), 2.54-2.68 (m, 2H), 2.12-2.18 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.85-2.02 (m, 1H), 1.41-1.50 (m, 9H). [α] <sub>D</sub> = -21,8 (c=1,00, MeOH)
81	<p>Трет-бутил {{(2S)-2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-4-(метилсульфоніл)бутаноїл}аміно}ацетат</p> 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 7.26-7.43 (m, 4H), 4.43-4.57 (m, 1H), 3.70-4.03 (m, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.99 (s, 4H), 2.28-2.42 (m, 1H), 2.11-2.26 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).
82	<p>{{(2S)-2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-4-(метилсульфаніл)бутаноїл}аміно}оцтова</p>  <p>кислота</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 7.25-7.44 (m, 4H), 6.55 (d, J=7.3 Гц, NH), 4.53 (m, 1H), 3.79-4.10 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.26-2.42 (m, 1H), 2.20 (m, 1H).

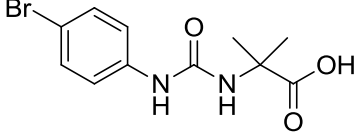
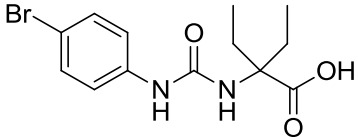
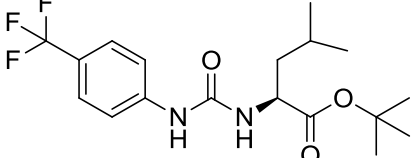
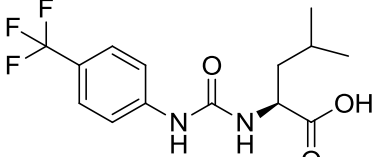
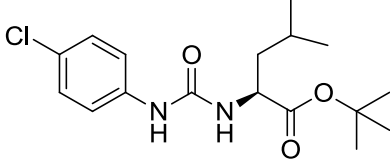
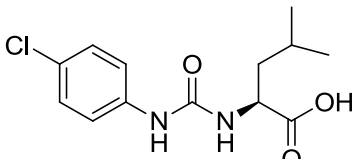
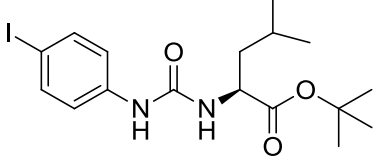
83	<p>{{(2S)-2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-4-(метилсульфоніл)бутаноїл}аміно}оцтова кислота</p> 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 7.26-7.42 (m, 4H), 6.55 (d, J=7.3 Гц, NH), 4.47-4.58 (m, 1H), 3.80-4.11 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.28-2.43 (m, 1H), 2.11-2.27 (m, 1H).
84	<p>Трет-бутил {{2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-3-(1H-імідазол-4-іл)пропаноїл}аміно}ацетат</p> 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 7.61 (s, 1H), 7.21-7.41 (m, 4H), 6.94 (s, 1H), 4.51-4.64 (m, 1H), 3.75-3.96 (m, 2H), 3.07-3.22 (m, 1H), 2.93-3.06 (m, 1H), 1.49 (s, 9H).
85	<p>{{2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-3-(1H-імідазол-4-іл)пропаноїл}аміно}оцтова кислота</p> 	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-D <sub>6</sub> , 300МГц) δ: 8.93 (NH, 1H), 8.42 (br. s., NH), 7.67 (s, 1H), 7.34 (d, J=4.1 Гц, 4H), 6.88 (s, 1H), 6.28 (d, J=7.3 Гц, NH), 4.44 (m., 1H), 3.55-3.90 (m, 2H), 2.93 (m., 2H).
86	<p>Трет-бутил 2-{{(2R)-2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-4-метилпентаноїл}аміно}-2-метилпропаноат</p> 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 7.33-7.38 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 4.31 (dd, J=9.1, 5.6 Гц, 1H), 1.67-1.80 (m, 1H), 1.45-1.63 (m, 2H), 1.39-1.44 (m, 15H), 0.97 (dd, J=6.6, 3.1 Гц, 6H).
87	<p>2-{{(2R)-2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-4-метилпентаноїл}аміно}-2-метилпропанова кислота</p> 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 8.46 (s, NH), 8.23 (s, 2NH), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 2H), 6.19 (d, J=8.2 Гц, NH), 4.31 (m 1H), 1.73 (m, 1H), 1.51-1.65 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 0.98 (d, J=3.8 Гц, 6H), 0.96 (d, J=3.5 Гц, 6H).
88	<p>Трет-бутил {{4-аміно-2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-4-оксобутаноїл}аміно}ацетат</p> 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 7.27-7.42 (m, 4H), 4.69 (t, J=6.0 Гц, 1H), 3.75-3.94 (m, 2H), 2.70-2.78 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

Продовження таблиці 4

89	4-аміно-2-[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно]-4-оксобутанова кислота 	$^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300МГц) $\delta$ : 7.26-7.44 (m, 4H), 4.62 (t, $J=5.3$ Гц, 1H), 2.70-2.94 (m, 2H).
90	Трет-бутил {[2-[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно]-3-(1H-індол-3-іл)пропанол]аміно}ацетат 	$^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300МГц) $\delta$ : 7.56-7.61 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 3H), 7.23-7.26 (m, 2H), 7.16 (s, NH), 7.08 (td, $J=7.6$ , 1.2 Гц, 1H), 6.95-7.02 (m, 1H), 6.13 (d, $J=7.3$ Гц, NH), 4.60-4.68 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.32-3.38 (m, 1H), 3.11-3.23 (m, 1H), 1.43-1.47 (m, 9H).
91	Трет-бутил {[4-аміно-2-[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно]-4-оксобутаноїл]аміно}ацетат 	$^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300МГц) $\delta$ : 7.27-7.42 (m, 4H), 4.69 (t, $J=6.0$ Гц, 1H), 3.75-3.94 (m, 2H), 2.70-2.78 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).
№ Проміжної сполуки	Назва по ІЮПАК Структура	$^1\text{H}$ ЯМР $\delta$ (ppm)
10	(2S, 3S)-2-[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно]-3-метилпентанамід 	$^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300МГц) $\delta$ : 7.33-7.41 (m, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 4.18 (d, $J=6.2$ Гц, 1H), 1.74-1.91 (m, 1H), 1.50-1.66 (m, 1H), 1.11-1.33 (m, 1H), 0.99 (d, $J=7.0$ Гц, 3H), 0.91-0.97 (m, 3H).
11	(2S, 3S)-2-[[4-бром-2-фторфеніл]карбамоїл]аміно]-3-метилпентанамід 	$^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300МГц) $\delta$ : 7.99 (t, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.31 (dd, $J=10.7$ , 2.2 Гц, 1H), 7.19-7.27 (m, 1H), 4.18 (d, $J=6.2$ Гц, 1H), 1.78-1.95 (m, 1H), 1.49-1.65 (m, 1H), 1.10-1.27 (m, 1H), 1.00 (d, $J=6.7$ Гц, 3H), 0.91-0.98 (m, 3H).

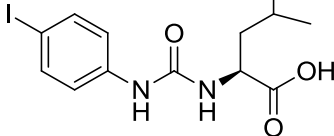
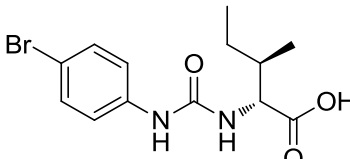
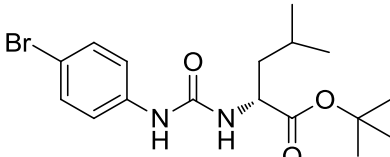
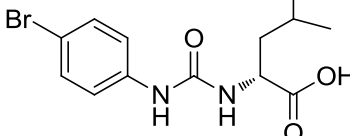
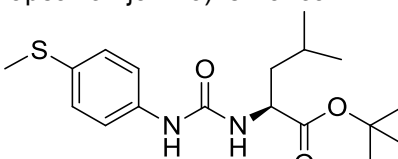
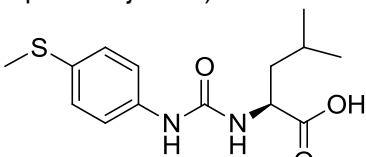
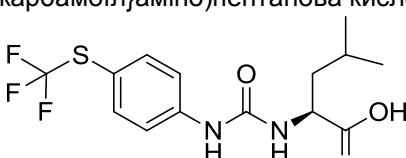
12	(2S)-2-[[4-бром-2-фторфеніл] карбамоїл]аміно}-пентанамід 	$^1\text{H}$ ЯМР (ацетон- $d_6$ , 300МГц) $\delta$ : 8.28 (t, J=8.8 Гц, 1H), 8.12 (br. s., NH), 7.33 (dd, J=11.0, 2.2 Гц, 1H), 7.26 (dt, J=8.9, 1.9 Гц, 1H), 7.07 (br. s., NH), 6.55 (d, J=7.0 Гц, NH), 6.40 (br. s., NH), 4.38 (td, J=7.8, 5.3 Гц, 1H), 1.73-1.89 (m, 1H), 1.54-1.70 (m, 1H), 1.24-1.49 (m, 2H), 0.92 (t, J=7.3 Гц, 3H).
13	(2S)-2-[[4-бромфеніл] карбамоїл]аміно}-4-метилпентанамід 	$^1\text{H}$ ЯМР (ацетон- $d_6$ , 300МГц) $\delta$ : 8.17 (s, NH), 7.41-7.50 (m, 2H), 7.33-7.40 (m, 2H), 6.03 (d, J=8.2 Гц, NH), 4.39 (ddd, J=9.4, 8.2, 5.0 Гц, 1H), 3.58 (q, J=5.6 Гц, 2H), 3.26-3.37 (m, 2H), 1.66-1.81 (m, 1H), 1.44-1.67 (m, 2H), 0.94 (d, J=1.5 Гц, 3H), 0.92 (d, J=1.4 Гц, 3H).
14	(2S)-2-[[4-бром-2-фторфеніл] карбамоїл]аміно}-4-метилпентаноат 	$^1\text{H}$ ЯМР (ацетон- $d_6$ , 300МГц) $\delta$ : 8.27 (t, J=8.9 Гц, 1H), 8.06 (br. s., NH), 7.34 (dd, J=10.8, 2.3 Гц, 1H), 7.25-7.31 (m, 1H), 6.53 (d, J=7.0 Гц, NH), 4.43-4.55 (m, 1H), 1.73-1.87 (m, 1H), 1.53-1.71 (m, 2H), 0.98 (d, J=1.5 Гц, 3H), 0.96 (d, J=1.5 Гц, 3H).
15	(2S)-2-[[4-бром-2-фторфеніл] карбамоїл]аміно}-4-метилпентанамід 	$^1\text{H}$ ЯМР (ацетон- $d_6$ , 300МГц) $\delta$ : 8.28 (t, J=8.9 Гц, 1H), 8.07 (br. s., NH), 7.33 (dd, J=10.8, 2.3 Гц, 1H), 7.23-7.30 (m, 1H), 7.10 (br. s., NH), 6.50 (d, J=8.2 Гц, NH), 6.38 (br. s., NH), 4.42 (ddd, J=9.6, 8.3, 5.0 Гц, 1H), 1.70-1.87 (m, 1H), 1.59-1.70 (m, 1H), 1.44-1.59 (m, 1H), 0.95 (d, J=1.5 Гц, 3H), 0.93 (d, 3H).
16	Трет-бутил (2S)-2-[[4-бром-2-фторфеніл] карбамоїл]аміно}-4-метилпентаноат 	$^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300МГц) $\delta$ : 7.89 (t, J=8.8 Гц, 1H), 7.14 (dd, J=10.4, 2.2 Гц, 1H), 7.06 (d, J=9.1 Гц, 1H), 6.80 (d, J=2.6 Гц, NH), 5.79 (br. s., NH), 4.45 (dd, J=8.8, 5.0 Гц, 1H), 1.69-1.85 (m, 1H), 1.57-1.69 (m, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.41-1.48 (m, 1H), 0.97 (d, J=3.5 Гц, 3H), 0.95 (d, 3H).
17	2-[[4-бромфеніл] карбамоїл]аміно}-2,4-диметилпентанова кислота 	$^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300МГц) $\delta$ : 7.31-7.39 (m, 2H), 7.22-7.30 (m, 2H), 1.80-1.92 (m, 2H), 1.71-1.82 (m, 1H), 1.56-1.67 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 0.98 (d, J=1.2 Гц, 3H), 0.95 (d, J=1.2 Гц, 3H).
18	Трет-бутил {[2-[[4-бромфеніл] карбамоїл]аміно}-2-метилпропаноат 	$^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300МГц) $\delta$ : 9.29 (br. s., NH), 8.58-8.75 (m, 4H), 7.33 (br. s., NH), 2.65-2.75 (m, 9H).

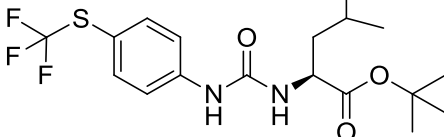
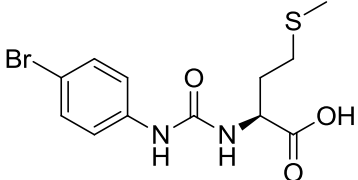
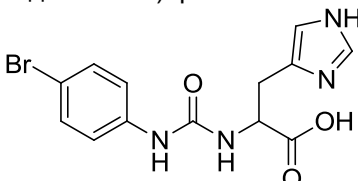
Продовження таблиці 4

19	2-[[4-бромфеніл] карбамоїл]аміно}-2-метилпропанова кислота 	$^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300МГц) $\delta$ : 7.32-7.37 (m, 2H), 7.24-7.29 (m, 2H), 1.52 (s, 6H).
20	2-[[4-бромфеніл] карбамоїл]аміно}-2-етилбутанова кислота 	$^1\text{H}$ ЯМР (ацетон- $d_6$ , 300МГц) $\delta$ : 8.76 (br. s., 1H), 7.44-7.52 (m, 2H), 7.31-7.40 (m, 2H), 6.30 (br. s., 1H), 2.29-2.48 (m, 2H), 1.75-1.92 (m, 2H), 0.76-0.86 (m, 6H).
21	Трет-бутил (2S)-4-метил-2-([4-(трифторметил)феніл]карбамоїл)аміно)пентаноат 	$^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300МГц) $\delta$ : 7.50 (s, 4H), 4.27 (dd, $J=9.1$ , 5.6 Гц, 1H), 1.68-1.86 (m, 1H), 1.52-1.66 (m, 2H), 1.45-1.50 (s, 9H), 0.95 (t, $J=6.9$ Гц, 6H).
22	(2S)-4-метил-2-([4-(трифторметил)феніл]карбамоїл)аміно)пентанова кислота 	$^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300МГц) $\delta$ : 7.49-7.57 (m, 4H), 4.38 (dd, $J=9.4$ , 5.0 Гц, 1H), 1.69-1.87 (m, 1H), 1.51-1.69 (m, 2H), 0.92-1.01 (m, 6H).
23	Трет-бутил (2S)-2-([4-хлорфеніл] карбамоїл)аміно)4-метилпентаноат 	$^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300МГц) $\delta$ : 7.30-7.39 (m, 2H), 7.17-7.28 (m, 1H), 4.25 (dd, $J=8.9$ , 5.7 Гц, 1H), 1.74 (dd, $J=13.6$ , 7.5 Гц, 1H), 1.51-1.67 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.97 (t, $J=6.9$ Гц, 6H).
24	(2S)-2-([4-хлорфеніл] карбамоїл)аміно)4-метилпентанова кислота 	$^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300МГц) $\delta$ : 7.29-7.38 (m, 2H), 7.17-7.27 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=9.4$ , 5.0 Гц, 1H), 1.73 (dd, $J=18.3$ , 5.7 Гц, 1H), 1.51-1.68 (m, 2H), 0.98 (dd, $J=6.4$ , 3.5 Гц, 6H).
25	Трет-бутил (2S)-2-([4-йодфеніл] карбамоїл)аміно)4-метилпентаноат 	$^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300МГц) $\delta$ : 7.50-7.59 (m, 2H), 7.12-7.23 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.49-1.63 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.91-1.03 (m, 6H).



Продовження таблиці 4

26	(2S)-2-((4-йодфеніл) карбамоїл)аміно)4-метилпентанова кислота 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 7.50-7.58 (m, 2H), 7.13-7.21 (m, 2H), 4.35 (dd, J=9.4, 5.0 Гц, 1H), 1.50-1.86 (m, 2H), 1.01 (m, 6H).
27	(2R, 3R)-2-((4-бромфеніл) карбамоїл)аміно)3-метилпентанова кислота 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 7.35-7.39 (m, 2H), 7.28-7.32 (m, 2H), 4.32 (d, J=4.7 Гц, 1H), 1.92 (dq, J=6.8, 4.6 Гц, 1H), 1.46-1.60 (m, 1H), 1.16-1.33 (m, 1H), 0.93-1.02 (m, 6H).
28	Трет-бутил (2R)-2-((4-бромфеніл) карбамоїл)аміно)4-метилпентаноат 	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 300МГц) δ: 7.33 (d, J=8.5 Гц, 2H), 7.17 (s, 2H), 4.43 (dd, J=9.1, 5.3 Гц, 1H), 1.68-1.79 (m, 1H), 1.56-1.67 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.44 (s, 1H), 0.97 (d, J=4.1 Гц, 3H), 0.95 (d, J=4.4 Гц, 3H).
29	(2R)-2-((4-бромфеніл) карбамоїл)аміно)4-метилпентанова кислота 	<sup>1</sup> H ЯМР (ацетон-D <sub>6</sub> , 300МГц) δ: 8.17 (s, NH), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.33-7.41 (m, 2H), 6.04 (d, J=7.9 Гц, NH), 4.42-4.52 (m, 1H), 1.71-1.87 (m, 1H), 1.52-1.69 (m, 2H), 0.97 (d, J=2.1 Гц, 3H), 0.95 (d, J=2.3 Гц, 3H).
30	Трет-бутил (2S)-4-метил-2-((4-(метилтіо)феніл) карбамоїл)аміно)пентаноат 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 7.27-7.32 (m, 2H), 7.18-7.23 (m, 2H), 4.22-4.29 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.70-1.79 (m, 1H), 1.51-1.61 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.97 (t, J=6.7 Гц, 6H).
31	(2S)-4-метил-2-((4-(метилтіо)феніл) карбамоїл)аміно)пентанова кислота 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 7.25-7.31 (m, 2H), 7.14-7.20 (m, 2H), 4.37 (dd, J=9.2, 5.1 Гц, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.68-1.83 (m, 1H), 1.51-1.67 (m, 2H), 0.96 (dd, J=6.2, 2.3 Гц, 6H).
32	(2S)-4-метил-2-((4-(трифторметил)тіо)феніл) карбамоїл)аміно)пентанова кислота 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 7.52-7.58 (m, 2H), 7.47-7.52 (m, 2H), 4.37 (dd, J=9.4, 5.0 Гц, 1H), 1.70-1.82 (m, 1H), 1.53-1.69 (m, 2H), 0.99 (d, J=3.2 Гц, 3H), 0.97 (d, J=3.2 Гц, 3H).

33	Трет-бутил (2S)-4-метил-2-(((4- [(трифторметил)тіо]феніл) карбамоїл)аміно)пентаноат 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 7.53-7.57 (m, 2H), 7.47-7.51 (m, 2H), 4.26 (dd, J=8.9, 5.7 Гц, 1H), 1.74 (td, J=13.6, 6.7 Гц, 1H), 1.51-1.65 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.97 (t, J=6.7 Гц, 6H).
34	(2S)-2-(((4-бромфеніл) карбамоїл)аміно)4- (метилтіо)бутанова кислота 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 7.23-7.41 (m, 4H), 4.31-4.42 (m, 1H), 2.56 (d, J=15.5 Гц, 2H), 2.12-2.23 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.98 (dt, J=14.0, 7.2 Гц, 1H).
35	2-(((4-бромфеніл) карбамоїл)аміно)3-(1H- імідазол-4-іл)пропанова кислота 	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 300МГц) δ: 8.76 (s, 1H), 7.23-7.40 (m, 6H), 4.65 (m, 1H), 3.03-3.27 (m, 2H).

## Біологічні дані

Біологічна активність сполук Формули II представлена нижче в Таблиці 5. Клітини CHO-Gα16, що стійко експресують FPRL1, вирощували в середовищі (F12, 10 % FBS, 1 % PSA, 400 мкг/мл генетицина й 50 мкг/мл гідроміцину), а клітини HEK-Gq15, що стійко експресують FPR1, вирощували в середовищі (DMEM з високим вмістом глюкози, 10 % FBS, 1 % PSA, 400 мкг/мл генетицина й 50 мкг/мл гідроміцину). Загалом, за день до експерименту 18000 клітин/лунку поміщали в 384-лунковий планшет з прозорим дном, покритий полі-d-лізином. На наступний день виконували скринінговий аналіз кальцієвої активності, викликаної досліджуваними сполуками, на FLIPR<sup>Tetra</sup>. Планшети з ліками приготували в 384-лункових мікропланшетах за допомогою автоматизованих систем для роботи з рідинами EP3 й MultiPROBE. Сполуки досліджували в діапазоні концентрацій від 0,61 до 10000 нМ. Результати виражені в EC<sub>50</sub> (нМ) й значеннях ефективності.

Таблиця 5

Назва сполуки по ІЮПАК	FPRL-1 Ga16-CHO EC <sub>50</sub> (нМ) (відн. еф.)
{{2-[[{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно]-3-(1H-імідазол-4-іл)пропанойл]аміно}оцтова кислота	10,0 (0,95)
Трет-бутил {{2-[[{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно]-3-(1H-імідазол-4-іл)пропанойл]аміно}ацетат	263 (0,95)
{{(2S)-2-[[{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно]-4-(метилсульфоніл)бутанойл]аміно}оцтова кислота	247 (1,01)
Трет-бутил {{(2S)-2-[[{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно]-4-(метилсульфоніл)бутанойл]аміно}ацетат	1238 (0,97)
{{(2S)-2-[[{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно]-4-(метилсульфаніл)бутанойл]аміно}оцтова кислота	7 (1,03)
Трет-бутил {{(2S)-2-[[{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно]-4-(метилсульфаніл)бутанойл]аміно}ацетат	127 (0,98)

2-метил-2-((2S)-4-метил-2-((4-(трифторметил)феніл)карбамоїл)аміно)пентаноїл)аміно)пропанова кислота	2,3 (0,92)
Трет-бутил 2-метил-2-((2S)-4-метил-2-((4-(трифторметил)феніл)карбамоїл)аміно)пентаноїл)аміно)пропаноат	1016 (1,07)
((2S)-4-метил-2-((4-(метилсульфоніл)феніл)карбамоїл)аміно)пентаноїл)аміно)оцтова кислота	459 (1,12)
Трет-бутил ((2S)-4-метил-2-((4-(метилсульфоніл)феніл)карбамоїл)аміно)пентаноїл)аміно)ацетат	1083 (0,90)
((2S)-4-метил-2-((4-(метилсульфініл)феніл)карбамоїл)аміно)пентаноїл)аміно)оцтова кислота	358 (1,21)
Трет-бутил ((2S)-4-метил-2-((4-(метилсульфініл)феніл)карбамоїл)аміно)пентаноїл)аміно)ацетат	668 (0,97)
2-((2S)-2-((4-бромфеніл)карбамоїл)аміно)-4-метилпентаноїл)аміно)-2-метилпропанова кислота	1 (0,96)
Трет-бутил 2-((2S)-2-((4-бромфеніл)карбамоїл)аміно)-4-метилпентаноїл)аміно)-2-метилпропаноат	133 (1,16)
((2S)-4-метил-2-((4-(трифторметил)сульфаніл)феніл)карбамоїл)аміно)пентаноїл)аміно)оцтова кислота	560 (1,07)
Трет-бутил ((2S)-4-метил-2-((4-(трифторметил)сульфаніл)феніл)карбамоїл)аміно)пентаноїл)аміно)ацетат	3103 (0,78)
((2S)-4-метил-2-((4-(метилсульфаніл)феніл)карбамоїл)аміно)пентаноїл)аміно)оцтова кислота	2,95 (1,05)
Трет-бутил ((2S)-4-метил-2-((4-(метилсульфаніл)феніл)карбамоїл)аміно)пентаноїл)аміно)ацетат	116 (0,98)
((2R)-2-((4-бромфеніл)карбамоїл)аміно)-4-метилпентаноїл)аміно)оцтова кислота	1229 (0,97)
Трет-бутил ((2R)-2-((4-бромфеніл)карбамоїл)аміно)-4-метилпентаноїл)аміно)ацетат	3657 (0,92)
((2R, 3R)-2-((4-бромфеніл)карбамоїл)аміно)-3-метилпентаноїл)аміно)оцтова кислота	19315 (0,45)
Трет-бутил ((2R, 3R)-2-((4-бромфеніл)карбамоїл)аміно)-3-метилпентаноїл)аміно)ацетат	3974 (0,44)
((2S)-4-метил-2-((4-(трифторметил)феніл)карбамоїл)аміно)пентаноїл)аміно)оцтова кислота	1,8 (0,99)
Трет-бутил ((2S)-4-метил-2-((4-(трифторметил)феніл)карбамоїл)аміно)пентаноїл)аміно)ацетат	309 (0,81)
((2R)-2-((4-бром-2-фторфеніл)карбамоїл)аміно)-4-метилпентаноїл)аміно)оцтова кислота	1489 (0,87)
(2S)-2-((4-бромфеніл)карбамоїл)аміно)-N-[2-(диметиламіно)-2-оксоетил]-4-метилпентанамід	1,4 (0,90)
[(2-((4-бромфеніл)карбамоїл)аміно)-2-метилпропаноїл)аміно]оцтова кислота	480 (0,99)
Трет-бутил [(2-((4-бромфеніл)карбамоїл)аміно)-2-метилпропаноїл)аміно]ацетат	114 (1,02)
[(2-((4-бромфеніл)карбамоїл)аміно)-2-етилбутаноїл)аміно]оцтова кислота	19 (1,04)
Трет-бутил [(2-((4-бромфеніл)карбамоїл)аміно)-2-етилбутаноїл)аміно]ацетат	31 (1,03)
[(2-((4-бромфеніл)карбамоїл)аміно)-2,4-диметилпентаноїл)аміно]оцтова кислота	22 (0,98)
Трет-бутил [(2-((4-бромфеніл)карбамоїл)аміно)-2,4-диметилпентаноїл)аміно]ацетат	58 (0,98)
(2S)-N-[(1S)-2-аміно-2-оксо-1-фенілетил]-2-((4-бромфеніл)карбамоїл)аміно)-4-метилпентанамід	84 (0,99)
(2S)-((2S)-2-((4-бромфеніл)карбамоїл)аміно)-4-метилпентаноїл)аміно)(феніл)етанова кислота	9,1 (1,08)

Продовження таблиці 5

Трет-бутил (2S)-{[(2S)-2-{(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно}-4-метилпентаноїл]аміно}(феніл)етаноат	122 (1,02)
(2S)-N-[(2S)-1-аміно-1-оксопентан-2-іл]-2-{[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно}-4-метилпентанамід	6,4 (1,03)
(2S)-2-{[(2S)-2-{(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно}-4-метилпентаноїл]аміно}пентанова кислота	1,0 (0,89)
Трет-бутил (2S)-2-{[(2S)-2-{(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно}-4-метилпентаноїл]аміно}пентаноат	13 (1,06)
(2S)-2-{[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно}-N-[(2R)-1-гідроксипропан-2-іл]-4-метилпентанамід	3,0 (1,00)
(2S)-2-{[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно}-N-(2,3-дигідроксипропіл)-4-метилпентанамід	5,1 (0,98)
(2S)-2-{[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно}-N-(1,3-дигідроксипропан-2-іл)-4-метилпентанамід	7,4 (0,96)
(2S)-2-{[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно}-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-4-метилпентанамід	2,1 (1,01)
(2S)-N-[(2S)-1-аміно-3-метил-1-оксобутан-2-іл]-2-{[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно}-4-метилпентанамід	1,3 (1,03)
(2S)-2-{[(2S)-2-{[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно}-4-метилпентаноїл]аміно}-3-метилбутанова кислота	1,83 (1,13)
Трет-бутил (2S)-2-{[(2S)-2-{[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно}-4-метилпентаноїл]аміно}-3-метилбутаноат	68 (0,98)
(2S)-N-[(2S)-1-аміно-1-оксопропан-2-іл]-2-{[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно}-4-метилпентанамід	24 (0,96)
(2S)-2-{[(2S)-2-{[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно}-4-метилпентаноїл]аміно}пропанова кислота	11 (1,05)
Трет-бутил (2S)-2-{[(2S)-2-{[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно}-4-метилпентаноїл]аміно}пропаноат	147 (0,96)
(2S)-N-[(2S)-1-аміно-1-оксопропан-2-іл]-2-{[(4-бром-2-фторфеніл)карбамоїл]аміно}-4-метилпентанамід	31 (1,05)
(2S)-2-{[(2S)-2-{[(4-бром-2-фторфеніл)карбамоїл]аміно}-4-метилпентаноїл]аміно}пропанова кислота	12 (0,95)
Трет-бутил (2S)-2-{[(2S)-2-{[(4-бром-2-фторфеніл)карбамоїл]аміно}-4-метилпентаноїл]аміно}пропаноат	174 (1,00)
(2S)-2-{[(4-бром-2-фторфеніл)карбамоїл]аміно}-N-(2-гідроксиетил)-4-метилпентанамід	77 (1,05)
(2S)-2-{[(4-бром-2-фторфеніл)карбамоїл]аміно}-4-метил-N-(2-оксопропіл)пентанамід	20 (0,99)
(2S)-N-(2-аміно-2-оксоетил)-2-{[(4-бром-2-фторфеніл)карбамоїл]аміно}-4-метилпентанамід	4,5 (0,95)
{[(2S)-2-{[(4-бром-2-фторфеніл)карбамоїл]аміно}-4-метилпентаноїл]аміно}оцтова кислота	3,6 (1,10)
Трет-бутил {[(2S)-2-{[(4-бром-2-фторфеніл)карбамоїл]аміно}-4-метилпентаноїл]аміно}ацетат	134 (1,19)
(2S)-N-(2-аміно-2-оксоетил)-2-{[(4-бром-2-фторфеніл)карбамоїл]аміно}пентанамід	5,2 (0,98)
(2S)-N-(2-аміно-2-оксоетил)-2-{[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно}пентанамід	2,5 (0,97)
(2S)-2-{[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно}-4-метил-N-(2-оксопропіл)пентанамід	4,7 (0,82)
(2S)-N-(2-аміно-2-оксоетил)-2-{[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно}-4-метилпентанамід	1,05 (1,08)
{[(2S)-2-{[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно}-4-метилпентаноїл]аміно}оцтова кислота	0,88 (0,91)
(2S)-2-{[(4-бромфеніл)карбамоїл]аміно}-N-(2-гідроксиетил)-4-метилпентанамід	11 (0,92)

Продовження таблиці 5

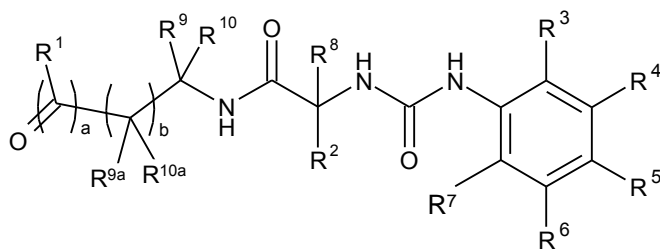
Трет-бутил {[ (2S)-2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-4-метилпентаноїл}аміно}ацетат	140 (0,85)
{[(2S)-2-{{(4-бром-2-фторфеніл)карбамоїл}аміно}пентаноїл}аміно}оцтова кислота	4,8 (0,92)
Трет-бутил {[ (2S)-2-{{(4-бром-2-фторфеніл)карбамоїл}аміно}пентаноїл}аміно}ацетат	83 (0,95)
(2S)-2-{{(4-бром-2-фторфеніл)карбамоїл}аміно}-N-(2-оксопропіл)пентанамід	92 (0,92)
(2S)-2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-N-(2-оксопропіл)пентанамід	35 (1,05)
Пропан-2-іл {[ (2S)-2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}пентаноїл}аміно}ацетат	14 (1,04)
Етил {[ (2S)-2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}пентаноїл}аміно}ацетат	57 (1,18)
Метил {[ (2S)-2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}пентаноїл}аміно}ацетат	17 (0,88)
(2S)-2-{{(4-бром-2-фторфеніл)карбамоїл}аміно}-N-(2-гідроксиетил)пентанамід	105 (0,87)
(2S)-2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-N-(2-гідроксиетил)пентанамід	38 (0,92)
(2S)-2-{{(4-бром-2-фторфеніл)карбамоїл}аміно}-N-(2-гідроксиетил)-3-фенілпропанамід	16 (0,98)
{[(2S)-2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}пентаноїл}аміно}оцтова кислота	3,2 (0,91)
Трет-бутил {[ (2S)-2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}пентаноїл}аміно}ацетат	31 (0,95)
(2S)-2-{{(4-бром-2-фторфеніл)карбамоїл}аміно}-N-(2-оксопропіл)-3-фенілпропанамід	12 (0,94)
(2S)-2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-N-(2-оксопропіл)-3-фенілпропанамід	29 (0,96)
(2S, 3S)-2-{{(4-бром-2-фторфеніл)карбамоїл}аміно}-N-(2-гідроксиетил)-3-метилпентанамід	62 (1,00)
(2S, 3S)-2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-N-(2-гідроксиетил)-3-метилпентанамід	24 (1,00)
(2S, 3S)-2-{{(4-бром-2-фторфеніл)карбамоїл}аміно}-3-метил-N-(2-оксопропіл)пентанамід	36 (1,01)
(2S, 3S)-2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-3-метил-N-(2-оксопропіл)пентанамід	10 (0,97)
(2S, 3S)-N-(2-аміно-2-оксоетил)-2-{{(4-бром-2-фторфеніл)карбамоїл}аміно}-3-метилпентанамід	10 (1,00)
(2S, 3S)-N-(2-аміно-2-оксоетил)-2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-3-метилпентанамід	4,6 (0,81)
{[(2S, 3S)-2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-3-метилпентаноїл}аміно}оцтова кислота	2,7 (1,00)
Трет-бутил {[ (2S, 3S)-2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-3-метилпентаноїл}аміно}ацетат	280 (0,85)
{[(2S, 3S)-2-{{(4-бром-2-фторфеніл)карбамоїл}аміно}-3-метилпентаноїл}аміно}оцтова кислота	5,5 (0,95)
Трет-бутил {[ (2S, 3S)-2-{{(4-бром-2-фторфеніл)карбамоїл}аміно}-3-метилпентаноїл}аміно}ацетат	757 (0,86)
(2S)-2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-N-(2-гідроксиетил)-3-фенілпропанамід	6 (0,92)
3-{{(2S)-2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-3-фенілпропаноїл}аміно}пропанова кислота	18 (0,98)
Трет-бутил 3-{{(2S)-2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-3-фенілпропаноїл}аміно}пропаноат	255 (1,00)

Продовження таблиці 5

{{(2S)-2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-3-фенілпропаноїл}аміно}оцтова кислота	7,7 (0,99)
Трет-бутил {{(2S)-2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-3-фенілпропаноїл}аміно}ацетат	118 (0,91)
Трет-бутил 2-{{(2R)-2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-4-метилпентаноїл}аміно}-2-метилпропаноат	2725 (0,74)
2-{{(2R)-2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-4-метилпентаноїл}аміно}-2-метилпропанова кислота	490 (0,74)
{{2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-3-(1H-індол-3-іл)пропаноїл}аміно}оцтова кислота	0,73 (0,97)
Трет-бутил {{2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-3-(1H-індол-3-іл)пропаноїл}аміно}ацетат	305 (1,03)
{{(4-аміно-2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-4-оксобутаноїл}аміно}оцтова кислота	2938 (0,81)
Трет-бутил {{(4-аміно-2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-4-оксобутаноїл}аміно}ацетат	2306 (0,90)

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Сполука Формули II або її фармацевтично прийнятні солі:



, Формула II

де:

а дорівнює 1, і b дорівнює 0; або

10 а дорівнює 1, і b дорівнює 1;

R<sup>1</sup> є OH;

R<sup>2</sup> є C<sub>1-8</sub>алкілом або необов'язково заміщеним C<sub>6-10</sub>арилом, амідною групою або гетероциклом, де гетероцикл є 3-10-членним ароматичним кільцем, яке містить щонайменше один гетероатом, що вибраний з азоту, причому одна метиленова група в алкілі може бути заміщена сіркою або

15 сульфонілом;

R<sup>3</sup> є воднем або галогеном;R<sup>4</sup> є воднем;R<sup>5</sup> є галогеном, -CF<sub>3</sub> або -S(O)<sub>n</sub>R<sup>14</sup>;

n дорівнює 0, 1 або 2;

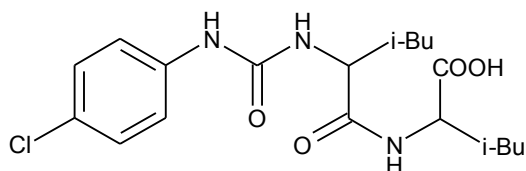
20 R<sup>6</sup> є воднем;R<sup>7</sup> є воднем або галогеном;R<sup>8</sup> є воднем, C<sub>1-8</sub>алкілом;R<sup>9</sup> є воднем, C<sub>1-8</sub>алкілом, що необов'язково заміщений гідроксильною групою або C<sub>6-10</sub>арилом;R<sup>10</sup> є воднем, C<sub>1-8</sub>алкілом, що необов'язково заміщений гідроксильною групою або C<sub>6-10</sub>арилом;25 R<sup>9a</sup> є воднем або C<sub>1-8</sub>алкілом, що необов'язково заміщений гідроксильною групою;R<sup>10a</sup> є воднем або C<sub>1-8</sub>алкілом, що необов'язково заміщений гідроксильною групою;R<sup>14</sup> є CF<sub>3</sub> або C<sub>1-8</sub>алкілом;

за умови, що:

якщо a=1 і b=0, то:

30 R<sup>9</sup> не є необов'язково заміщеним бензилом; і

сполука Формули II не є сполукою структури:



2. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що а дорівнює 1, і b дорівнює 0.
3. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що а дорівнює 1, і b дорівнює 0; і  $R^5$  є  $-S(O)_nR^{14}$ .
4. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що а дорівнює 1, і b дорівнює 0; і  $R^5$  є  $-CF_3$ .
- 5 5. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що а дорівнює 1, і b дорівнює 0; і  $R^5$  є галогеном.
6. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що а дорівнює 1, і b дорівнює 0;  
 $R^{10}$  є воднем або  $C_{1-8}$ алкілом, що необов'язково заміщений гідроксильною групою; і  
 $R^{14}$  є  $C_{1-8}$ алкілом.
7. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що а дорівнює 1, і b дорівнює 0;
- 10  $R^7$  є воднем;  
 $R^{10}$  є воднем або  $C_{1-8}$ алкілом, що необов'язково заміщений гідроксильною групою; і  
 $R^{14}$  є  $C_{1-8}$ алкілом.
8. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що а дорівнює 1, і b дорівнює 0;  
 $R^5$  є галогеном;
- 15  $R^7$  є воднем; і  
 $R^{10}$  є воднем або  $C_{1-8}$ алкілом, що необов'язково заміщений гідроксильною групою.
9. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що а дорівнює 1, і b дорівнює 1.
10. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що а дорівнює 1, й b дорівнює 1;  
 $R^8$  є воднем;
- 20  $R^9$  є воднем або  $C_{1-8}$ алкілом, що необов'язково заміщений гідроксильною групою;  
 $R^{10}$  є воднем або  $C_{1-8}$ алкілом, що необов'язково заміщений гідроксильною групою; і  
 $R^{14}$  є  $C_{1-8}$ алкілом.
11. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що а дорівнює 1, й b дорівнює 1;  
 $R^3$  є воднем;
- 25  $R^5$  є галогеном;  
 $R^7$  є воднем;  
 $R^8$  є воднем;  
 $R^9$  є воднем;  
 $R^{10}$  є воднем;
- 30  $R^{9a}$  є воднем; і  
 $R^{10a}$  є воднем.
12. Сполука за п. 1, яка вибрана з:  
 {2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-3-(1H-індол-3-іл)пропаноїл}аміно}оцтової кислоти;  
 2-{{(2R)-2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-4-метилпентаноїл}аміно}-2-метилпропаноїл  
 35 кислоти;  
 {2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-3-(1H-імідазол-4-іл)пропаноїл}аміно}оцтової кислоти;  
 {{(2S)-2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-4-(метилсульфоніл)бутаноїл}аміно}оцтової кислоти;  
 {{(2S)-2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-4-(метилсульфаніл)бутаноїл}аміно}оцтової кислоти;  
 2-метил-2-{{(2S)-4-метил-2-{{(4-  
 40 (трифторметил)феніл}карбамоїл}аміно)пентаноїл}аміно}пропаноїл}аміно}оцтової кислоти;  
 {{(2S)-4-метил-2-{{(4-(метилсульфоніл)феніл)карбамоїл}аміно)пентаноїл}аміно}оцтової кислоти;  
 {{(2S)-4-метил-2-{{(4-(метилсульфініл)феніл)карбамоїл}аміно)пентаноїл}аміно}оцтової кислоти;  
 2-{{(2S)-2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-4-метилпентаноїл}аміно}-2-метилпропаноїл  
 кислоти;  
 45 {{(2S)-4-метил-2-{{(4-((трифторметил)сульфаніл)феніл)карбамоїл}аміно)пентаноїл}аміно}оцтової  
 кислоти;  
 {{(2S)-4-метил-2-{{(4-(метилсульфаніл)феніл)карбамоїл}аміно)пентаноїл}аміно}оцтової кислоти;  
 {{(2R)-2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-4-метилпентаноїл}аміно}оцтової кислоти;  
 {{(2R,3R)-2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-3-метилпентаноїл}аміно}оцтової кислоти;  
 50 {{(2S)-4-метил-2-{{(4-(трифторметил)феніл)карбамоїл}аміно)пентаноїл}аміно}оцтової кислоти;  
 {{(2R)-2-{{(4-бром-2-фторфеніл)карбамоїл}аміно}-4-метилпентаноїл}аміно}оцтової кислоти;  
 {2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-2-метилпропаноїл}аміно}оцтової кислоти;  
 {2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-2-етилбутаноїл}аміно}оцтової кислоти;  
 {2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-2,4-диметилпентаноїл}аміно}оцтової кислоти;  
 55 (2S)-{{(2S)-2-{{(4-бромфеніл)карбамоїл}аміно}-4-метилпентаноїл}аміно}(феніл)етаноїл}аміно}оцтової кислоти;

- (2S)-2-[[[(2S)-2-[[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно]-4-метилпентаноїл]аміно]пентанової кислоти;  
 (2S)-2-[[[(2S)-2-[[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно]-4-метилпентаноїл]аміно]-3-метилбутанової  
 кислоти;  
 (2S)-2-[[[(2S)-2-[[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно]-4-метилпентаноїл]аміно]пропанової кислоти;  
 5 (2S)-2-[[[(2S)-2-[[[4-бром-2-фторфеніл]карбамоїл]аміно]-4-метилпентаноїл]аміно]пропанової  
 кислоти;  
 {[[(2S)-2-[[[4-бром-2-фторфеніл]карбамоїл]аміно]-4-метилпентаноїл]аміно]оцтової кислоти;  
 {[[(2S)-2-[[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно]-4-метилпентаноїл]аміно]оцтової кислоти;  
 {[[(2S)-2-[[[4-бром-2-фторфеніл]карбамоїл]аміно]пентаноїл]аміно]оцтової кислоти;  
 10 {[[(2S)-2-[[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно]пентаноїл]аміно]оцтової кислоти;  
 {[[(2S,3S)-2-[[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно]-3-метилпентаноїл]аміно]оцтової кислоти;  
 {[[(2S,3S)-2-[[[4-бром-2-фторфеніл]карбамоїл]аміно]-3-метилпентаноїл]аміно]оцтової кислоти;  
 3-[[[(2S)-2-[[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно]-3-фенілпропаноїл]аміно]пропанової кислоти або  
 {[[(2S)-2-[[[4-бромфеніл]карбамоїл]аміно]-3-фенілпропаноїл]аміно]оцтової кислоти.  
 15

---

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

---

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601