



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

Organización y
Digital .. CSA Ltda

PATENTE DE INVENCION

09-10461

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO INHIBIDORES HETEROCARIL BICICLICOS DE
PDE4

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE Gomez, Steven ; P; y OTROS

DOMICILIO Estados Unidos de America

74. APODERADO Alvaro Correa Ordóñez
P.C. 19.143.366 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-010461-00000-0000

Fecha 2009-02-04 15:57:50 Dep. 2020 NULCREACION
Ira 11 PATENTE/II Eve 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios 267

ción

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE :

①

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

②

SOLICITANTE

(71)

Nombre: GOVEK, Steven, P; SHIAU, Andrew, K; NOBLE, Stewart, A; THOMAS, David, J.

Dirección: 13216 Via Santillana, San Diego, California 92129, Estados Unidos de América; 1199 Pacific Coast Hwy #1302, San Diego, California 92101, Estados Unidos de América; 5632 Shannon Ridge Lane, San Diego, California 92130, Estados Unidos de América; 10220 Camino Ruiz, San Diego, California 92126, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

Lugar de Constitución:

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono: 6341500

Fax: 3762211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

79.143.366 Usaquén

TP 28281

④

INVENTOR (ES)

(72)

Nombre: GOVEK, Steven, P; SHIAU, Andrew, K; NOBLE, Stewart, A; THOMAS, David, J.

Dirección: 13216 Via Santillana, San Diego, California 92129; Estados Unidos de América; 1199 Pacific Coast Hwy #1302, San Diego, California 92101, Estados Unidos de América; 5632 Shannon Ridge Lane, San Diego, California 92130, Estados Unidos de América; 10220 Camino Ruiz, San Diego, California 92126, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense, Estadounidense, Británico y Estadounidense respectivamente

⑤ PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/072919

Fecha 06.07.2007

Publicación Internacional No. WO/2008/006050

Fecha 10.01.2008

⑥

Título (54) INHIBIDORES HETEROARIL BICICLICOS DE PDE4

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/4704, A61K 45/06, A61P 27/02

⑧

Prioridad

(33) Pais de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI

☒

NO

☐

US

07.07.2006

60/819,509

US

26.01.2007

60/886,825

⑨

Comprobante de pago No.

08-95,723

09-2,285

08-95,729

08-100,317

Fecha

DIC-10-2008

ENE-13-2009

DIC-10-2008

DIC-26-2008

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Extractos

11

FIGURA CARATERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDÓÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén

T.P. 20.284

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 January 2008 (10.01.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/006050 A2

- (51) International Patent Classification:
A61K 31/4704 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2007/072919
- (22) International Filing Date: 6 July 2007 (06.07.2007)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/819,509 7 July 2006 (07.07.2006) US
60/886,825 26 January 2007 (26.01.2007) US
- (71) Applicants and
(72) Inventors: GOVEK, Steven, P. [US/US]; 13216 Via Santillana, San Diego, CA 92129 (US). SHIAU, Andrew, K. [US/US]; 1199 Pacific Coast Hwy #1302, San Diego, CA 92101 (US). NOBLE, Stewart, A. [GB/US]; 5632 Shannon Ridge Lane, San Diego, CA 92130 (US). THOMAS, David, J. [US/US]; 10220 Camino Ruiz, San Diego, CA 92126 (US).
- (74) Agent: BENNETT, Dennis, A.; Global Patent Group, Post Office Box 38100, St. Louis, MO 63138 (US).

- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 2008/006050 A2

(54) Title: BICYCLIC HETEROARYL INHIBITORS OF PDE4

(57) Abstract: The present invention relates to compounds and methods which may be useful as inhibitors of phosphodiesterase 4 (PD E4) for the treatment or prevention of inflammatory diseases and other diseases involving elevated levels of cytokines and proinflammatory mediators.

BICYCLIC HETEROARYL INHIBITORS OF PDE4

This application claims the benefit of United States Provisional Applications No. 60/819,509, filed July 7, 2006, and No. 60/886,825, filed January 26, 2007, the
5 disclosures of which are hereby incorporated by reference as if written herein in their entireties.

Disclosed herein are potent and selective new bicyclic heteroaryl compounds, certain of which have been found to be useful as inhibitors of phosphodiesterase 4
10 (PDE4), compositions comprising the same, and their application as pharmaceuticals for the treatment of disease. Methods of inhibition of PDE4 activity are also provided, as well as methods for the treatment of inflammatory diseases and other diseases involving elevated levels of cytokines and proinflammatory mediators.

Chronic inflammation is a multi-factorial disease complication characterized by
15 activation of multiple types of inflammatory cells, for example cells of lymphoid lineage (including T lymphocytes) and myeloid lineage (including granulocytes, macrophages, and monocytes). Proinflammatory mediators, including cytokines, such as tumor necrosis factor (TNF) and interleukin-1 (IL-1), are produced by these activated cells. Accordingly, an agent that suppresses the activation of these cells, or
20 their production of proinflammatory cytokines, would be useful in the therapeutic treatment of inflammatory diseases and other diseases involving elevated levels of cytokines.

Cyclic adenosine monophosphate (cAMP) is a second messenger that mediates the biologic responses of cells to a wide range of extracellular stimuli. When the
25 appropriate agonist binds to specific cell surface receptors, adenylate cyclase is activated to convert adenosine triphosphate (ATP) to cAMP. It is theorized that the agonist induced actions of cAMP within the cell are mediated predominately by the action of cAMP-dependent protein kinases. The intracellular actions of cAMP are terminated by either a transport of the nucleotide to the outside of the cell, or by
30 enzymatic cleavage by cyclic nucleotide phosphodiesterases (PDEs), which hydrolyze the 3'-phosphodiester bond to form 5'-adenosine monophosphate (5'-AMP). 5'-AMP is an inactive metabolite.

The superfamily of PDEs is subdivided into two major classes, class I and class II, which have no recognizable sequence similarity. Class I includes all known mammalian PDEs and is comprised of 11 identified families that are products of separate genes. Some PDEs are highly specific for hydrolysis of cAMP (PDE4, PDE7, PDE8), some are highly cGMP-specific (PDE5, PDE6, PDE9), and some have mixed specificity (PDE1, PDE2, PDE3, PDE10, PDE11). All of the characterized mammalian PDEs are dimeric, but the importance of the dimeric structure for function in each of the PDEs is unknown.

The PDE4 subfamily is comprised of 4 members: PDE4A, PDE4B, PDE4C, and PDE4D. These enzymes possess N-terminal regulatory domains that presumably mediate dimerization, which results in optimally regulated PDE activity. In addition, activity is regulated via cAMP-dependent protein kinase phosphorylation sites in this upstream regulatory domain. PDE4 enzymes are broadly expressed and distributed.

Elevated levels of cAMP in human myeloid and lymphoid lineage cells are associated with the suppression of cell activation. The intracellular enzyme family of PDEs, therefore, regulates the level of cAMP in cells. PDE4 is a predominant PDE isotype in these cells, and is a major contributor to cAMP degradation. Accordingly, the inhibition of PDE function would prevent the conversion of cAMP to the inactive metabolite 5'-AMP and, consequently, maintain higher cAMP levels, and, accordingly, suppress cell activation.

PDE4 inhibitors have been shown to inhibit production of TNF α and partially inhibit IL-1 β release by monocytes (see Semmler et al., *Int. J. Immunopharmacol.*, 15, pp. 409-413, (1993); Molnar-Kimber et al., *Mediators of Inflammation*, 1, pp. 411-417, (1992)). PDE4 inhibitors also have been shown to inhibit the production of superoxide radicals from human polymorphonuclear leukocytes (see Verghese et al., *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 21 (Suppl. 2), S61 (1989); Nielson et al., *J. Allergy Immunol.*, 86, pp. 801-808, (1990)); to inhibit the release of vasoactive amines and prostanoids from human basophils (see Peachell et al., *J. Immunol.*, 148, pp. 2503-2510, (1992)); to inhibit respiratory bursts in eosinophils (see Dent et al., *J. Pharmacol.*, 103, pp. 1339-1346, (1991)); and to inhibit the activation of human T-lymphocytes (see Robicsek et al., *Biochem. Pharmacol.*, 42, pp. 869-877, (1991)).

Inflammatory cell activation and excessive or unregulated cytokine (e.g., TNF α and IL-1 β) production are implicated in allergic, autoimmune, and inflammatory diseases and disorders, such as rheumatoid arthritis, osteoarthritis, gouty arthritis, spondylitis, thyroid associated ophthalmopathy, Behcet's disease, sepsis, septic shock, endotoxic shock, gram negative sepsis, gram positive sepsis, toxic shock syndrome, asthma, chronic bronchitis, adult respiratory distress syndrome, chronic pulmonary inflammatory disease, such as chronic obstructive pulmonary disease, silicosis, pulmonary sarcoidosis, reperfusion injury of the myocardium, brain, and extremities, fibrosis, cystic fibrosis, keloid formation, scar formation, atherosclerosis, transplant rejection disorders, such as graft vs. host reaction and allograft rejection, chronic glomerulonephritis, lupus, inflammatory bowel disease, such as Crohn's disease and ulcerative colitis, proliferative lymphocyte diseases, such as leukemia, ophthalmologic diseases such as dry eye and ocular pain resulting from inflammation or surgery, and inflammatory dermatoses, such as atopic dermatitis, psoriasis, and urticaria.

Other conditions characterized by elevated cytokine levels include brain injury due to moderate trauma, cardiomyopathies, such as congestive heart failure, cachexia, cachexia secondary to infection or malignancy, cachexia secondary to acquired immune deficiency syndrome (AIDS), ARC (AIDS related complex), fever myalgias due to infection, cerebral malaria, osteoporosis and bone resorption diseases, keloid formation, scar tissue formation, and pyrexia.

Additionally, several properties of TNF α , such as stimulation of collagenases, stimulation of angiogenesis in vivo, stimulation of bone resorption, and an ability to increase the adherence of tumor cells to endothelium, are consistent with a role for TNF in the development and metastatic spread of cancer in the host. TNF α recently has been directly implicated in the promotion of growth and metastasis of tumor cells (see Orosz et al., *J. Exp. Med.*, 177, pp. 1391-1398, (1993)).

Investigators have shown considerable interest in the use of PDE4 inhibitors as anti-inflammatory agents. Early evidence indicates that PDE4 inhibition has beneficial effects on a variety of inflammatory cells such as monocytes, macrophages, T-cells of the Th-1 lineage, and granulocytes. The synthesis and/or release of many proinflammatory mediators, such as cytokines, lipid mediators, superoxide, and

biogenic amines, such as histamine, have been attenuated in these cells by the action of PDE4 inhibitors. The PDE4 inhibitors also affect other cellular functions including T-cell proliferation, granulocyte transmigration in response to chemotoxic substances, and integrity of endothelial cell junctions within the vasculature.

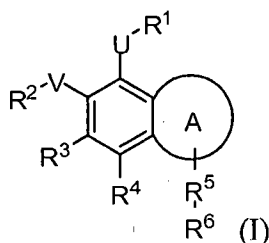
5 The design, synthesis, and screening of various PDE4 inhibitors have been reported. Methylxanthines, such as caffeine and theophylline, were the first PDE inhibitors discovered, but these compounds are nonselective with respect to which PDE is inhibited. The drug rolipram, an antidepressant agent, was one of the first reported specific PDE4 inhibitors, with a reported IC_{50} of about 200 nM with respect to
10 inhibiting recombinant human PDE4.

Investigators have continued to search for PDE4 inhibitors that are more selective with respect to inhibiting PDE4, that have a lower IC_{50} than rolipram, and that avoid the undesirable central nervous system (CNS) side effects, such as retching, vomiting, and sedation, associated with the administration of rolipram. In addition,
15 several companies are now undertaking clinical trials of other PDE4 inhibitors. However, problems relating to efficacy and adverse side effects, such as emesis and central nervous system disturbances, remain unsolved.

Accordingly, compounds that selectively inhibit PDE4, and that reduce or eliminate the adverse side effects associated with prior PDE4 inhibitors, would be
20 useful in the treatment of allergic and inflammatory diseases, and other diseases associated with excessive or unregulated production of cytokines, such as TNF. In addition, selective PDE4 inhibitors would be useful in the treatment of diseases that are associated with elevated cAMP levels or PDE4 function in a particular target tissue.

Novel compounds and pharmaceutical compositions useful as anti-
25 inflammatory agents via the inhibition of PDE4 have been found, together with methods of synthesizing and using the compounds including methods for inhibiting PDE4 in a patient by administering the compounds.

Disclosed herein is a class of compounds, certain of which have been found to be useful in treating PDE4-mediated disorders and conditions, defined by structural Formula I:



wherein:

- A is an optionally substituted saturated or unsaturated hydrocarbon chain or a heteroatom-comprising hydrocarbon chain having from 3 to 5 atoms, forming a five- to seven-membered ring;
- U, and V are independently selected from the group consisting of O, $N(R^7)$ and SO_q ;
- R^1 and R^2 are independently selected from the group consisting of hydrogen, $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, acyl, acylalkyl, carboxyalkyl, cyanoalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, amidoalkyl, amino, alkyl, alkylalkoxy, aminoalkyl, alkenyl, alkynyl, carboxy, carboxyalkyl, ether, heteroalkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aralkyl, aryl, guanidine, heteroaryl, heteroaralkyl, hydrogen and hydroxyalkyl, any of which may be optionally substituted; s is 0–8;
- G^1 is selected from the group consisting of alkoxy, amino, amido, carbonyl, hydroxy, ether, an amino acid, and null;
- G^2 is selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, amino, aryl, halo, haloalkyl, heterocycloalkyl, heteroaryl, carboxylalkylamino, guanidine, an amino acid, and null, any of which may be optionally substituted;
- G^3 is selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, amino, hydroxy, ether, carboxyl, hydroxamic acid, an amino acid, phosphonate, phosphoamide, and null, any of which may be optionally substituted;

R^3 and R^4 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, alkoxy and lower alkyl;

R^5 is selected from the group consisting of $-(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n-$ and $-(CR^{12}R^{13})_p-$;

5 m , n , and q are each independently 0, 1 or 2;

p is 1 or 2;

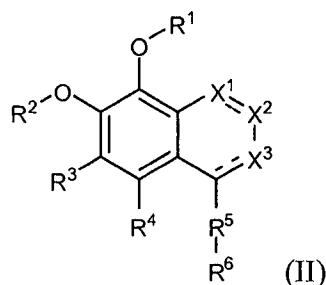
W is selected from the group consisting of O, $N(R^7)$, $C(O)N(R^7)$, and SO_q ;

R^6 is selected from the group consisting of carboxy, alkylcarboxy, amido, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, alkyl, heteroalkyl, acyl, and hydroxamic acid,
10 any of which may be optionally substituted;

R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , and R^{13} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxyl, lower alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, amino, aminoalkyl, and aminoalkoxy; and hydrogen and optionally substituted lower alkyl.

15 Certain compounds according to the present invention possess useful PDE4 inhibiting or modulating activity, and may be used in the treatment or prophylaxis of a disease or condition in which PDE4 plays an active role. Thus, in broad aspect, the certain embodiments of the present invention also provide pharmaceutical compositions comprising one or more compounds disclosed herein together with a
20 pharmaceutically acceptable carrier, as well as methods of making and using the compounds and compositions. Certain embodiments of the present invention provide methods for inhibiting PDE4. Other embodiments of the present invention provide methods for treating a PDE4-mediated disorder in a patient in need of such treatment, comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a
25 compound or composition according to the present invention. Related embodiments disclose the use of certain compounds disclosed herein as therapeutic agents, for example, in treating inflammatory diseases and other diseases involving elevated levels of cytokines and proinflammatory mediators. The present invention also contemplates the use of certain compounds disclosed herein for use in the manufacture of a
30 medicament for the treatment of a disease or condition ameliorated by the inhibition of PDE4.

In further embodiments, compounds of the present invention have structural formula II



5 wherein:

X^1 is NR^{14} ;

X^2 is selected from the group consisting of $C(O)$, $(CR^{15}R^{16})$ and null;

X^3 is selected from the group consisting of $C(O)$, $N(R^{17})$ and $(CR^{18}R^{19})$;

R^1 and R^2 are independently selected from the group consisting of hydrogen,
 10 $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, acyl, acylalkyl, carboxyalkyl, cyanoalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl,
 amidoalkyl, amino, alkyl, alkylalkoxy, aminoalkyl, alkenyl, alkynyl, carboxy,
 carboxyalkyl, ether, heteroalkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl,
 heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aralkyl, aryl, guanidine, heteroaryl,
 heteroaralkyl, hydrogen and hydroxyalkyl, any of which may be optionally substituted;
 15 s is 0–8;

G^1 is selected from the group consisting of alkoxy, amino, amido, carbonyl,
 hydroxy, ether, an amino acid, and null;

G^2 is selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, amino, aryl, halo,
 haloalkyl, heterocycloalkyl, heteroaryl, carboxylalkylamino, guanidine, an amino acid,
 20 and null, any of which may be optionally substituted;

G^3 is selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, amino, hydroxy,
 ether, carboxyl, hydroxamic acid, an amino acid, phosphonate, phosphoamide, and
 null, any of which may be optionally substituted;

R^3 and R^4 are independently selected from the group consisting of hydrogen,
 25 halogen, alkoxy and lower alkyl;

R^5 is selected from the group consisting of $-(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n-$ and $-(CR^{12}R^{13})_p-$;

m, n, and q are each independently 0, 1 or 2;

p is 1 or 2;

W is selected from the group consisting of O, N(R⁷), C(O)N(R⁷), and SO_q;

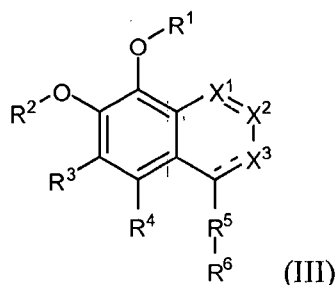
R⁶ is selected from the group consisting of carboxy, alkylcarboxy, amido, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, alkyl, heteroalkyl, acyl, and hydroxamic acid, any of which may be optionally substituted;

R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² and R¹³ are each independently selected from the group consisting of hydrogen and optionally substituted lower alkyl;

R¹⁴ and R¹⁷ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxyl, lower alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, aminoalkyl, and a bond; and

R¹⁵, R¹⁶, R¹⁸ and R¹⁹ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, lower alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, amino, aminoalkyl, aminoalkoxy and a bond.

In further embodiments, compounds of the present invention have structural formula III



wherein:

X¹ is NR¹⁴;

X² is selected from the group consisting of C(O) and null;

X³ is selected from the group consisting of C(O) and (CR¹⁸ R¹⁹);

R¹ and R² are independently selected from the group consisting of hydrogen, -(CH₂)_sG¹G²G³, acyl, acylalkyl, carboxyalkyl, cyanoalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, amidoalkyl, amino, alkyl, alkylalkoxy, aminoalkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyl, carboxyalkyl, ether, heteroalkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aralkyl, aryl, guanidine, heteroaryl,

heteroaralkyl, hydrogen and hydroxyalkyl, any of which may be optionally substituted;
s is 1–8;

G^1 is selected from the group consisting of alkoxy, amino, amido, carbonyl, hydroxy, ether, an amino acid, and null;

- 5 G^2 is selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, amino, aryl, halo, haloalkyl, heterocycloalkyl, heteroaryl, carboxylalkylamino, guanidine, an amino acid, and null, any of which may be optionally substituted;

- G^3 is selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, amino, hydroxy, ether, carboxyl, hydroxamic acid, an amino acid, phosphonate, phosphoamide, and
10 null, any of which may be optionally substituted;

R^3 and R^4 are independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, alkoxy and lower alkyl;

R^5 is selected from the group consisting of $-(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n-$ and $-(CR^{12}R^{13})_p-$;

- 15 m, n, and q are each independently 0, 1 or 2;

p is 1 or 2;

W is selected from the group consisting of O, $N(R^7)$, $C(O)N(R^7)$, and SO_q ;

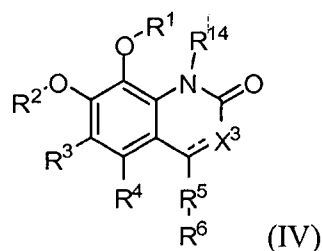
- R^6 is selected from the group consisting of carboxyl, alkylcarboxy, amido, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, alkyl, heteroalkyl, acyl, and hydroxamic acid,
20 any of which may be optionally substituted;

R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} and R^{13} are each independently selected from the group consisting of hydrogen and optionally substituted lower alkyl;

R^7 and R^{14} are independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxyl, lower alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, and aminoalkyl; and

- 25 R^{15} , R^{16} , R^{18} and R^{19} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, lower alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, amino, aminoalkyl, aminoalkoxy and a bond.

In certain embodiments, compounds of the present invention have structural Formula IV



wherein:

5 X^3 is $(CR^{18}R^{19})$;

R^1 and R^2 are independently selected from the group consisting of hydrogen, $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, acyl, acylalkyl, carboxyalkyl, cyanoalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, amidoalkyl, amino, alkyl, alkylalkoxy, aminoalkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyl, carboxyalkyl, ether, heteroalkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aralkyl, aryl, guanidine, heteroaryl, heteroaralkyl, hydrogen and hydroxyalkyl, any of which may be optionally substituted; s is 1–8;

G^1 is selected from the group consisting of alkoxy, amino, amido, carbonyl, hydroxy, ether, an amino acid, and null;

15 G^2 is selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, amino, aryl, halo, haloalkyl, heterocycloalkyl, heteroaryl, carboxylalkylamino, guanidine, an amino acid, and null, any of which may be optionally substituted;

G^3 is selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, amino, hydroxy, ether, carboxyl, hydroxamic acid, an amino acid, phosphonate, phosphoamide, and null, any of which may be optionally substituted;

R^3 and R^4 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, alkoxy and lower alkyl;

R^5 is selected from the group consisting of $-(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n-$ and $-(CR^{12}R^{13})_p-$;

25 m , n , and q are each independently 0, 1 or 2;

p is 1 or 2;

W is selected from the group consisting of O, $N(R^7)$, $C(O)N(R^7)$, and SO_q ;

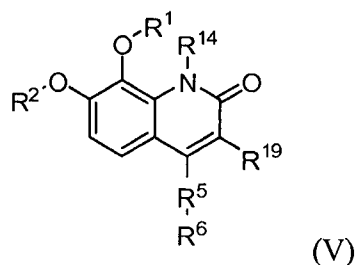
R^6 is selected from the group consisting of carboxyl, alkylcarboxy, amido, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, alkyl, heteroalkyl, acyl, and hydroxamic acid, any of which may be optionally substituted;

R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} and R^{13} are each independently selected from the group consisting of hydrogen and optionally substituted lower alkyl;

R^7 and R^{14} are independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxyl, lower alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, and aminoalkyl; and

R^{18} and R^{19} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, lower alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, amino, aminoalkyl, aminoalkoxy and a bond.

In further embodiments, compounds of the present invention have structural Formula V



wherein:

R^1 and R^2 are independently selected from the group consisting of hydrogen, $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, acyl, acylalkyl, carboxyalkyl, cyanoalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, amidoalkyl, amino, alkyl, alkylalkoxy, aminoalkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyl, carboxyalkyl, ether, heteroalkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aralkyl, aryl, guanidine, heteroaryl, heteroaralkyl, hydrogen and hydroxyalkyl, any of which may be optionally substituted; s is 1-8;

G^1 is selected from the group consisting of alkoxy, amino, amido, carbonyl, hydroxy, ether, an amino acid, and null;

G^2 is selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, amino, aryl, halo, haloalkyl, heterocycloalkyl, heteroaryl, carboxylalkylamino, guanidine, an amino acid, and null, any of which may be optionally substituted;

G^3 is selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, amino, hydroxy, ether, carboxyl, hydroxamic acid, an amino acid, phosphonate, phosphoamide, and null, any of which may be optionally substituted;

R^5 is selected from the group consisting of $-(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n-$ and $-(CR^{12}R^{13})_p-$;

m , n , and q are each independently 0, 1 or 2;

p is 1 or 2;

W is selected from the group consisting of O, $N(R^7)$, $C(O)N(R^7)$, and SO_q ;

R^6 is selected from the group consisting of carboxyl, alkylcarboxy, amido, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, alkyl, heteroalkyl, acyl, and hydroxamic acid, any of which may be optionally substituted;

R^7 and R^{14} are independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxyl, lower alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, and aminoalkyl; and

R^{19} is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, lower alkyl and haloalkyl.

In yet further embodiments are provided compounds wherein R^7 and R^{14} are independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen and optionally substituted lower alkyl

In yet further embodiments are provided compounds wherein R^6 is selected from the group consisting of aryl and heteroaryl, either of which may be optionally substituted;

In yet further embodiments are provided compounds wherein R^{19} is hydrogen.

In yet further embodiments are provided compounds wherein R^6 is selected from the group consisting of phenyl, pyridine, pyrimidine, pyridazine, and pyrazine, any of which may be optionally substituted.

In yet further embodiments are provided compounds wherein R^6 is selected from the group consisting of phenyl, pyridine, and pyrimidine, any of which may be optionally substituted.

In yet further embodiments are provided compounds wherein R^{14} is hydrogen.

In yet further embodiments are provided compounds wherein:

R^5 is $-(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n-$;

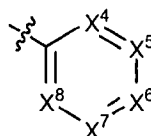
m and n are both 0;

W is N(R⁷); and

R⁷ is hydrogen.

In yet further embodiments are provided compounds wherein R⁶ has the

5 formula



wherein

X⁴ is CR²⁰ or N;

X⁵ is CR²¹ or N;

10 X⁶ is CR²² or N;

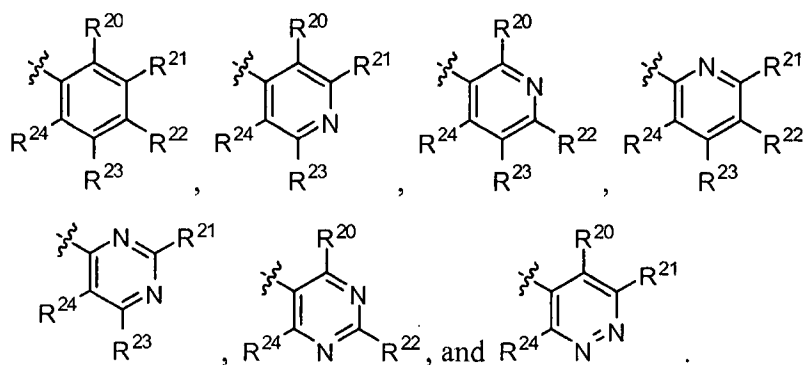
X⁷ is CR²³ or N;

X⁸ is CR²⁴ or N;

wherein no more than two of X⁴ – X⁸ may be N; and

15 R²⁰, R²¹, R²², R²³ and R²⁴ are independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxyl, lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, amino, and carboxyl.

In yet further embodiments are provided compounds wherein R⁶ has a formula selected from the group consisting of



20

In yet further embodiments are provided compounds wherein R² is lower alkyl.

In yet further embodiments, R² is methyl.

In yet further embodiments are provided compounds wherein:

R^1 is selected from the group consisting of $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, lower alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, and heterocycloalkyl, any of which may be optionally substituted;

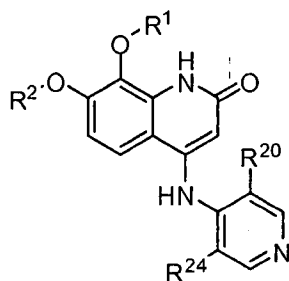
5 s is 1-6;

G^1 is selected from the group consisting of amino, amido, and null;

G^2 is selected from the group consisting of alkoxy, aryl, halo, heterocycloalkyl, and null, any of which may be optionally substituted; and

10 G^3 is selected from the group consisting of alkyl, carboxyl, and null, any of which may be optionally substituted.

In further embodiments, compounds of the present invention have structural Formula VI



wherein:

15 R^1 and R^2 are independently selected from the group consisting of hydrogen, $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, acyl, acylalkyl, carboxyalkyl, cyanoalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, amidoalkyl, amino, alkyl, alkylalkoxy, aminoalkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyl, carboxyalkyl, ether, heteroalkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aralkyl, aryl, guanidine, heteroaryl, heteroaralkyl, hydrogen and hydroxyalkyl, any of which may be optionally substituted;

20 s is 1-8;

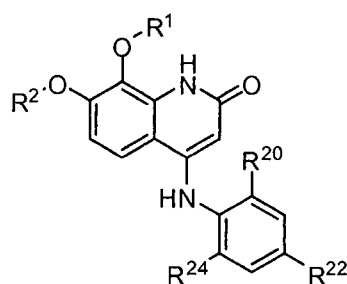
G^1 is selected from the group consisting of alkoxy, amino, amido, carbonyl, hydroxy, ether, an amino acid, and null;

G^2 is selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, amino, aryl, halo, haloalkyl, heterocycloalkyl, heteroaryl, carboxylalkylamino, guanidine, an amino acid, and null, any of which may be optionally substituted;

G^3 is selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, amino, hydroxy, ether, carboxyl, hydroxamic acid, an amino acid, phosphonate, phosphoamide, and null, any of which may be optionally substituted; and

R^{20} and R^{24} are independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxyl, lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, amino, and carboxyl.

In yet further embodiments, compounds of the present invention have structural Formula VII



(VII)

wherein:

R^1 and R^2 are independently selected from the group consisting of hydrogen, $-(CH_2)_s G^1 G^2 G^3$, acyl, acylalkyl, carboxyalkyl, cyanoalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, amidoalkyl, amino, alkyl, alkylalkoxy, aminoalkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyl, carboxyalkyl, ether, heteroalkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aralkyl, aryl, guanidine, heteroaryl, heteroaralkyl, hydrogen and hydroxyalkyl, any of which may be optionally substituted;

s is 1-8;

G^1 is selected from the group consisting of alkoxy, amino, amido, carbonyl, hydroxy, ether, an amino acid, and null;

G^2 is selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, amino, aryl, halo, haloalkyl, heterocycloalkyl, heteroaryl, carboxylalkylamino, guanidine, an amino acid, and null, any of which may be optionally substituted;

G³ is selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, amino, hydroxy, ether, carboxyl, hydroxamic acid, an amino acid, phosphonate, phosphoamide, and null, any of which may be optionally substituted; and

R²⁰, R²², and R²⁴ are independently selected from the group consisting of
 5 hydrogen, halogen, hydroxyl, lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, amino, and carboxyl.

Compounds of the present invention may be selective amongst the PDE4 isoforms PDE4A, PDE4B, PDE4C, and PDE4D in various ways. For example, compounds described herein may be selective for PDE4B and PDE4D over the other
 10 two isoforms, be a pan-inhibitor of all the isoforms, or be selective for only one isoform. In certain embodiments, compounds of the present invention may be selective for PDE4B over other isoforms.

The present invention also relates to a method of inhibiting at least one PDE4 function comprising the step of contacting the PDE4 with a compound of Formula I, as
 15 described herein. The cell phenotype, cell proliferation, activity of PDE4, change in biochemical output produced by active PDE4, expression of PDE4, or binding of PDE4 with a natural binding partner may be monitored. Such methods may be modes of treatment of disease, biological assays, cellular assays, biochemical assays, or the like.

As used herein, the terms below have the meanings indicated.

20 When ranges of values are disclosed, and the notation "from n₁ ... to n₂" is used, where n₁ and n₂ are the numbers, then unless otherwise specified, this notation is intended to include the numbers themselves and the range between them. This range may be integral or continuous between and including the end values. By way of example, the range "from 2 to 6 carbons" is intended to include two, three, four, five,
 25 and six carbons, since carbons come in integer units. Compare, by way of example, the range "from 1 to 3 μM (micromolar)," which is intended to include 1 μM, 3 μM, and everything in between to any number of significant figures (e.g., 1.255 μM, 2.1 μM, 2.9999 μM, etc.).

The term "about," as used herein, is intended to qualify the numerical values
 30 which it modifies, denoting such a value as variable within a margin of error. When no particular margin of error, such as a standard deviation to a mean value given in a chart

or table of data, is recited, the term "about" should be understood to mean that range which would encompass the recited value and the range which would be included by rounding up or down to that figure as well, taking into account significant figures.

The term "acyl," as used herein, alone or in combination, refers to a carbonyl
5 attached to an alkenyl, alkyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, or any other moiety where the atom attached to the carbonyl is carbon. An "acetyl" group, which is a type of acyl, refers to a $-C(O)CH_3$ group. An "alkylcarbonyl" or "alkanoyl" group refers to an alkyl group attached to the parent molecular moiety through a carbonyl group. Examples of such groups include methylcarbonyl and ethylcarbonyl. Examples
10 of acyl groups include formyl, alkanoyl and aroyl.

The term "alkenyl," as used herein, alone or in combination, refers to a straight-chain or branched-chain hydrocarbon radical having one or more double bonds and containing from 2 to 20 carbon atoms. In certain embodiments, said alkenyl will comprise from 2 to 6 carbon atoms. The term "alkenylene" refers to a carbon-carbon
15 double bond system attached at two or more positions such as ethenylene $[(-CH=CH-), (-C::C-)]$. Examples of suitable alkenyl radicals include ethenyl, propenyl, 2-methylpropenyl, 1,4-butadienyl and the like. Unless otherwise specified, the term "alkenyl" may include "alkenylene" groups.

The term "alkoxy," as used herein, alone or in combination, refers to an alkyl
20 ether radical, wherein the term alkyl is as defined below. Examples of suitable alkyl ether radicals include methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, iso-butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, and the like.

The term "alkyl," as used herein, alone or in combination, refers to a straight-chain or branched-chain alkyl radical containing from 1 to 20 carbon atoms. In certain
25 embodiments, said alkyl will comprise from 1 to 10 carbon atoms. In further embodiments, said alkyl will comprise from 1 to 6 carbon atoms. Alkyl groups may be optionally substituted as defined herein. Examples of alkyl radicals include methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, iso-amyl, hexyl, octyl, nonyl and the like. The term "alkylene," as used herein, alone or in
30 combination, refers to a saturated aliphatic group derived from a straight or branched

chain saturated hydrocarbon attached at two or more positions, such as methylene ($-\text{CH}_2-$). Unless otherwise specified, the term "alkyl" may include "alkylene" groups.

The term "alkylamino," as used herein, alone or in combination, refers to an alkyl group attached to the parent molecular moiety through an amino group. Suitable
5 alkylamino groups may be mono- or dialkylated, forming groups such as, for example, N-methylamino, N-ethylamino, N,N-dimethylamino, N,N-ethylmethylamino and the like.

The term "alkylidene," as used herein, alone or in combination, refers to an alkenyl group in which one carbon atom of the carbon-carbon double bond belongs to
10 the moiety to which the alkenyl group is attached.

The term "alkylthio," as used herein, alone or in combination, refers to an alkyl thioether
($\text{R}-\text{S}-$) radical wherein the term alkyl is as defined above and wherein the sulfur may be singly or doubly oxidized. Examples of suitable alkyl thioether radicals include
15 methylthio, ethylthio, n-propylthio, isopropylthio, n-butylthio, iso-butylthio, sec-butylthio, tert-butylthio, methanesulfonyl, ethanesulfinyl, and the like.

The term "alkynyl," as used herein, alone or in combination, refers to a straight-chain or branched chain hydrocarbon radical having one or more triple bonds and containing from 2 to 20 carbon atoms. In certain embodiments, said alkynyl comprises
20 from 2 to 6 carbon atoms. In further embodiments, said alkynyl comprises from 2 to 4 carbon atoms. The term "alkynylene" refers to a carbon-carbon triple bond attached at two positions such as ethynylene ($-\text{C}:::\text{C}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$). Examples of alkynyl radicals include ethynyl, propynyl, hydroxypropynyl, butyn-1-yl, butyn-2-yl, pentyn-1-yl, 3-methylbutyn-1-yl, hexyn-2-yl, and the like. Unless otherwise specified, the term
25 "alkynyl" may include "alkynylene" groups.

The terms "amido" and "carbamoyl," as used herein, alone or in combination, refer to an amino group as described below attached to the parent molecular moiety through a carbonyl group, or vice versa. The term "C-amido" as used herein, alone or in combination, refers to a $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R})_2$ group with R as defined herein. The term
30 "N-amido" as used herein, alone or in combination, refers to a $\text{RC}(=\text{O})\text{N}(\text{R})-$ group, with R and R' as defined herein. The term "acylamino" as used herein, alone or in

combination, embraces an acyl group attached to the parent moiety through an amino group. An example of an "acylamino" group is acetylamino ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}-$).

The term "amino," as used herein, alone or in combination, refers to $-\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ or $-\text{N}^+(\text{R})(\text{R}')(\text{R}'')$, wherein R, R' and R'' are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, acyl, heteroalkyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, and heterocycloalkyl, any of which may themselves be optionally substituted.

The term "amino acid," as used herein, alone or in combination, means a substituent of the form $-\text{NRCH}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{OH}$, wherein R is typically hydrogen, but may be cyclized with N (for example, as in the case of the amino acid proline), and R' is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, heteroalkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, amino, amido, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, aminoalkyl, amidoalkyl, hydroxyalkyl, thiol, thioalkyl, alkylthioalkyl, and alkylthio, any of which may be optionally substituted. The term "amino acid" includes all naturally occurring amino acids as well as synthetic analogues.

The term "aryl," as used herein, alone or in combination, means a carbocyclic aromatic system containing one, two or three rings wherein such rings may be attached together in a pendent manner or may be fused. The term "aryl" embraces aromatic radicals such as benzyl, phenyl, naphthyl, anthracenyl, phenanthryl, indanyl, indenyl, annulenyl, azulenyl, tetrahydronaphthyl, and biphenyl.

The term "arylalkenyl" or "aralkenyl," as used herein, alone or in combination, refers to an aryl group attached to the parent molecular moiety through an alkenyl group.

The term "arylalkoxy" or "aralkoxy," as used herein, alone or in combination, refers to an aryl group attached to the parent molecular moiety through an alkoxy group.

The term "arylalkyl" or "aralkyl," as used herein, alone or in combination, refers to an aryl group attached to the parent molecular moiety through an alkyl group.

The term "arylalkynyl" or "aralkynyl," as used herein, alone or in combination, refers to an aryl group attached to the parent molecular moiety through an alkynyl group.

The term "arylalkanoyl" or "aralkanoyl" or "aroyl," as used herein, alone or in combination, refers to an acyl radical derived from an aryl-substituted alkanecarboxylic acid such as benzoyl, naphthoyl, phenylacetyl, 3-phenylpropionyl (hydrocinnamoyl), 4-phenylbutyryl, (2-naphthyl)acetyl, 4-chlorohydrocinnamoyl, and the like.

5 The term aryloxy as used herein, alone or in combination, refers to an aryl group attached to the parent molecular moiety through an oxy.

The terms "benzo" and "benz," as used herein, alone or in combination, refer to the divalent radical $C_6H_4=$ derived from benzene. Examples include benzothiophene and benzimidazole.

10 The term "carbamate," as used herein, alone or in combination, refers to an ester of carbamic acid ($-NHCOO-$) which may be attached to the parent molecular moiety from either the nitrogen or acid end, and which may be optionally substituted as defined herein.

15 The term "O-carbamyl" as used herein, alone or in combination, refers to a $-OC(O)NRR'$ group, with R and R' as defined herein.

The term "N-carbamyl" as used herein, alone or in combination, refers to a $ROC(O)NR'$ group, with R and R' as defined herein.

The term "carbonyl," as used herein, when alone includes formyl [$-C(O)H$] and in combination is a $-C(O)-$ group.

20 The term "carboxyl" or "carboxyl," as used herein, refers to $-C(O)OH$, O-carboxy, C-carboxy, or the corresponding "carboxylate" anion, such as is in a carboxylic acid salt. An "O-carboxy" group refers to a $RC(O)O-$ group, where R is as defined herein. A "C-carboxy" group refers to a $-C(O)OR$ groups where R is as defined herein.

25 The term "cyano," as used herein, alone or in combination, refers to $-CN$.

30 The term "cycloalkyl," or, alternatively, "carbocycle," as used herein, alone or in combination, refers to a saturated or partially saturated monocyclic, bicyclic or tricyclic alkyl radical wherein each cyclic moiety contains from 3 to 12 carbon atom ring members and which may optionally be a benzo fused ring system which is optionally substituted as defined herein. In certain embodiments, said cycloalkyl will comprise from 5 to 7 carbon atoms. Examples of such cycloalkyl radicals include

cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, octahydronaphthyl, 2,3-dihydro-1H-indenyl, adamantyl and the like. "Bicyclic" and "tricyclic" as used herein are intended to include both fused ring systems, such as decahydronaphthalene, octahydronaphthalene as well as the multicyclic (multicentered) saturated or partially
5 unsaturated type. The latter type of isomer is exemplified in general by, bicyclo[1,1,1]pentane, camphor, adamantane, and bicyclo[3,2,1]octane.

The term "ester," as used herein, alone or in combination, refers to a carboxyl group bridging two moieties linked at carbon atoms.

The term "ether," as used herein, alone or in combination, typically refers to an
10 oxy group bridging two moieties linked at carbon atoms. "Ether" may also include polyethers, such as, for example, $-\text{RO}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OR}'$, $-\text{RO}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OR}'$, $-\text{RO}(\text{CH}_2)_2\text{OR}'$, and $-\text{RO}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$.

The term "halo," or "halogen," as used herein, alone or in combination, refers to fluorine, chlorine, bromine, or iodine.

15 The term "haloalkoxy," as used herein, alone or in combination, refers to a haloalkyl group attached to the parent molecular moiety through an oxygen atom.

The term "haloalkyl," as used herein, alone or in combination, refers to an alkyl radical having the meaning as defined above wherein one or more hydrogens are replaced with a halogen. Specifically embraced are monohaloalkyl, dihaloalkyl and
20 polyhaloalkyl radicals. A monohaloalkyl radical, for one example, may have an iodo, bromo, chloro or fluoro atom within the radical. Dihalo and polyhaloalkyl radicals may have two or more of the same halo atoms or a combination of different halo radicals. Examples of haloalkyl radicals include fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, chloromethyl, dichloromethyl, trichloromethyl, pentafluoroethyl,
25 heptafluoropropyl, difluorochloromethyl, dichlorofluoromethyl, difluoroethyl, difluoropropyl, dichloroethyl and dichloropropyl. "Haloalkylene" refers to a haloalkyl group attached at two or more positions. Examples include fluoromethylene ($-\text{CFH}-$), difluoromethylene ($-\text{CF}_2-$), chloromethylene ($-\text{CHCl}-$) and the like.

The term "heteroalkyl," as used herein, alone or in combination, refers to a
30 stable straight or branched chain, or cyclic hydrocarbon radical, or combinations thereof, fully saturated or containing from 1 to 3 degrees of unsaturation, consisting of

the stated number of carbon atoms and from one to three heteroatoms selected from the group consisting of O, N, and S, and wherein the nitrogen and sulfur atoms may optionally be oxidized and the nitrogen heteroatom may optionally be quaternized. The heteroatom(s) O, N and S may be placed at any interior position of the heteroalkyl
5 group. Up to two heteroatoms may be consecutive, such as, for example, -CH₂-NH-OCH₃. The term heteroalkyl may include ethers.

The term "heteroaryl," as used herein, alone or in combination, refers to 3 to 7 membered unsaturated heteromonocyclic rings, or fused polycyclic rings in which at least one of the fused rings is unsaturated, wherein at least one atom is selected from
10 the group consisting of O, S, and N. In certain embodiments, said heteroaryl will comprise from 5 to 7 carbon atoms. The term also embraces fused polycyclic groups wherein heterocyclic radicals are fused with aryl radicals, wherein heteroaryl radicals are fused with other heteroaryl radicals, or wherein heteroaryl radicals are fused with cycloalkyl radicals. Examples of heteroaryl groups include pyrrolyl, pyrrolinyl,
15 imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazolyl, pyranyl, furyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, indolyl, isoindolyl, indolizynyl, benzimidazolyl, quinolyl, isoquinolyl, quinoxalynyl, quinazolinyl, indazolyl, benzotriazolyl, benzodioxolyl, benzopyranyl, benzoxazolyl, benzoxadiazolyl, benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, benzofuryl, benzothienyl,
20 chromonyl, coumarinyl, benzopyranyl, tetrahydroquinolynyl, tetrazolopyridazinyl, tetrahydroisoquinolynyl, thienopyridinyl, furopyridinyl, pyrrolopyridinyl and the like. Exemplary tricyclic heterocyclic groups include carbazolyl, benzidolyl, phenanthrolinyl, dibenzofuranyl, acridinyl, phenanthridinyl, xanthenyl and the like.

The terms "heterocycloalkyl" and, interchangeably, "heterocycle," as used
25 herein, alone or in combination, each refer to a saturated, partially unsaturated, or fully unsaturated monocyclic, bicyclic, or tricyclic heterocyclic radical containing at least one heteroatom as ring members, wherein each said heteroatom may be independently selected from the group consisting of nitrogen, oxygen, and sulfur. In certain
embodiments, said heterocycloalkyl will comprise from 1 to 4 heteroatoms as ring
30 members. In further embodiments, said heterocycloalkyl will comprise from 1 to 2 heteroatoms ring members. In certain embodiments, said heterocycloalkyl will

comprise from 3 to 8 ring members in each ring. In further embodiments, said heterocycloalkyl will comprise from 3 to 7 ring members in each ring. In yet further embodiments, said heterocycloalkyl will comprise from 5 to 6 ring members in each ring. "Heterocycloalkyl" and "heterocycle" are intended to include sugars, sulfones, sulfoxides, N-oxides of tertiary nitrogen ring members, and carbocyclic fused and benzo fused ring systems; additionally, both terms also include systems where a heterocycle ring is fused to an aryl group, as defined herein, or an additional heterocycle group. Examples of heterocycloalkyl groups include aziridinyl, azetidiny, 1,3-benzodioxolyl, dihydroisoindolyl, dihydroisoquinoliny, dihydrocinnoliny, dihydrobenzodioxiny, dihydro[1,3]oxazolo[4,5-b]pyridiny, benzothiazolyl, dihydroindolyl, dihy-dropyridiny, 1,3-dioxanyl, 1,4-dioxanyl, 1,3-dioxolanyl, isoindoliny, morpholiny, piperaziny, pyrrolidiny, tetrahydropyridiny, piperidiny, thiomorpholiny, and the like. The heterocycloalkyl groups may be optionally substituted unless specifically prohibited.

15 The term "hydraziny" as used herein, alone or in combination, refers to two amino groups joined by a single bond, i.e., $-N-N-$.

The term "hydroxamic acid" as used herein, refers to $-C(O)ON(R)O(R')$, wherein R and R' are as defined herein, or the corresponding "hydroxamate" anion, including any corresponding hydroxamic acid salt.

20 The term "hydroxy," as used herein, alone or in combination, refers to $-OH$.

The term "hydroxyalkyl," as used herein, alone or in combination, refers to a hydroxy group attached to the parent molecular moiety through an alkyl group.

The term "imino," as used herein, alone or in combination, refers to $=N-$.

The term "iminohydroxy," as used herein, alone or in combination, refers to $=N(OH)$ and $=N-O-$.

The term "isocyanato" refers to a $-NCO$ group.

The term "isothiocyanato" refers to a $-NCS$ group.

The phrase "linear chain of atoms" refers to the longest straight chain of atoms independently selected from carbon, nitrogen, oxygen and sulfur.

The term "lower," as used herein, alone or in combination, means containing from 1 to and including 6 carbon atoms.

The term "mercaptyl" as used herein, alone or in combination, refers to an RS-group, where R is as defined herein.

5 The term "nitro," as used herein, alone or in combination, refers to $-\text{NO}_2$.

The terms "oxy" or "oxa" as used herein, alone or in combination, refer to $-\text{O}-$.

The term "oxo," as used herein, alone or in combination, refers to $=\text{O}$.

The term "perhaloalkoxy" refers to an alkoxy group where all of the hydrogen atoms are replaced by halogen atoms.

10 The term "perhaloalkyl" as used herein, alone or in combination, refers to an alkyl group where all of the hydrogen atoms are replaced by halogen atoms.

The term "phosphoamide" as used herein, alone or in combination, refers to a phosphate group $[(\text{OH})_2\text{P}(\text{O})\text{O}-]$ in which one or more of the hydroxyl groups has been replaced by nitrogen, amino, or amido.

15 The term "phosphonate" as used herein, alone or in combination, refers to a group of the form $\text{ROP}(\text{OR}')(\text{OR})\text{O}-$ wherein R and R' are selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, acyl, heteroalkyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, and heterocycloalkyl, any of which may themselves be optionally substituted.

"Phosphonate" includes "phosphate $[(\text{OH})_2\text{P}(\text{O})\text{O}-]$ and related phosphoric acid anions which may form salts.

20 The terms "sulfonate," "sulfonic acid," and "sulfonic," as used herein, alone or in combination, refers to the $-\text{SO}_3\text{H}$ group and its anion as the sulfonic acid is used in salt formation.

The term "sulfanyl," as used herein, alone or in combination, refers to $-\text{S}-$.

25 The term "sulfinyl," as used herein, alone or in combination, refers to $-\text{S}(\text{O})-$.

The term "sulfonyl," as used herein, alone or in combination, refers to $-\text{S}(\text{O})_2-$.

The term "N-sulfonamido" refers to a $\text{RS}(=\text{O})_2\text{NR}'$ - group with R and R' as defined herein.

30 The term "S-sulfonamido" refers to a $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NRR}'$, group, with R and R' as defined herein.

The terms "thia" and "thio," as used herein, alone or in combination, refer to a –S– group or an ether wherein the oxygen is replaced with sulfur. The oxidized derivatives of the thio group, namely sulfinyl and sulfonyl, are included in the definition of thia and thio.

5 The term "thiol," as used herein, alone or in combination, refers to an –SH group.

The term "thiocarbonyl," as used herein, when alone includes thioformyl –C(S)H and in combination is a –C(S)– group.

10 The term "N-thiocarbamyl" refers to an ROC(S)NR'– group, with R and R' as defined herein.

The term "O-thiocarbamyl" refers to a –OC(S)NRR' group with R and R' as defined herein.

The term "thiocyanato" refers to a –CNS group.

15 The term "trihalomethanesulfonamido" refers to a X₃CS(O)₂NR– group with X is a halogen and R as defined herein.

The term "trihalomethanesulfonyl" refers to a X₃CS(O)₂– group where X is a halogen.

The term "trihalomethoxy" refers to a X₃CO– group where X is a halogen.

20 The term "trisubstituted silyl," as used herein, alone or in combination, refers to a silicone group substituted at its three free valences with groups as listed herein under the definition of substituted amino. Examples include trimethylsilyl, tert-butyl dimethylsilyl, triphenylsilyl and the like.

Any definition herein may be used in combination with any other definition to describe a composite structural group. By convention, the trailing element of any such definition is that which attaches to the parent moiety. For example, the composite group alkylamido would represent an alkyl group attached to the parent molecule through an amido group, and the term alkoxyalkyl would represent an alkoxy group attached to the parent molecule through an alkyl group.

25

When a group is defined to be "null," what is meant is that said group is absent.

30 A "null" group occurring between two other group may also be understood to be a

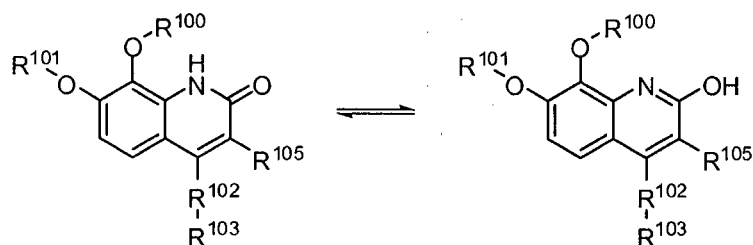
collapsing of flanking groups. For example, if in $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, the element G^2 were null, said group would become $-(CH_2)_sG^1G^3$.

The term "optionally substituted" means the antecedent group may be substituted or unsubstituted. When substituted, the substituents of an "optionally substituted" group may include, without limitation, one or more substituents independently selected from the following groups or a particular designated set of groups, alone or in combination: lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower alkanoyl, lower heteroalkyl, lower heterocycloalkyl, lower haloalkyl, lower haloalkenyl, lower haloalkynyl, lower perhaloalkyl, lower perhaloalkoxy, lower cycloalkyl, phenyl, aryl, aryloxy, lower alkoxy, lower haloalkoxy, oxo, lower acyloxy, carbonyl, carboxyl, lower alkylcarbonyl, lower carboxyester, lower carboxamido, cyano, hydrogen, halogen, hydroxy, amino, lower alkylamino, arylamino, amido, nitro, thiol, lower alkylthio, lower haloalkylthio, lower perhaloalkylthio, arylthio, sulfonate, sulfonic acid, trisubstituted silyl, N_3 , SH, SCH_3 , $C(O)CH_3$, CO_2CH_3 , CO_2H , pyridinyl, thiophene, furanyl, lower carbamate, and lower urea. Two substituents may be joined together to form a fused five-, six-, or seven-membered carbocyclic or heterocyclic ring consisting of zero to three heteroatoms, for example forming methylenedioxy or ethylenedioxy. An optionally substituted group may be unsubstituted (e.g., $-CH_2CH_3$), fully substituted (e.g., $-CF_2CF_3$), monosubstituted (e.g., $-CH_2CH_2F$) or substituted at a level anywhere in-between fully substituted and monosubstituted (e.g., $-CH_2CF_3$). Where substituents are recited without qualification as to substitution, both substituted and unsubstituted forms are encompassed. Where a substituent is qualified as "substituted," the substituted form is specifically intended. Additionally, different sets of optional substituents to a particular moiety may be defined as needed; in these cases, the optional substitution will be as defined, often immediately following the phrase, "optionally substituted with."

The term R or the term R', appearing by itself and without a number designation, unless otherwise defined, refers to a moiety selected from the group consisting of hydrogen, hydroxyl, halogen, alkyl, cycloalkyl, heteroalkyl, aryl, heteroaryl and heterocycloalkyl, any of which may be optionally substituted. Such R and R' groups should be understood to be optionally substituted as defined herein.

Whether an R group has a number designation or not, every R group, including R, R', and Rⁿ where n=(1, 2, 3, ...n), every substituent, and every term should be understood to be independent of every other in terms of selection from a group. Should any variable, substituent, or term (e.g. aryl, heterocycle, R, etc.) occur more than one time
5 in a formula or generic structure, its definition at each occurrence is independent of the definition at every other occurrence. Those of skill in the art will further recognize that certain groups may be attached to a parent molecule or may occupy a position in a chain of elements from either end as written. Thus, by way of example only, an unsymmetrical group such as -C(O)N(R)- may be attached to the parent moiety at
10 either the carbon or the nitrogen.

Asymmetric centers exist in the compounds of the present invention. These centers are designated by the symbols "R" or "S," depending on the configuration of substituents around the chiral carbon atom. It should be understood that the invention encompasses all stereochemical isomeric forms, including diastereomeric,
15 enantiomeric, and epimeric forms, as well as d-isomers and l-isomers, and mixtures thereof. Individual stereoisomers of compounds can be prepared synthetically from commercially available starting materials which contain chiral centers or by preparation of mixtures of enantiomeric products followed by separation such as conversion to a mixture of diastereomers followed by separation or recrystallization,
20 chromatographic techniques, direct separation of enantiomers on chiral chromatographic columns, or any other appropriate method known in the art. Starting compounds of particular stereochemistry are either commercially available or can be made and resolved by techniques known in the art. Additionally, the compounds of the present invention may exist as geometric isomers. The present invention includes all
25 cis, trans, syn, anti, entgegen (E), and zusammen (Z) isomers as well as the appropriate mixtures thereof. Additionally, compounds may exist as tautomers, including keto-enol tautomers; all tautomeric isomers are provided by this invention. By way of example, the following pairs of tautomers illustrate how both forms are contemplated herein:



Additionally, the compounds of the present invention can exist in unsolvated as well as solvated forms with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol, and the like. In general, the solvated forms are considered equivalent to the unsolvated forms for the purposes of the present invention.

The term “bond” refers to a covalent linkage between two atoms, or two moieties when the atoms joined by the bond are considered to be part of larger substructure. A bond may be single, double, or triple unless otherwise specified. A dashed line between two atoms in a drawing of a molecule indicates that an additional bond may be present or absent at that position.

The term “disease” as used herein is intended to be generally synonymous, and is used interchangeably with, the terms “disorder” and “condition” (as in medical condition), in that all reflect an abnormal condition of the body or of one of its parts that impairs normal functioning and is typically manifested by distinguishing signs and symptoms.

The term “combination therapy” means the administration of two or more therapeutic agents to treat a therapeutic condition or disorder described in the present disclosure. Such administration encompasses co-administration of these therapeutic agents in a substantially simultaneous manner, such as in a single capsule having a fixed ratio of active ingredients or in multiple, separate capsules for each active ingredient. In addition, such administration also encompasses use of each type of therapeutic agent in a sequential manner. In either case, the treatment regimen will provide beneficial effects of the drug combination in treating the conditions or disorders described herein.

“PDE4 inhibitor” is used herein to refer to a compound that exhibits an IC_{50} with respect to PDE4 activity of no more than about 100 μM and more typically not

more than about 50 μM , as measured in the PDE4 assay described generally hereinbelow. "IC₅₀" is that concentration of inhibitor which reduces the activity of an enzyme (e.g., PDE4) to half-maximal level. Certain representative compounds of the present invention have been discovered to exhibit inhibition against PDE4. In certain
5 embodiments, compounds will exhibit an IC₅₀ with respect to PDE4 of no more than about 10 μM ; in further embodiments, compounds will exhibit an IC₅₀ with respect to PDE4 of no more than about 5 μM ; in yet further embodiments, compounds will exhibit an IC₅₀ with respect to PDE4 of not more than about 1 μM , as measured in the PDE4 assay described herein. In yet further embodiments, compounds will exhibit an
10 IC₅₀ with respect to PDE4 of not more than about 200 nM.

The phrase "therapeutically effective" is intended to qualify the amount of active ingredients used in the treatment of a disease or disorder. This amount will achieve the goal of reducing or eliminating the said disease or disorder.

As used herein, reference to "treatment" of a patient is intended to include
15 prophylaxis. The term "patient" means all mammals including humans. Examples of patients include humans, cows, dogs, cats, goats, sheep, pigs, and rabbits. Preferably, the patient is a human.

The term "prodrug" refers to a compound that is made more active in vivo. Certain of the present compounds can also exist as prodrugs, as described in *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism : Chemistry, Biochemistry, and Enzymology* (Testa, Bernard and Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zurich, Switzerland 2003). Prodrugs of the compounds described herein are structurally modified forms of the compound that readily undergo chemical changes under physiological conditions to provide the compound. Additionally, prodrugs can be converted to the compound by chemical or
20 biochemical methods in an ex vivo environment. For example, prodrugs can be slowly converted to a compound when placed in a transdermal patch reservoir with a suitable enzyme or chemical reagent. Prodrugs are often useful because, in some situations, they may be easier to administer than the compound, or parent drug. They may, for instance, be bioavailable by oral administration whereas the parent drug is not. The
25 prodrug may also have improved solubility in pharmaceutical compositions over the
30 parent drug. A wide variety of prodrug derivatives are known in the art, such as those

that rely on hydrolytic cleavage or oxidative activation of the prodrug. An example, without limitation, of a prodrug would be a compound which is administered as an ester (the "prodrug"), but then is metabolically hydrolyzed to the carboxylic acid, the active entity. Additional examples include peptidyl derivatives of a compound. The
5 term "therapeutically acceptable prodrug," refers to those prodrugs or zwitterions which are suitable for use in contact with the tissues of patients without undue toxicity, irritation, and allergic response, are commensurate with a reasonable benefit/risk ratio, and are effective for their intended use.

The compounds of the present invention can exist as therapeutically acceptable
10 salts. The present invention includes compounds listed above in the form of salts, including acid addition salts. Suitable salts include those formed with both organic and inorganic acids. Such acid addition salts will normally be pharmaceutically acceptable. However, salts of non-pharmaceutically acceptable salts may be of utility in the preparation and purification of the compound in question. Basic addition salts may
15 also be formed and be pharmaceutically acceptable. For a more complete discussion of the preparation and selection of salts, refer to *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCHA, Zurich, Switzerland, 2002).

The term "therapeutically acceptable salt," as used herein, represents salts or zwitterionic forms of the compounds of the present invention which are water or oil-
20 soluble or dispersible and therapeutically acceptable as defined herein. The salts can be prepared during the final isolation and purification of the compounds or separately by reacting the appropriate compound in the form of the free base with a suitable acid. Representative acid addition salts include acetate, adipate, alginate, L-ascorbate, aspartate, benzoate, benzenesulfonate (besylate), bisulfate, butyrate, camphorate, camphorsulfonate, citrate, digluconate, formate, fumarate, gentisate, glutarate,
25 glycerophosphate, glycolate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, hippurate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, 2-hydroxyethansulfonate (isethionate), lactate, maleate, malonate, DL-mandelate, mesitylenesulfonate, methanesulfonate, naphthylenesulfonate, nicotinate, 2-naphthalenesulfonate, oxalate, pamoate, pectinate,
30 persulfate, 3-phenylpropionate, phosphonate, picrate, pivalate, propionate, pyroglutamate, succinate, sulfonate, tartrate, L-tartrate, trichloroacetate,

trifluoroacetate, phosphate, glutamate, bicarbonate, para-toluenesulfonate (p-tosylate), and undecanoate. Also, basic groups in the compounds of the present invention can be quaternized with methyl, ethyl, propyl, and butyl chlorides, bromides, and iodides; dimethyl, diethyl, dibutyl, and diamyl sulfates; decyl, lauryl, myristyl, and steryl chlorides, bromides, and iodides; and benzyl and phenethyl bromides. Examples of acids which can be employed to form therapeutically acceptable addition salts include inorganic acids such as hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, and phosphoric, and organic acids such as oxalic, maleic, succinic, and citric. Salts can also be formed by coordination of the compounds with an alkali metal or alkaline earth ion. Hence, the present invention contemplates sodium, potassium, magnesium, and calcium salts of the compounds disclosed herein, and the like.

Basic addition salts can be prepared during the final isolation and purification of the compounds by reacting a carboxyl group with a suitable base such as the hydroxide, carbonate, or bicarbonate of a metal cation or with ammonia or an organic primary, secondary, or tertiary amine. The cations of therapeutically acceptable salts include lithium, sodium, potassium, calcium, magnesium, and aluminum, as well as nontoxic quaternary amine cations such as ammonium, tetramethylammonium, tetraethylammonium, methylamine, dimethylamine, trimethylamine, triethylamine, diethylamine, ethylamine, tributylamine, pyridine, *N,N*-dimethylaniline, *N*-methylpiperidine, *N*-methylmorpholine, dicyclohexylamine, procaine, dibenzylamine, *N,N*-dibenzylphenethylamine, 1-phenamine, and *N,N'*-dibenzylethylenediamine. Other representative organic amines useful for the formation of base addition salts include ethylenediamine, ethanolamine, diethanolamine, piperidine, and piperazine.

While it may be possible for the compounds of the subject invention to be administered as the raw chemical, it is also possible to present them as a pharmaceutical formulation. Accordingly, provided herein are pharmaceutical formulations which comprise one or more of certain compounds of the present invention, or one or more pharmaceutically acceptable salts, esters, prodrugs, amides, or solvates thereof, together with one or more pharmaceutically acceptable carriers thereof and optionally one or more other therapeutic ingredients. The carrier(s) must be "acceptable" in the sense of being compatible with the other ingredients of the

formulation and not deleterious to the recipient thereof. Proper formulation is dependent upon the route of administration chosen. Any of the well-known techniques, carriers, and excipients may be used as suitable and as understood in the art; *e.g.*, in Remington's Pharmaceutical Sciences. The pharmaceutical compositions disclosed herein may be manufactured in any manner known in the art, *e.g.*, by means of conventional mixing, dissolving, granulating, dragee-making, levigating, emulsifying, encapsulating, entrapping or compression processes.

The formulations include those suitable for oral, parenteral (including subcutaneous, intradermal, intramuscular, intravenous, intraarticular, and intramedullary), intraperitoneal, transmucosal, transdermal, rectal and topical (including dermal, buccal, sublingual and intraocular) administration although the most suitable route may depend upon for example the condition and disorder of the recipient. The formulations may conveniently be presented in unit dosage form and may be prepared by any of the methods well known in the art of pharmacy. Typically, these methods include the step of bringing into association a compound of the subject invention or a pharmaceutically acceptable salt, ester, amide, prodrug or solvate thereof ("active ingredient") with the carrier which constitutes one or more accessory ingredients. In general, the formulations are prepared by uniformly and intimately bringing into association the active ingredient with liquid carriers or finely divided solid carriers or both and then, if necessary, shaping the product into the desired formulation.

Formulations of the present invention suitable for oral administration may be presented as discrete units such as capsules, cachets or tablets each containing a predetermined amount of the active ingredient; as a powder or granules; as a solution or a suspension in an aqueous liquid or a non-aqueous liquid; or as an oil-in-water liquid emulsion or a water-in-oil liquid emulsion. The active ingredient may also be presented as a bolus, electuary or paste.

Pharmaceutical preparations which can be used orally include tablets, push-fit capsules made of gelatin, as well as soft, sealed capsules made of gelatin and a plasticizer, such as glycerol or sorbitol. Tablets may be made by compression or molding, optionally with one or more accessory ingredients. Compressed tablets may

be prepared by compressing in a suitable machine the active ingredient in a free-flowing form such as a powder or granules, optionally mixed with binders, inert diluents, or lubricating, surface active or dispersing agents. Molded tablets may be made by molding in a suitable machine a mixture of the powdered compound
5 moistened with an inert liquid diluent. The tablets may optionally be coated or scored and may be formulated so as to provide slow or controlled release of the active ingredient therein. All formulations for oral administration should be in dosages suitable for such administration. The push-fit capsules can contain the active ingredients in admixture with filler such as lactose, binders such as starches, and/or
10 lubricants such as talc or magnesium stearate and, optionally, stabilizers. In soft capsules, the active compounds may be dissolved or suspended in suitable liquids, such as fatty oils, liquid paraffin, or liquid polyethylene glycols. In addition, stabilizers may be added. Dragee cores are provided with suitable coatings. For this purpose, concentrated sugar solutions may be used, which may optionally contain gum arabic,
15 talc, polyvinyl pyrrolidone, carbopol gel, polyethylene glycol, and/or titanium dioxide, lacquer solutions, and suitable organic solvents or solvent mixtures. Dyestuffs or pigments may be added to the tablets or dragee coatings for identification or to characterize different combinations of active compound doses.

The compounds may be formulated for parenteral administration by injection,
20 *e.g.*, by bolus injection or continuous infusion. Formulations for injection may be presented in unit dosage form, *e.g.*, in ampoules or in multi-dose containers, with an added preservative. The compositions may take such forms as suspensions, solutions or emulsions in oily or aqueous vehicles, and may contain formulatory agents such as suspending, stabilizing and/or dispersing agents. The formulations may be presented in
25 unit-dose or multi-dose containers, for example sealed ampoules and vials, and may be stored in powder form or in a freeze-dried (lyophilized) condition requiring only the addition of the sterile liquid carrier, for example, saline or sterile pyrogen-free water, immediately prior to use. Extemporaneous injection solutions and suspensions may be prepared from sterile powders, granules and tablets of the kind previously described.

30 Formulations for parenteral administration include aqueous and non-aqueous (oily) sterile injection solutions of the active compounds which may contain

antioxidants, buffers, bacteriostats and solutes which render the formulation isotonic with the blood of the intended recipient; and aqueous and non-aqueous sterile suspensions which may include suspending agents and thickening agents. Suitable lipophilic solvents or vehicles include fatty oils such as sesame oil, or synthetic fatty acid esters, such as ethyl oleate or triglycerides, or liposomes. Aqueous injection suspensions may contain substances which increase the viscosity of the suspension, such as sodium carboxymethyl cellulose, sorbitol, or dextran. Optionally, the suspension may also contain suitable stabilizers or agents which increase the solubility of the compounds to allow for the preparation of highly concentrated solutions.

10 In addition to the formulations described previously, the compounds may also be formulated as a depot preparation. Such long acting formulations may be administered by implantation (for example subcutaneously or intramuscularly) or by intramuscular injection. Thus, for example, the compounds may be formulated with suitable polymeric or hydrophobic materials (for example as an emulsion in an acceptable oil) or ion exchange resins, or as sparingly soluble derivatives, for example, as a sparingly soluble salt.

For buccal or sublingual administration, the compositions may take the form of tablets, lozenges, pastilles, or gels formulated in conventional manner. Such compositions may comprise the active ingredient in a flavored basis such as sucrose and acacia or tragacanth.

20 The compounds may also be formulated in rectal compositions such as suppositories or retention enemas, *e.g.*, containing conventional suppository bases such as cocoa butter, polyethylene glycol, or other glycerides.

Certain compounds of the present invention may be administered topically, that is by non-systemic administration. This includes the application of a compound of the present invention externally to the epidermis or the buccal cavity and the instillation of such a compound into the ear, eye and nose, such that the compound does not significantly enter the blood stream. In contrast, systemic administration refers to oral, intravenous, intraperitoneal and intramuscular administration.

30 Formulations suitable for topical administration include liquid or semi-liquid preparations suitable for penetration through the skin to the site of inflammation such

as gels, liniments, lotions, creams, ointments or pastes, and drops suitable for administration to the eye, ear or nose. The active ingredient for topical administration may comprise, for example, from 0.001% to 10% w/w (by weight) of the formulation. In certain embodiments, the active ingredient may comprise as much as 10% w/w. In
5 other embodiments, it may comprise less than 5% w/w. In certain embodiments, the active ingredient may comprise from 2% w/w to 5% w/w. In other embodiments, it may comprise from 0.1% to 1% w/w of the formulation.

Gels for topical or transdermal administration may comprise, generally, a mixture of volatile solvents, nonvolatile solvents, and water. In certain embodiments,
10 the volatile solvent component of the buffered solvent system may include lower (C1-C6) alkyl alcohols, lower alkyl glycols and lower glycol polymers. In further embodiments, the volatile solvent is ethanol. The volatile solvent component is thought to act as a penetration enhancer, while also producing a cooling effect on the skin as it evaporates. The nonvolatile solvent portion of the buffered solvent system is
15 selected from lower alkylene glycols and lower glycol polymers. In certain embodiments, propylene glycol is used. The nonvolatile solvent slows the evaporation of the volatile solvent and reduces the vapor pressure of the buffered solvent system. The amount of this nonvolatile solvent component, as with the volatile solvent, is determined by the pharmaceutical compound or drug being used. When too little of the
20 nonvolatile solvent is in the system, the pharmaceutical compound may crystallize due to evaporation of volatile solvent, while an excess may result in a lack of bioavailability due to poor release of drug from solvent mixture. The buffer component of the buffered solvent system may be selected from any buffer commonly used in the art; in certain embodiments, water is used. A common ratio of ingredients
25 is about 20% of the nonvolatile solvent, about 40% of the volatile solvent, and about 40% water. There are several optional ingredients which can be added to the topical composition. These include, but are not limited to, chelators and gelling agents. Appropriate gelling agents can include, but are not limited to, semisynthetic cellulose derivatives (such as hydroxypropylmethylcellulose) and synthetic polymers, and
30 cosmetic agents.

Lotions include those suitable for application to the skin or eye. An eye lotion may comprise a sterile aqueous solution optionally containing a bactericide and may be prepared by methods similar to those for the preparation of drops. Lotions or liniments for application to the skin may also include an agent to hasten drying and to cool the skin, such as an alcohol or acetone, and/or a moisturizer such as glycerol or an oil such as castor oil or arachis oil.

Creams, ointments or pastes are semi-solid formulations of the active ingredient for external application. They may be made by mixing the active ingredient in finely-divided or powdered form, alone or in solution or suspension in an aqueous or non-aqueous fluid, with the aid of suitable machinery, with a greasy or non-greasy base. The base may comprise hydrocarbons such as hard, soft or liquid paraffin, glycerol, beeswax, a metallic soap; a mucilage; an oil of natural origin such as almond, corn, arachis, castor or olive oil; wool fat or its derivatives or a fatty acid such as stearic or oleic acid together with an alcohol such as propylene glycol or a macrogel. The formulation may incorporate any suitable surface active agent such as an anionic, cationic or non-ionic surfactant such as a sorbitan ester or a polyoxyethylene derivative thereof. Suspending agents such as natural gums, cellulose derivatives or inorganic materials such as siliceous silicas, and other ingredients such as lanolin, may also be included.

Drops may comprise sterile aqueous or oily solutions or suspensions and may be prepared by dissolving the active ingredient in a suitable aqueous solution of a bactericidal and/or fungicidal agent and/or any other suitable preservative, and, in certain embodiments, including a surface active agent. The resulting solution may then be clarified by filtration, transferred to a suitable container which is then sealed and sterilized by autoclaving or maintaining at 98-100°C for half an hour. Alternatively, the solution may be sterilized by filtration and transferred to the container by an aseptic technique. Examples of bactericidal and fungicidal agents suitable for inclusion in the drops are phenylmercuric nitrate or acetate (0.002%), benzalkonium chloride (0.01%) and chlorhexidine acetate (0.01%). Suitable solvents for the preparation of an oily solution include glycerol, diluted alcohol and propylene glycol.

Formulations for topical administration in the mouth, for example buccally or sublingually, include lozenges comprising the active ingredient in a flavored basis such as sucrose and acacia or tragacanth, and pastilles comprising the active ingredient in a basis such as gelatin and glycerin or sucrose and acacia.

5 For administration by inhalation, compounds may be conveniently delivered from an insufflator, nebulizer pressurized packs or other convenient means of delivering an aerosol spray. Pressurized packs may comprise a suitable propellant such as dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, carbon dioxide or other suitable gas. In the case of a pressurized aerosol, the dosage unit may
10 be determined by providing a valve to deliver a metered amount. Alternatively, for administration by inhalation or insufflation, the compounds according to the invention may take the form of a dry powder composition, for example a powder mix of the compound and a suitable powder base such as lactose or starch. The powder composition may be presented in unit dosage form, in for example, capsules,
15 cartridges, gelatin or blister packs from which the powder may be administered with the aid of an inhalator or insufflator.

Preferred unit dosage formulations are those containing an effective dose, as herein below recited, or an appropriate fraction thereof, of the active ingredient.

It should be understood that in addition to the ingredients particularly
20 mentioned above, the formulations described above may include other agents conventional in the art having regard to the type of formulation in question, for example those suitable for oral administration may include flavoring agents.

Compounds may be administered orally or via injection at a dose of from 0.1 to 500 mg/kg per day. The dose range for adult humans is generally from 5 mg to 2
25 g/day. Tablets or other forms of presentation provided in discrete units may conveniently contain an amount of one or more compounds which is effective at such dosage or as a multiple of the same, for instance, units containing 5 mg to 500 mg, usually around 10 mg to 200 mg.

The amount of active ingredient that may be combined with the carrier
30 materials to produce a single dosage form will vary depending upon the host treated and the particular mode of administration.

The compounds can be administered in various modes, *e.g.* orally, topically, or by injection. The precise amount of compound administered to a patient will be the responsibility of the attendant physician. The specific dose level for any particular patient will depend upon a variety of factors including the activity of the specific compound employed, the age, body weight, general health, sex, diets, time of administration, route of administration, rate of excretion, drug combination, the precise disorder being treated, and the severity of the indication or condition being treated. Also, the route of administration may vary depending on the condition and its severity.

In certain instances, it may be appropriate to administer at least one of the compounds described herein (or a pharmaceutically acceptable salt, ester, or prodrug thereof) in combination with another therapeutic agent. By way of example only, if one of the side effects experienced by a patient upon receiving one of the compounds herein is hypertension, then it may be appropriate to administer an anti-hypertensive agent in combination with the initial therapeutic agent. Or, by way of example only, the therapeutic effectiveness of one of the compounds described herein may be enhanced by administration of an adjuvant (*i.e.*, by itself the adjuvant may only have minimal therapeutic benefit, but in combination with another therapeutic agent, the overall therapeutic benefit to the patient is enhanced). Or, by way of example only, the benefit of experienced by a patient may be increased by administering one of the compounds described herein with another therapeutic agent (which also includes a therapeutic regimen) that also has therapeutic benefit. By way of example only, in a treatment for diabetes involving administration of one of the compounds described herein, increased therapeutic benefit may result by also providing the patient with another therapeutic agent for diabetes. In any case, regardless of the disease, disorder or condition being treated, the overall benefit experienced by the patient may simply be additive of the two therapeutic agents or the patient may experience a synergistic benefit.

In any case, the multiple therapeutic agents (at least one of which is a compound of the present invention) may be administered in any order or even simultaneously. If simultaneously, the multiple therapeutic agents may be provided in a single, unified form, or in multiple forms (by way of example only, either as a single

pill or as two separate pills). One of the therapeutic agents may be given in multiple doses, or both may be given as multiple doses. If not simultaneous, the timing between the multiple doses may be any duration of time ranging from a few minutes to four weeks.

5 Thus, in another aspect, the present invention provides methods for treating PDE4-mediated disorders in a human or animal subject in need of such treatment comprising administering to said subject an amount of a compound of the present invention effective to reduce or prevent said disorder in the subject in combination with at least one additional agent for the treatment of said disorder that is known in the art.

10 In a related aspect, the present invention provides therapeutic compositions comprising at least one compound of the present invention in combination with one or more additional agents for the treatment of PDE4-mediated disorders.

Compounds of the subject invention may be useful in treating PDE4-mediated disease, disorders and conditions. In certain embodiments, said compounds may find
15 use in treating acute and chronic pain and inflammation. The compounds of the present invention may be useful to treat patients with neuropathy, neuropathic pain, or inflammatory pain such as reflex sympathetic dystrophy/causalgia (nerve injury), peripheral neuropathy (including diabetic neuropathy), intractable cancer pain, complex regional pain syndrome, and entrapment neuropathy (carpel tunnel
20 syndrome). The compounds may also be useful in the treatment of pain associated with acute herpes zoster (shingles), postherpetic neuralgia (PHN), and associated pain syndromes such as ocular pain. The compounds may further be useful as analgesics in the treatment of pain such as surgical analgesia, or as an antipyretic for the treatment of fever. Pain indications include, but are not limited to, post-surgical pain for various
25 surgical procedures including post-cardiac surgery, dental pain/dental extraction, pain resulting from cancer, muscular pain, mastalgia, pain resulting from dermal injuries, lower back pain, headaches of various etiologies, including migraine, and the like. The compounds may also be useful for the treatment of pain-related disorders such as tactile allodynia and hyperalgesia. The pain may be somatogenic (either nociceptive or
30 neuropathic), acute and/or chronic. The PDE4 inhibitors of the subject invention may

also be useful in conditions where NSAIDs, morphine or fentanyl opiates and/or other opioid analgesics would traditionally be administered.

Furthermore, compounds of the subject invention may be used in the treatment or prevention of opiate tolerance in patients needing protracted opiate analgesics, and benzodiazepine tolerance in patients taking benzodiazepines, and other addictive behavior, for example, nicotine addiction, alcoholism, and eating disorders. Moreover, the compounds and methods of the present invention may be useful in the treatment or prevention of drug withdrawal symptoms, for example treatment or prevention of symptoms of withdrawal from opiate, alcohol, or tobacco addiction.

10 In addition, compounds of the subject invention may be used to treat insulin resistance and other metabolic disorders such as atherosclerosis that are typically associated with an exaggerated inflammatory signaling.

The present invention encompasses therapeutic methods using novel selective PDE4 inhibitors to treat or prevent respiratory disease or conditions, including therapeutic methods of use in medicine for preventing and treating a respiratory disease or condition including: asthmatic conditions including allergen-induced asthma, exercise-induced asthma, pollution-induced asthma, cold-induced asthma, and viral-induced asthma; asthma-related diseases such as airway hyperreactivity and small airway disease; chronic obstructive pulmonary diseases including chronic bronchitis with normal airflow, chronic bronchitis with airway obstruction (chronic obstructive bronchitis), emphysema, asthmatic bronchitis, and bullous disease; and other pulmonary diseases involving inflammation including bronchiolitis, bronchioectasis, cystic fibrosis, pigeon fancier's disease, farmer's lung, acute respiratory distress syndrome, pneumonia, pneumonitis, aspiration or inhalation injury, fat embolism in the lung, acidosis inflammation of the lung, acute pulmonary edema, acute mountain sickness, acute pulmonary hypertension, persistent pulmonary hypertension of the newborn, perinatal aspiration syndrome, hyaline membrane disease, acute pulmonary thromboembolism, heparin-protamine reactions, sepsis, status asthmaticus, hypoxia, dyspnea, hypercapnea, hyperinflation, hypoxemia, and cough. Further, compounds disclosed herein would find use in the treatment of allergic disorders such as delayed

15
20
25
30

type hypersensitivity reaction, allergic contact dermatitis, allergic rhinitis, and chronic sinusitis.

Other disorders or conditions which may be treated by the compounds of the present invention include inflammation and related disorders. The compounds of the present invention may be useful as anti-inflammatory agents with the additional benefit of having significantly less harmful side effects. The compounds may be useful to treat arthritis, including but not limited to rheumatoid arthritis, spondyloarthropathies, gouty arthritis, osteoarthritis, juvenile arthritis, acute rheumatic arthritis, enteropathic arthritis, neuropathic arthritis, psoriatic arthritis, reactive arthritis (Reiter's syndrome), and pyogenic arthritis, and autoimmune diseases, including systemic lupus erythematosus, hemolytic syndromes, autoimmune hepatitis, autoimmune neuropathy, vitiglio (autoimmune thyroiditis), Hashimoto's thyroiditis, anemias, myositis including polymyositis, alopecia greata, Goodpasture's syndrome, hypophytis, and pulmonary fibrosis.

The compounds may also be useful in treating osteoporosis and other related bone disorders.

These compounds may also be used to treat gastrointestinal conditions such as reflux esophagitis, diarrhea, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, gastritis, irritable bowel syndrome, Graves' disease (hyperthyroidism), necrotizing enterocolitis, and ulcerative colitis. The compounds may also be used in the treatment of pulmonary inflammation, such as that associated with viral infections and cystic fibrosis.

In addition, compounds of invention may also be useful in organ transplant patients either alone or in combination with conventional immunomodulators. Examples of conditions to be treated in said patients include graft vs. host reaction (i.e., graft vs. host disease), allograft rejections (e.g., acute allograft rejection, and chronic allograft rejection), transplant reperfusion injury, and early transplantation rejection (e.g., acute allograft rejection).

Yet further, the compounds of the invention may be useful in the treatment of pruritis and vitaligo.

The compounds of the present invention may also be useful in treating tissue damage in such diseases as vascular diseases, migraine headaches, periarteritis nodosa, thyroiditis, aplastic anemia, Hodgkin's disease, scleroderma, rheumatic fever, type I diabetes, neuromuscular junction disease including myasthenia gravis, white matter
5 disease including multiple sclerosis, sarcoidosis, nephritis, nephrotic syndrome, Langerhans' cell histiocytosis, glomerulonephritis, reperfusion injury, pancreatitis, interstitial cystitis, Behcet's syndrome, polymyositis, gingivitis, periodontis, hypersensitivity, swelling occurring after injury, ischemias including myocardial ischemia, cardiovascular ischemia, and ischemia secondary to cardiac arrest, cirrhosis,
10 septic shock, endotoxic shock, gram negative sepsis, toxic shock syndrome, stroke, ischemia reperfusion injury, multi-organ dysfunction, restenosis including restenosis following coronary bypass surgery, and the like.

The compounds of the subject invention may also be useful for the treatment of certain diseases and disorders of the nervous system. Central nervous system disorders
15 in which PDE4 inhibition may be useful include cortical dementias including Alzheimer's disease and mild cognitive impairment (MCI), central nervous system damage resulting from stroke, ischemias including cerebral ischemia (both focal ischemia, thrombotic stroke and global ischemia (for example, secondary to cardiac arrest), and trauma. Neurodegenerative disorders in which PDE4 inhibition may be
20 useful include nerve degeneration or nerve necrosis in disorders such as hypoxia, hypoglycemia, epilepsy, and in cases of central nervous system (CNS) trauma (such as spinal cord and head injury), hyperbaric oxygen convulsions and toxicity, dementia e.g. pre-senile dementia, and AIDS-related dementia, cachexia, Sydenham's chorea, Huntington's disease, Parkinson's Disease, amyotrophic lateral sclerosis (ALS),
25 Korsakoff's syndrome, and imbecility relating to a cerebral vessel disorder. Further disorders in which PDE4 inhibition might prove useful include neuropathies of the central and peripheral nervous system (including, for example, IgA neuropathy, membranous neuropathy and idiopathic neuropathy), chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, transverse myelitis, Gullain-Barre disease, encephalitis,
30 and cancers of the nervous system. Disorders of CNS function in which PDE4 inhibitors may find use include sleeping disorders, schizophrenia, depression,

depression or other symptoms associated with Premenstrual Syndrome (PMS), and anxiety.

Furthermore, the compounds of the present invention may also be useful in inhibiting PDE4 activity for the amelioration of systemic disorders including systemic
5 hypotension associated with septic and/or toxic hemorrhagic shock induced by a wide variety of agents; as a therapy with cytokines such as TNF, IL-1 and IL-2; and as an adjuvant to short term immunosuppression in transplant therapy.

Still other disorders or conditions which may be treated by the compounds of the subject invention include the prevention or treatment of cancer, such as colorectal
10 cancer, and cancer of the breast, lung, prostate, bladder, cervix and skin. Compounds of the invention may be used in the treatment and prevention of neoplasias including but not limited to brain cancer, bone cancer, leukemia, lymphoma, epithelial cell-derived neoplasia (epithelial carcinoma) such as basal cell carcinoma, adenocarcinoma, gastrointestinal cancer such as lip cancer, mouth cancer, esophageal cancer, small
15 bowel cancer and stomach cancer, colon cancer, liver cancer, bladder cancer, pancreas cancer, ovary cancer, cervical cancer, lung cancer, breast cancer and skin cancer, such as squamous cell and basal cell cancers, prostate cancer, renal cell carcinoma, and other known cancers that effect epithelial cells throughout the body. The neoplasia can be selected from gastrointestinal cancer, liver cancer, bladder cancer, pancreas cancer,
20 ovary cancer, prostate cancer, cervical cancer, lung cancer, breast cancer and skin cancer, such as squamous cell and basal cell cancers. The present compounds and methods may also be used to treat the fibrosis which occurs with radiation therapy. The present compounds and methods may be used to treat subjects having adenomatous polyps, including those with familial adenomatous polyposis (FAP).
25 Additionally, the present compounds and methods may be used to prevent polyps from forming in patients at risk of FAP.

The compounds of the subject invention may be used in the treatment of ophthalmic diseases, such as dry eye, glaucoma, corneal neovascularization, optic neuritis, Sjogren's syndrome, retinal ganglion degeneration, ocular ischemia, retinitis,
30 retinopathies, uveitis, ocular photophobia, and of inflammation and pain associated with acute injury to the eye tissue. Specifically, the compounds may be used to treat

glaucomatous retinopathy and/or diabetic retinopathy. The compounds may also be used to treat post-operative inflammation or pain as from ophthalmic surgery such as cataract surgery and refractive surgery.

Moreover, compounds of the subject invention may be used in the treatment of
5 menstrual cramps, dysmenorrhea, premature labor, endometriosis, tendonitis, bursitis, skin-related conditions such as psoriasis, eczema, burns, sunburn, dermatitis, pancreatitis, hepatitis, lichen planus, scleritis, scleroderma, dermatomyositis, and the like. Other conditions in which the compounds of the subject invention may be used include diabetes (type I or type II), atherosclerosis, congestive heart failure,
10 myocarditis, atherosclerosis, cerebral ischemia, angiogenesis, pulmonary hypertension, and aortic aneurysm.

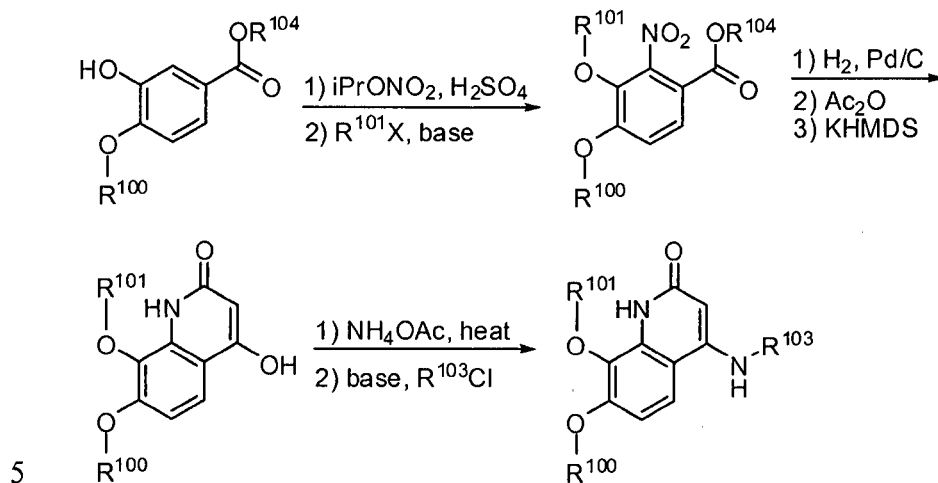
The present compounds may also be used in co-therapies, partially or completely, in place of other conventional anti-inflammatory therapies, such as together with steroids, NSAIDs, COX-2 selective inhibitors, 5-lipoxygenase inhibitors,
15 LTB₄ antagonists and LTA₄ hydrolase inhibitors. The compounds of the subject invention may also be used to prevent tissue damage when therapeutically combined with antibacterial or antiviral agents.

Besides being useful for human treatment, the compounds and formulations of the present invention are also useful for veterinary treatment of companion animals,
20 exotic animals and farm animals, including mammals, rodents, and the like. More preferred animals include horses, dogs, and cats.

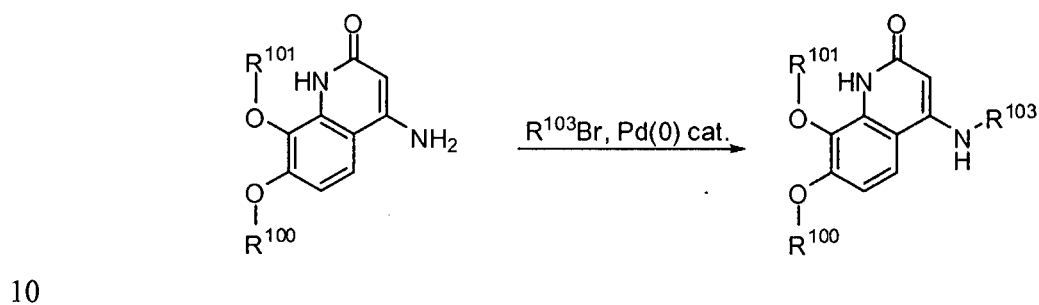
GENERAL SYNTHETIC METHODS FOR PREPARING COMPOUNDS

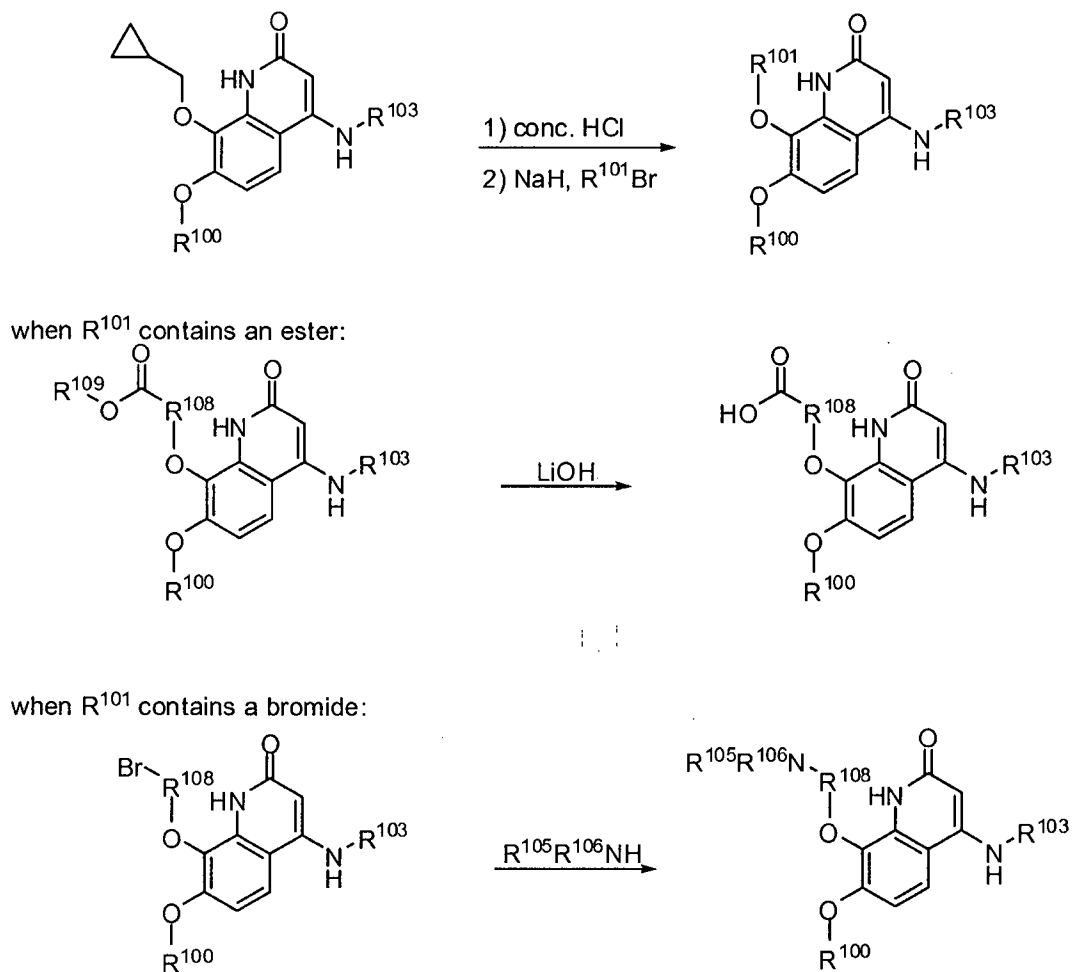
The following schemes can be used to practice the present invention.

Scheme 1



Scheme 2



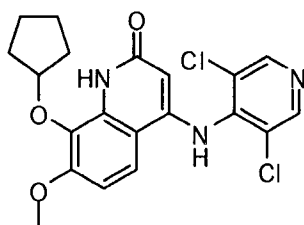
Scheme 3

The invention is further illustrated by the following examples.

5

EXAMPLE 1

8-(Cyclopentyloxy)-4-(3,5-dichloropyridin-4-ylamino)-7-methoxyquinolin-2(1H)-one



Step 1

Sulfuric acid (3.0 mL, 56 mmol) was added dropwise over 2 min to a solution of methyl 3-hydroxy-4-methoxybenzoate (3.64 g, 20 mmol), tetrabutylammonium hydrogensulfate (340 mg, 1.0 mmol), isopropyl nitrate (5.0 mL, 50 mmol), and dichloromethane (40 mL) at 0 °C. The reaction was allowed to warm to rt, maintained for 45 min, and then quenched with ice water (100 mL). This mixture was extracted with dichloromethane (250 mL × 2). The combined extracts were dried, filtered, concentrated, and purified by silica gel chromatography (4:1→3:7; hexanes:ethyl acetate) to give methyl 3-hydroxy-4-methoxy-2-nitrobenzoate: MS (ESI): 228.4.

Step 2

A mixture of methyl 3-hydroxy-4-methoxy-2-nitrobenzoate (1.14 g, 5.0 mmol), bromocyclopentane (0.7 mL, 6.5 mmol), potassium carbonate (2.0 g, 14 mmol), and anhydrous acetonitrile (15 mL) was refluxed under N₂. After 19 h, the reaction was allowed to cool to rt, concentrated, and purified by silica gel chromatography (4:1→3:2; hexanes:ethyl acetate) to give methyl 3-(cyclopentyloxy)-4-methoxy-2-nitrobenzoate: MS (ESI): 296.5.

Step 3

A mixture of methyl 3-(cyclopentyloxy)-4-methoxy-2-nitrobenzoate (750 mg, 2.54 mmol), 10% Pd/C (50 % H₂O, 500 mg, 0.23 mmol Pd), and methanol (10 mL) was stirred vigorously at rt under an atmosphere of H₂. After 21 h, the mixture was filtered through Celite and concentrated to give methyl 2-amino-3-(cyclopentyloxy)-4-methoxybenzoate: MS (ESI): 266.5.

Step 4

A solution of methyl 2-amino-3-(cyclopentyloxy)-4-methoxybenzoate (5.54 g, 20.9 mmol), acetic anhydride (21.0 mL, 222 mmol), and dioxane (35 mL) was heated at 40 °C under N₂ for 17 h and then allowed to cool to rt. Water (10 mL) was added, and after 15 min of stirring, the reaction was concentrated to give methyl 2-acetamido-3-(cyclopentyloxy)-4-methoxybenzoate: MS (ESI): 307.9.

Step 5

A solution of methyl 2-acetamido-3-(cyclopentyloxy)-4-methoxybenzoate (6.42 g, 20.9 mmol) and anhydrous THF (60 mL) was added via syringe pump (1 mL/min) to

600051

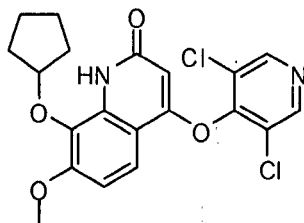
a solution of KHMDS (150 mL, 0.5M PhMe, 75 mmol) at -78 °C under N₂. The reaction was allowed to slowly warm to rt as the bath expired overnight. After 17 h, the reaction was poured into ice/water (250 mL), let stir for 10 min, and the layers were separated. The aqueous was washed with ether (150 mL), acidified with conc. HCl (7 mL), and filtered to give 8-(cyclopentyloxy)-4-hydroxy-7-methoxyquinolin-2(1H)-one: MS (ESI): 276.0.

Step 6

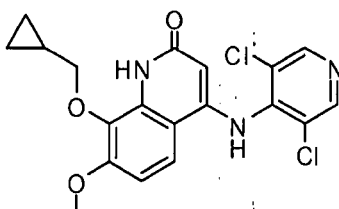
A mixture of 8-(cyclopentyloxy)-4-hydroxy-7-methoxyquinolin-2(1H)-one (350 mg, 1.3 mmol), ammonium acetate (4.0 g, 52 mmol), and anhydrous m-xylene (10 mL) was heated at 150 °C under N₂ for 48 h and then allowed to cool to rt. The mixture was concentrated to dryness, diluted with water (25 mL), stirred for 2 min, sonicated for 1 min, and then stirred for 5 min. The free-flowing solid was filtered, washed with water (25 mL), and pumped to dryness to give 4-amino-8-(cyclopentyloxy)-7-methoxyquinolin-2(1H)-one: MS (ESI): 274.9.

Step 7

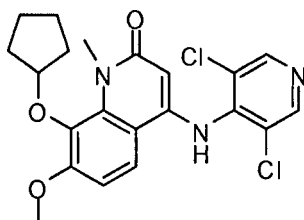
4-Amino-8-(cyclopentyloxy)-7-methoxyquinolin-2(1H)-one (340 mg, 1.24 mmol) was added in 3 portions over 5 min to a mixture of sodium hydride (110 mg, 60%, 2.75 mmol) and DMSO (4 mL) at rt under N₂. After 5 min, 3,4,5-trichloropyridine (271 mg, 1.49 mmol) was added. After 19 h, more sodium hydride (100 mg, 60%, 2.5 mmol) was added followed by more 3,4,5-trichloropyridine (250 mg, 1.37 mmol). After an additional 4 h, the reaction was poured into 1M KH₂PO₄ (75 mL) and stirred for 5 min. The solids were filtered, washed with water (25 mL), and then purified by reverse-phase HPLC (3:7→1:0; acetonitrile:water). In some cases, additional purification by silica gel chromatography (1:0→9:1; dichloromethane:methanol) was needed to give 8-(cyclopentyloxy)-4-(3,5-dichloropyridin-4-ylamino)-7-methoxyquinolin-2(1H)-one: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.39 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.83-1.48 (m, 8H); MS (ESI): 419.7.

EXAMPLE 2**8-(Cyclopentyloxy)-4-(3,5-dichloropyridin-4-yloxy)-7-methoxyquinolin-2(1H)-one**

The title compound was isolated from the purification of Example 1, Step 7. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.28 (s, 1H), 8.84 (s, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.97 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.86-1.43 (m, 8H); MS (ESI): 420.7.

EXAMPLE 3**8-(Cyclopropylmethoxy)-4-(3,5-dichloropyridin-4-ylamino)-7-methoxyquinolin-2(1H)-one**

The title compound was prepared from methyl 3-hydroxy-4-methoxy-2-nitrobenzoate (Example 1, Step 1) and (bromomethyl)cyclopropane following the procedures outlined in Example 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.91 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (d, 2H), 1.27 (m, 1H), 0.45 (m, 2H), 0.25 (m, 2H); MS (ESI): 405.8.

EXAMPLE 4**8-(Cyclopentyloxy)-4-(3,5-dichloropyridin-4-ylamino)-7-methoxy-1-methylquinolin-2(1H)-one**

Step 1

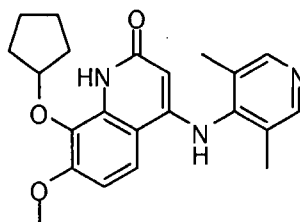
A solution of methyl 2-acetamido-3-(cyclopentyloxy)-4-methoxybenzoate (1.6 g, 5.2 mmol, Example 1, Step 4) and anhydrous THF (30 mL) was added over 5 min to a mixture of sodium hydride (230 mg, 5.75 mmol) and anhydrous THF (10 mL) at 0 °C under N₂. The reaction was allowed to warm to rt and after 20 min, cooled back to 0 °C. A solution of iodomethane (1.06 g, 0.0075 mol) and anhydrous THF (10 mL) was added over 3 min. The reaction was allowed to warm to rt and after 30 min, concentrated. The residue was diluted with ethyl acetate (40 mL) and washed with brine (10 mL × 2). The organic layer was dried, filtered, and concentrated to give methyl 3-(cyclopentyloxy)-4-methoxy -2-(N-methylacetamido)benzoate: MS (ESI): 322.1.

Step 2

The title compound was prepared from methyl 3-(cyclopentyloxy)-4-methoxy -2-(N-methylacetamido)benzoate following the procedures outlined in Example 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.75 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.92 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 1.80-1.48 (m, 8H); MS (ESI): 433.9.

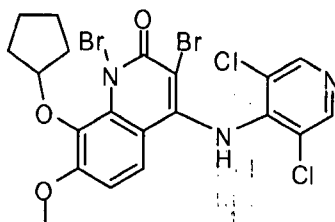
EXAMPLE 5

8-(Cyclopentyloxy)-4-(3,5-dimethylpyridin-4-ylamino)-7-methoxyquinolin-2(1H)-one



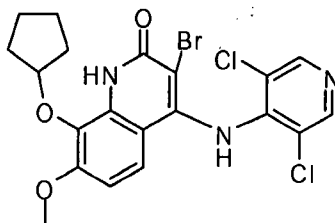
The title compound was prepared from 4-bromo-3,5-dimethylpyridine and 4-amino-8-(cyclopentyloxy)-7-methoxyquinolin-2(1H)-one (Example 1, Step 6) following the procedure outlined in Example 8. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.08 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (s, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.13 (s, 6H), 1.80-1.54 (m, 8H); MS (ESI): 380.2.

EXAMPLE 6

1,3-Dibromo-8-(cyclopentyloxy)-4-(3,5-dichloropyridin-4-ylamino)-7-methoxyquinolin-2(1H)-one

5 *N*-Bromosuccinimide (0.118 g, 0.61 mmol) was added to a solution of 4-(3,5-dichloropyridin-4-ylamino)-8-(cyclopentyloxy)-7-methoxyquinolin-2(1*H*)-one (0.100 g, 0.240 mmol, Example 1) and anhydrous DMF (2 mL) at 0 °C. After 2 h at 0 °C, the mixture was poured into water, and the precipitate was filtered to give 1,3-dibromo-8-(cyclopentyloxy)-4-(3,5-dichloropyridin-4-ylamino)-7-methoxyquinolin-2(1*H*)-one: ¹H
10 NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.5 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 4.87 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.82-1.51 (m, 8H); MS (ESI): 575.8.

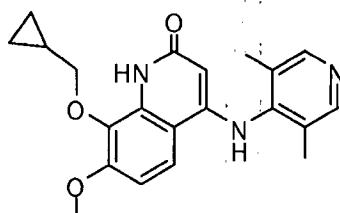
EXAMPLE 7

3-Bromo-8-(cyclopentyloxy)-4-(3,5-dichloropyridin-4-ylamino)-7-methoxyquinolin-2(1H)-one

15 *N*-Bromosuccinimide (0.104 g, 0.585 mmol) was added to a solution of 4-(3,5-dichloropyridin-4-ylamino)-8-(cyclopentyloxy)-7-methoxyquinolin-2(1*H*)-one (0.246 g, 0.585 mmol, Example 1) and anhydrous DMF (3 mL) at 0 °C. After 4 h at 0 °C, the mixture was poured into water, and the precipitate was filtered. Saturated sodium
20 thiosulfate solution (1 mL) was added to a solution of the filter cake and methanol (5 mL). After the dibromo intermediate was consumed by LCMS, the mixture was diluted with water and extracted with EtOAc. The organic extract was dried, filtered, and concentrated to give 3-bromo-8-(cyclopentyloxy)-4-(3,5-dichloropyridin-4-ylamino)-7-

methoxyquinolin-2(1H)-one: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.56 (s, 1H), 8.88 (br s, 1H), 8.42 (s, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 4.98 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.84-1.51 (m, 8H); MS (ESI): 497.8.

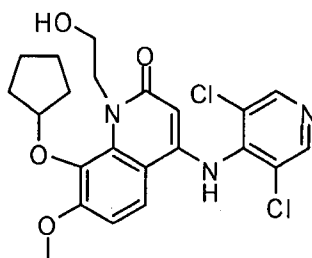
5

EXAMPLE 8**8-(Cyclopropylmethoxy)-4-(3,5-dimethylpyridin-4-ylamino)-7-methoxyquinolin-2(1H)-one**

A solution of 4-bromo-3,5-dimethylpyridine (1.16 g, 6.21 mmol) and degassed toluene (5 mL) was added to a mixture of 4-amino-8-(cyclopropylmethoxy)-7-methoxyquinolin-2(1H)-one (1.94 g, 7.45 mmol, intermediate for Example 3), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.28 g, 0.31 mmol), 2,2-dicyclohexylphosphorane triisopropylbiphenyl (0.59 g, 1.24 mmol), sodium *tert*-butoxide (1.20 g, 12.4 mmol), and degassed toluene (20 mL) under N_2 . The mixture was heated at 110 $^\circ\text{C}$ for 2 h, allowed to cool to rt, sonicated until the solids broke up, and then filtered through Celite with EtOAc (500 mL). The filtrate was concentrated, purified by silica gel chromatography (0 $\rightarrow$ 8% MeOH/ CH_2Cl_2), and then repurified by reverse-phase HPLC (25 $\rightarrow$ 100% MeCN/ H_2O) to give 8-(cyclopropylmethoxy)-4-(3,5-dimethylpyridin-4-ylamino)-7-methoxyquinolin-2(1H)-one: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.64 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (d, 2H), 2.15 (s, 6H), 1.28 (m, 1H), 0.47 (m, 2H), 0.28 (m, 2H); MS (ESI): 365.8.

EXAMPLE 9

8-(Cyclopentyloxy)-4-(3,5-dichloropyridin-4-ylamino)-1-(2-hydroxyethyl)-7-methoxyquinolin-2(1H)-one

5 **Step 1**

Methyl 3-(cyclopentyloxy)-4-methoxy-2-(N-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl)acetamido)benzoate was prepared from methyl 2-acetamido-3-(cyclopentyloxy)-4-methoxybenzoate (Example 1, Step 4) following the procedure outlined in Example 4 (except: solvent was DMF; temp was 33°C; time was
10 overnight). MS (ESI): 458.2 (M+Na).

Step 2

8-(Cyclopentyloxy)-4-(3,5-dichloropyridin-4-ylamino)-7-methoxy-1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl)quinolin-2(1H)-one was prepared from methyl 3-(cyclopentyloxy)-4-methoxy-2-(N-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl)acetamido)benzoate following the procedures outlined in Example 1. MS
15 (ESI): 570 (M+Na).

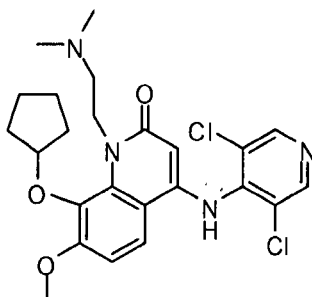
Step 3

p-Toluenesulfonic acid (172 mg, 1.0 mmol) was added to a solution of 8-(cyclopentyloxy)-4-(3,5-dichloropyridin-4-ylamino)-7-methoxy-1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl)quinolin-2(1H)-one (2.4 g, 4.4 mmol) and methanol (100 mL).
20 After stirring overnight, the reaction was concentrated, diluted with dichloromethane (100 mL), and then washed with sat'd NaHCO₃ (20 mL) followed by water (20 mL). The organic layer was dried, filtered, concentrated, and recrystallized from dichloromethane/petroleum ether (1:2) to give 8-(cyclopentyloxy)-4-(3,5-
25 dichloropyridin-4-ylamino)-1-(2-hydroxyethyl)-7-methoxyquinolin-2(1H)-one: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.74 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.11 (d, 1H),

4.92 (s, 1H), 4.65 (t, 2H), 4.59 (m, 1H), 4.50 (t, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 1.80-1.48 (m, 8H); MS (ESI): 463.9.

EXAMPLE 10

5 8-(Cyclopentyloxy)-4-(3,5-dichloropyridin-4-ylamino)-1-(2-(dimethylamino)ethyl)-7-methoxyquinolin-2(1H)-one



Step 1

Dess-Martin periodinane (933 mg, 2.2 mmol) was added to a solution of 8-(cyclopentyloxy)-4-(3,5-dichloropyridin-4-ylamino)-1-(2-hydroxyethyl)-7-methoxyquinolin-2(1H)-one (500 mg, 1.08 mmol; Example 9) and CH₂Cl₂ (30 mL) at 0 °C. After 30 min, the mixture was allowed to warm to rt. When the starting material was consumed, the reaction was diluted with dichloromethane (25 mL), washed with aq. NaOH (20 mL × 2), and then washed with water (20 mL). The organic layer was dried, filtered, concentrated, and purified by silica gel chromatography (1:2→1:1; ethyl acetate:petroleum ether) to give 2-(8-(cyclopentyloxy)-4-(3,5-dichloropyridin-4-ylamino)-7-methoxy-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)acetaldehyde: MS (ESI): 462.2.

Step 2

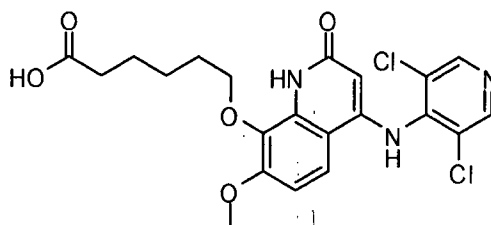
Titanium (IV) isopropoxide (496 mg, 1.74 mmol) and 2-(8-(cyclopentyloxy)-4-(3,5-dichloropyridin-4-ylamino)-7-methoxy-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)acetaldehyde (400 mg, 0.87 mmol) were added sequentially to a solution of dimethylamine hydrochloride (144 mg, 1.74 mmol), triethylamine (176 mg, 1.74 mmol), and absolute ethanol (20 mL). After stirring overnight, sodium borohydride (50 mg, 1.3 mmol) was added. After an additional 3 h, the reaction was poured into aq. ammonia (30 mL) and then filtered--washing with dichloromethane. The filtrate was extracted with dichloromethane (50 mL × 3). The combined extracts were dried, filtered, concentrated, and purified by

reverse-phase HPLC to give 8-(cyclopentyloxy)-4-(3,5-dichloropyridin-4-ylamino)-1-(2-(dimethylamino)ethyl)-7-methoxyquinolin-2(1H)-one: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.75 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.91 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.71 (t, 2H), 4.58 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 2.04 (s, 6H), 1.80-1.50 (m, 8H); MS (ESI):

5 491.0.

EXAMPLE 11

6-(4-(3,5-Dichloropyridin-4-ylamino)-7-methoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-8-yloxy)hexanoic acid



10

Step 1

Concentrated HCl (15ml) was added to a solution of 8-(cyclopropylmethoxy)-4-(3,5-dichloropyridin-4-ylamino)-7-methoxyquinolin-2(1H)-one (1.2 g, 2.90 mmol, Example 3) and methanol (8 ml). The reaction mixture was heated at 50 °C for 4 h and

15 then concentrated. The residue was neutralized with sat'd NaHCO_3 , filtered (washed with ethanol and ether), and dried to give 4-(3,5-dichloropyridin-4-ylamino)-8-hydroxy-7-methoxyquinolin-2(1H)-one: MS (ESI): 352.

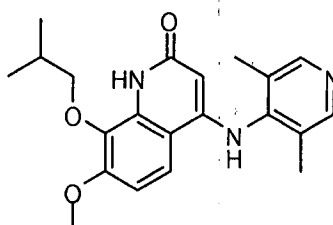
Step 2

Sodium hydride (54 mg, 1.35 mmol) was added to a solution of 4-(3,5-dichloropyridin-4-ylamino)-8-hydroxy-7-methoxyquinolin-2(1H)-one (380 mg, 1.08 mmol) and DMSO (20 ml) at rt under N_2 . After 1 h, ethyl 6-bromohexanoate (770 mg, 3.45 mmol) was added, and the mixture was heated at 30 °C for 5 h. The reaction was quenched with drops of water, poured into 0.5 M KH_2PO_4 , and extracted with EtOAc (100mL $\times$ 3). The combined extracts were washed with water and then brine, dried,

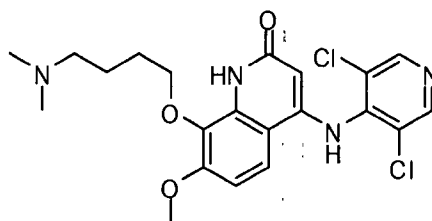
25 filtered, concentrated, and purified by silica gel chromatography (ethyl acetate: pet. ether) to give ethyl 6-(4-(3,5-dichloropyridin-4-ylamino)-7-methoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-8-yloxy)hexanoate: MS (ESI): 494.0.

Step 3

Lithium hydroxide (2.0 mL, 1M, 2.0 mmol) was added to a solution of ethyl 6-(4-(3,5-dichloropyridin-4-ylamino)-7-methoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-8-yloxy)hexanoate (100 mg, 0.20 mmol), MeOH (2 mL), and THF (8 mL). The mixture was stirred for 24 h, quenched with 1N HCl (30 mL), and extracted with EtOAc (40 mL × 2). The organic extracts were dried, filtered, and concentrated to give 6-(4-(3,5-dichloropyridin-4-ylamino)-7-methoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-8-yloxy)hexanoic acid: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.10 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.95 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.22 (t, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.39 (m, 2H); MS (ESI): 465.8.

EXAMPLE 12**4-(3,5-Dimethylpyridin-4-ylamino)-8-isobutoxy-7-methoxyquinolin-2(1H)-one**

The title compound was prepared from methyl 3-hydroxy-4-methoxy-2-nitrobenzoate (Example 1, Step 1) and 1-bromo-2-methylpropane following the procedures outlined in Examples 1 & 8. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.39 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.39 (s, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.74 (d, 2H), 2.13 (s, 6H), 2.13 (m, 1H), 0.97 (d, 6H); MS (ESI): 368.2.

EXAMPLE 13**4-(3,5-Dichloropyridin-4-ylamino)-8-(4-(dimethylamino)butoxy)-7-methoxyquinolin-2(1H)-one**

Step1

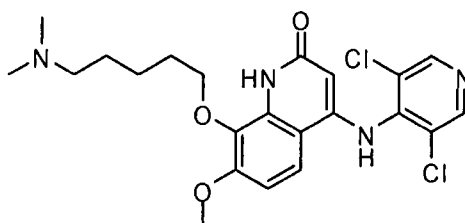
8-(4-Bromobutoxy)-4-(3,5-dichloropyridin-4-ylamino)-7-methoxyquinolin-2(1H)-one was prepared from 4-(3,5-dichloropyridin-4-ylamino)-8-hydroxy-7-methoxyquinolin-2(1H)-one (Example 11, Step 1) and 1,4-dibromobutane following the procedure outlined in Example 11, Step 2. MS (ESI): 485.8.

Step2

A solution of dimethylamine (1.5 mL, 2M THF, 3 mmol) was added to a solution of 8-(4-bromobutoxy)-4-(3,5-dichloropyridin-4-ylamino)-7-methoxyquinolin-2(1H)-one (146 mg, 0.3 mmol) and DMSO (3 mL). After 2.5 h, the reaction was poured into 10% K₂CO₃ (30 mL) and extracted with dichloromethane (40 mL × 2). The combined extracts were dried, filtered, concentrated, and purified by silical gel chromatography (1:0→4:1; dichlormethane:methanol w/ 1% conc. NH₄OH solution) and then reverse-phase HPLC (1:9→1:1; acetonitrile:water) to give 4-(3,5-dichloropyridin-4-ylamino)-8-(4-(dimethylamino)butoxy)-7-methoxyquinolin-2(1H)-one: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.29 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.99 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.27 (t, 2H), 2.13 (s, 6H), 1.73 (m, 2H), 1.54 (m, 2H); MS (ESI): 451.0.

EXAMPLE 14

4-(3,5-Dichloropyridin-4-ylamino)-8-(5-(dimethylamino)pentyloxy)-7-methoxyquinolin-2(1H)-one



The title compound was prepared from 4-(3,5-dichloropyridin-4-ylamino)-8-hydroxy-7-methoxyquinolin-2(1H)-one (Example 11, Step 1) and 1,5-dibromopentane following the procedures outlined in Example 13. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.91 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.96 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.19 (t, 2H), 2.10 (s, 6H), 1.76 (m, 2H), 1.48-1.32 (m, 4H) MS (ESI): 465.0.

The following compounds can generally be made using the methods described above. It is expected that these compounds when made will have activity similar to those that have been made in the examples above.

- The following compounds are represented herein using the Simplified Molecular Input Line Entry System, or SMILES. SMILES is a modern chemical notation system, developed by David Weininger and Daylight Chemical Information Systems, Inc., that is built into all major commercial chemical structure drawing software packages. Software is not needed to interpret SMILES text strings, and an explanation of how to translate SMILES into structures can be found in Weininger, D., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 1988, 28, 31-36. All SMILES strings used herein were generated using Accelrys's Pipeline Pilot 6.0. Many IUPAC names used herein were generated using CambridgeSoft's ChemDraw 10.0.

- O=C1C=C(NC2=C(C)C=NC=C2C)C3=C(N1)C(OCCCCN(C)C)=C(OC)C=C3
 15 O=C1C=C(NC2=C(C)C=NC=C2C)C3=C(N1)C(OCCCCCN(C)C)=C(OC)C=C3
O=C1C=C(NC2=C(C)C=NC=C2C)C3=C(N1)C(OCCCCC(O)=O)=C(OC)C=C3
O=C1C=C(NC2=C(C)C=NC=C2C)C3=C(N1)C(OCCCCN4CCN(C)CC4)=C(OC)C=C3
O=C1C=C(NC2=C(C)C=NC=C2C)C3=C(N1)C(OCCCCN4CCOCC4)=C(OC)C=C3
 20 O=C1C=C(NC2=C(C)C=NC=C2C)C3=C(N1)C(OCCCCC(O)=O)=C(OC)C=C3
O=C1C=C(NC2=C(C)C=NC=C2C)C3=C(N1)C(OCC(N)=O)=C(OC)C=C3
O=C1C=C(NC2=C(C)C=NC=C2C)C3=C(N1)C(OCCCCC(N)=O)=C(OC)C=C3
O=C1C=C(NC2=C(C)C=NC=C2C)C3=C(N1)C(OCCCCCCC(O)=O)=C(OC)C=C3
 25 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN)Nc3c(C)cncc3C
CNCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN)Nc3c(C)cncc3C
Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N)c(OCF)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N)Nc3c(C)cncc3C
 30 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN)Nc3c(C)cncc3F
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(C)cncc3F
Cc1cncc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N)c(OCF)ccc23

- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(C)cncc3Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN)Nc3c(F)cncc3F
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(F)cncc3F
NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F
5 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(F)cncc3Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN)Nc3c(C)cccc3C
Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN)c(OCF)ccc23
CNCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3C
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN)Nc3c(C)cccc3C
10 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(C)cccc3C
Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N)c(OCF)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N)Nc3c(C)cccc3C
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN)Nc3c(C)cccc3F
CNCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3F
15 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN)Nc3c(C)cccc3F
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(C)cccc3F
Cc1cccc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N)c(OCF)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N)Nc3c(C)cccc3F
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(C)cccc3Cl
20 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(C)cc(F)cc3C
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(C)cc(F)cc3F
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN)Nc3c(C)cc(O)cc3C
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(C)cc(O)cc3C
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(C)cc(O)cc3F
25 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN)Nc3c(F)cccc3F
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(F)cccc3F
NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(F)cccc3Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(F)cc(F)cc3F
30 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(F)cc(O)cc3F
CN(C)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3C

- CCCN(C)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3C
Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cccn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
COCCOCCOCCOCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3C
Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN)c(OC(F)F)ccc23
5 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3ccnc3)Nc4c(C)cccc4C
Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCNc(=N)N)c(OC(F)(F)F)ccc23
Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC4)c(OC(F)F)ccc23
Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4ccnn4)c(OCF)ccc23
CC(C)[C@H](NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3C)C(=O)O
10 Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](Cc4cccc4)C(=O)O)c(OC(F)F)
)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](CCSC)C(=O)O)Nc3c(C)cccc3C
Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CCCNc(=N)N)C(=O)O)c(OC
(F)(F)F)ccc23
15 Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)NCC(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)Nc3c(C)cccc3
C
Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)c(OCF
)ccc23
20 Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc4cnc[nH]4)C(=O)O)c(
OC(F)F)ccc23
CN1CCN(CC1)C(=O)CCCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C)cccc4
C
Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc4ccc(O)cc4)C(=O)O
)ccc23
25 Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc4ccc(O)cc4)C(=O)O
)c(OC(F)F)ccc23
CCNCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3F
CCN(C)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3F
30 COCCN(C)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3F
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCNc(=N)N)Nc3c(C)cccc3F

- Cc1cccc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4cnnc4)c(OC(F)F)ccc23
Cc1cccc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOc4ccncc4)c(OCF)ccc23
CCNCCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3F
Cc1cccc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCCN4CCCC(F)C4)c(OCF)ccc23
5 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOc3ccncc3)Nc4c(C)cccc4F
Cc1cccc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N)c(OC(F)(F)F)ccc23
CN(C)CCOC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3F
Cc1cccc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
Cc1cccc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](Cc4c[nH]c5ccccc45)C(=O)O)c(OCF)ccc23
10 Cc1cccc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](Cc4c[nH]c5ccccc45)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
Cc1cccc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OC(F)(F)F)ccc23
15 CC(C)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3F)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCN)C(=O)O)Nc3c(C)ccc3F
Cc1cccc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N)c(OCF)ccc23
20 CN1CCN(CC1)C(=O)CCCCCOc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C)cccc4F
CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)CCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3F)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCOCC3)Nc4c(C)cccc4Cl
Cc1cccc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCC(F)CC4)c(OC(F)F)ccc23
25 Cc1cccc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOc4cccn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
Cc1cccc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCNC(=N)N)c(OCF)ccc23
CCCCCN(C)CCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3Cl
Cc1cccc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOc4ccncc4)c(OC(F)F)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN)Nc3c(C)cccc3Cl
30 Cc1cccc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCOCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23
COCCOCCOCCCCCOc1c2NC(=O)C=C(Nc3c(C)cccc3Cl)c2ccc1OC(F)F

- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](C(C)C)C(=O)O)Nc3c(C)cccc3Cl
 CC(C)C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3Cl)C
 (=O)O
- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](Cc3c[nH]c4cccc34)C(=O)O)N
 5 c5c(C)cccc5Cl
- Cc1cccc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](CCCNC(=N)N)C(=O)O)c
 (OCF)ccc23
- CC(C)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3Cl)C
 (=O)O
- 10 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCNC(=N)N)C(=O)O)Nc3c
 (C)cccc3Cl
- CC(C)C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3Cl)C
 (=O)O
- Cc1cccc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN)c(OC(F)F)ccc23
- 15 COCCN(C)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3Br
- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCC(F)C3)Nc4c(C)cccc4Br
- Cc1cccc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC(F)C4)c(OC(F)F)ccc23
- Cc1cccc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4cccc4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- CCCNCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3Br
- 20 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3cnmn3)Nc4c(C)cccc4Br
- COCCOCCOCCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3Br
- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)Nc3c(C)cccc3Br
- Cc1cccc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)c(OC(F)F)
 ccc23
- 25 Cc1cccc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CCC(=O)O)C(=O)O)c(OCF)
 ccc23
- CN(C)CCN(C)C(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3Br
- CN1CCN(CC1)C(=O)CCCOc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C)cccc4Br
- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)Nc3c(C)cccc3Br
- 30 CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3Br

- CN(CCC[N+](C)(C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)c
ccc3Br
- CN(CCC[N+](C)(C)C(=O)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc
cc3Br
- 5 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc3ccc(O)cc3)C(=O)O)Nc4c
(C)cccc4Br
- CCCN(C)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3C
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCCC3)Nc4c(C)cc(F)cc4C
Cc1cc(F)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC4)c(OCF)ccc23
- 10 CCCCCN(C)CCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3C
Cc1cc(F)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4nccn4)c(OC(F)F)ccc23
Cc1cc(F)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOc4ccncc4)c(OC(F)(F)F)ccc23
Cc1cc(F)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4ccnc4)c(OC(F)F)ccc23
Cc1cc(F)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OCF)ccc23
- 15 CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3C
Cc1cc(F)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OC(F)(F)F)c
cc23
Cc1cc(F)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N4CCC[C@@H]4C(=O)O)c(OCF)c
cc23
- 20 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N(C)CCN(C)C)Nc3c(C)cc(F)cc3C
Cc1cc(F)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N4CCC[C@H]4C(=O)O)c(OC(
F)(F)F)ccc23
Cc1cc(F)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc4ccccc4)C(=O)O)
c(OCF)ccc23
- 25 Cc1cc(F)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4cnnn4)c(OC(F)F)ccc23
Cc1cc(F)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOc4ccncc4)c(OC(F)(F)F)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCO[C@@H]3O[C@H](CO)[C@@H](O)[C@H](
O)[C@H]3O)Nc4c(C)cc(F)cc4F
CCCN(C)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3F
- 30 Cc1cc(F)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOc4ccncc4)c(OCF)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN)Nc3c(C)cc(F)cc3F

- COCCN(C)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3F
Cc1cc(F)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC4)c(OCF)ccc23
Cc1cc(F)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4nccn4)c(OC(F)F)ccc23
CC(C)C[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3F)
5 C(=O)O
CC(C)[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3F)
F)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)Nc3c(C)cc(F)cc3F
10 CN(C)CCN(C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3F
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(C)cc(F)cc4F
Cc1cc(F)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc4ccc(O)cc4)C(=O)O)c(OCF)ccc23
Cc1cc(F)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CCC(=O)N)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
15 (OC(F)(F)F)ccc23
CC(C)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3F)
F)C(=O)O
Cc1cc(F)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc4ccccc4)C(=O)O)c(OCF)ccc23
20 CCCCN(C)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3ccnc3)Nc4c(C)cc(F)cc4Cl
Cc1cc(F)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOc4ccnc4)c(OC(F)(F)F)ccc23
COCCN(C)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3Cl
Cc1cc(F)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4nccn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
25 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOc3ccnc3)Nc4c(C)cc(F)cc4Cl
Cc1cc(F)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOc4ccncc4)c(OC(F)F)ccc23
CCCCN(C)CCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3Cl
Cc1cc(F)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCC(F)C4)c(OCF)ccc23
Cc1cc(F)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4cccc4)c(OC(F)F)ccc23
30 Cc1cc(F)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)NCC(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
Cc1cc(F)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OCF)ccc23

- CN(CCC[N+](C)(C)C(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)Nc3c(C)cc(F)cc3Cl
- 5 Cc1cc(F)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)c(O C(F)F)ccc23
Cc1cc(F)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OCF)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H]([C@@H](C)O)C(=O)O)Nc3c(C)cc(F)cc3Cl
- 10 Cc1cc(F)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
Cc1cc(F)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCN)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
Cc1cc(F)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCN)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
- 15 Cc1cc(F)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OCF)ccc23
Cc1cc(F)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
COCCN(C)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3Br
Cc1cc(F)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4ccnn4)c(OC(F)F)ccc23
- 20 CCCCCN(C)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)CC3)Nc4c(C)cc(F)cc4Br
COCCOCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3Br
Cc1cc(F)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC(F)(F)C4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- 25 Cc1cc(F)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4ccnc4)c(OC(F)F)ccc23
Cc1cc(F)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CCC(=O)O)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CCC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(C)cc(F)cc3Br
- 30 Cc1cc(F)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OCF)ccc23

- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)Nc3c(C)cc(F)cc3Br
- Cc1cc(F)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
- 5 Cc1cc(F)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
- Cc1cc(F)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OCF)ccc23
- Cc1cc(F)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
- 10 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCNC(=N)N)C(=O)O)Nc3c(C)cc(F)cc3Br
- CCCNCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3C
- Cc1cc(O)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCC(F)(F)C4)c(OCF)ccc23
- 15 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3cnn3)Nc4c(C)cc(O)cc4C
- CCCNCCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3C
- Cc1cc(O)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4cncn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- Cc1cc(O)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4cnnn4)c(OC(F)F)ccc23
- Cc1cc(O)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOc4ccncc4)c(OCF)ccc23
- 20 COCCN(C)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3C
- Cc1cc(O)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCOCC4)c(OC(F)F)ccc23
- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCCC3)Nc4c(C)cc(O)cc4C
- Cc1cc(O)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CC(=O)O)C(=O)O)c(OCF)ccc23
- 25 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](CC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(C)cc(O)c3C
- CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3C
- CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3C
- 30 C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3C)C(=O)O

- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc3ccccc3)C(=O)O)Nc4c(C)cc(O)cc4C
- Cc1cc(O)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
- 5 Cc1cc(O)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cccn4)c(OCF)ccc23
COCCOCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3F
CCCN(C)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3F
Cc1cc(O)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cccn4)c(OC(F)F)ccc23
Cc1cc(O)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4ncnn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- 10 CNCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3F
COCCOCCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3F
Cc1cc(O)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N)c(OC(F)(F)F)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](CC(C)C)C(=O)O)Nc3c(C)cc(O)cc3F
- 15 Cc1cc(O)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OCF)ccc23
Cc1cc(O)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N4CCNCC4)c(OC(F)F)ccc23
CN1CCN(CC1)C(=O)CCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C)cc(O)cc4F
Cc1cc(O)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](CCNC(=N)N)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
- 20 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(C)cc(O)cc4F
CC(C)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3F)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)NCC[N+](C)(C)C)Nc3c(C)cc(O)cc3F
Cc1cc(O)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc4ccc(O)cc4)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
- 25)O)c(OC(F)F)ccc23
CCN(CC)CCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3Cl
Cc1cc(O)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23
Cc1cc(O)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCC(F)C4)c(OC(F)F)ccc23
CCNCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3Cl
- 30 CCCN(C)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3cnnc3)Nc4c(C)cc(O)cc4Cl

- Cc1cc(O)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOCCOCCOCCO)c(OC(F)(F)F)ccc23
CCN(CC)CCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3Cl
Cc1cc(O)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCCn4ccnc4)c(OCF)ccc23
Cc1cc(O)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OC(F)F)ccc23
5 Cc1cc(O)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N4CCC[C@H]4C(=O)O)c(OCF)ccc2
3
C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3Cl)C(=O)
O
C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(
10 O)cc3Cl)C(=O)O
CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)
cc3Cl
Cc1cc(O)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N4CCNCC4)c(OC(F)F)ccc23
Cc1cc(O)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OC(
15 F)(F)F)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(C)
cc(O)cc3Cl
Cc1cc(O)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4nccn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCOCCOCCOCCO)Nc3c(C)cc(O)cc3Br
20 Cc1cc(O)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cnnc4)c(OC(F)F)ccc23
Cc1cc(O)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOc4ccccn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCOc3ccncc3)Nc4c(C)cc(O)cc4Br
CCN(C)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3Br
Cc1cc(O)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4nccn4)c(OCF)ccc23
25 Cc1cc(O)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOCCOCCOCCO)c(OC(F)(F)F)ccc2
3
CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc
3Br)C(=O)O
Cc1cc(O)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](Cc4ccc(O)cc4)C(=O)O)c(
30 OCF)ccc23

- Cc1cc(O)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CCCNC(=N)N)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
- Cc1cc(O)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N4CCC[C@H]4C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
- 5 CN(C)CCN(C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3Br
- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CC(=O)O)C(=O)O)Nc3c(C)cc(O)cc3Br
- Cc1cc(O)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCNC(=N)N)C(=O)O)c(OCF)ccc23
- 10 Cc1cc(cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cncn4)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
- Cc1cc(cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cnnc4)c(OC(F)(F)F)ccc23)C(=O)O
- Cc1cc(cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOCCO)c(OCF)ccc23)C(=O)O
- COCCOCCOCCOCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3C)C(=O)O
- 15 Cc1cc(cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4cccn4)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
- Cc1cc(cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4ncnn4)c(OCF)ccc23)C(=O)O
- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOc3ccncc3)Nc4c(C)cc(cc4C)C(=O)O
- Cc1cc(cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCCN4CCOCC4)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
- Cc1cc(cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCCOCCO)c(OC(F)(F)F)ccc23)C(=O)O
- 20 CN(C)CCNC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3C)C(=O)O
- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N(C)CCCN(C)C)Nc3c(C)cc(cc3C)C(=O)O
- Cc1cc(cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N4CCNCC4)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
- Cc1cc(cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23)C(=O)O
- 25 Cc1cc(cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](CCCNC(=N)N)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
- C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3C)C(=O)O)C(=O)O
- CN(C)CCOC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3C)C(=O)O
- 30 (=O)O
- CN(C)CCNC(=O)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3C)C(=O)O

- Cc1cc(cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC(F)(F)C4)c(OCF)ccc23)C(=O)O
Cc1cc(cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOc4cccn4)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOc3cccn3)Nc4c(C)cc(cc4F)C(=O)O
Cc1cc(cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOc4ccncc4)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
5 CCCNCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3F)C(=O)O
Cc1cc(cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4cnnc4)c(OC(F)(F)F)ccc23)C(=O)O
Cc1cc(cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOc4cccn4)c(OCF)ccc23)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOc3ccncc3)Nc4c(C)cc(cc4F)C(=O)O
Cc1cc(cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
10 Cc1cc(cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](Cc4ccc(O)cc4)C(=O)O)c(OC
F)ccc23)C(=O)O
CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(c
c3F)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CC(C)C)C(=O)O)Nc3c(C)cc(c
15 c3F)C(=O)O
Cc1cc(cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N4CCC[C@H]4C(=O)O)c(OC(F)(F)
F)ccc23)C(=O)O
CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(c
c3F)C(=O)O
20 CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)c
c(cc3F)C(=O)O
CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc
3F)C(=O)O)C(=O)O
CCCN(C)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3Cl)C(=O)O
25 CCCCCN(C)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3Cl)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCCC3)Nc4c(C)cc(cc4Cl)C(=O)O
Cc1cc(cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4cnnc4)c(OCF)ccc23)C(=O)O
Cc1cc(cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4cccc4)c(OCF)ccc23)C(=O)O
Cc1cc(cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4cnnc4)c(OC(F)(F)F)ccc23)C(=O)O
30 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3cnnc3)Nc4c(C)cc(cc4Cl)C(=O)O
CN(C)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3Cl)C(=O)O

- CCN(C)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3Cl)C(=O)O
 COCCOCCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3Cl)C(=O)O
 Cc1cc(cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOCCOCCOCCO)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
- 5 CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3Cl)C(=O)O
 Cc1cc(cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N4CCNCC4)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
 Cc1cc(cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)NCC(=O)O)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
- 10 O
 Cc1cc(cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc4cccc4)C(=O)O)c(OCF)ccc23)C(=O)O
 CSCC[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3Cl)C(=O)O)C(=O)O
- 15 CN1CCN(CC1)C(=O)CCCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C)cc(cc4Cl)C(=O)O
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)Nc3c(C)cc(cc3Cl)C(=O)O
 CN(C)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3Br)C(=O)O
- 20 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCOCC3)Nc4c(C)cc(cc4Br)C(=O)O
 Cc1cc(cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOCCOCCO)c(OCF)ccc23)C(=O)O
 Cc1cc(cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCCC3)Nc4c(C)cc(cc4Br)C(=O)O
 Cc1cc(cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4cnnn4)c(OC(F)(F)F)ccc23)C(=O)O
- 25 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](Cc3c[nH]c4cccc34)C(=O)O)Nc5c(C)cc(cc5Br)C(=O)O
 Cc1cc(cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](Cc4c[nH]c5cccc45)C(=O)O)c(OCF)ccc23)C(=O)O
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N3CCN(C)CC3)Nc4c(C)cc(cc4Br)C(=O)O
- 30 O
 Cc1cc(cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O

- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)NCC(=O)O)Nc3c(C)cc(cc3Br)C(=O)O
 C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3Br)C(=O)
 O)C(=O)O
 Cc1cc(cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OC(F)
 5 (F)F)ccc23)C(=O)O
 CCN(CC)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F
 NC(=N)NCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCOCCOCCOCCO)Nc3c(F)cccc3F
 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCOCC3)Nc4c(F)cccc4F
 10 FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3ccnn3)Nc4c(F)cccc4F
 COCCOCCOCCCCCOc1c2NC(=O)C=C(Nc3c(F)cccc3F)c2ccc1OC(F)(F)F
 FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3ccnc3)Nc4c(F)cccc4F
 COCCOCCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F
 NCCCC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F)C(
 15 =O)O
 NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F)C(
 =O)O
 NC(=O)CC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F)C(
 =O)O
 20 NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(F)cccc4F
 NC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F
 C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F
 C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3
 25 F
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N(C)CC[N+](C)(C)C)Nc3c(F)cccc3F
 NCCCC[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F)C(
 =O)O
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc3cnc[nH]3)C(=O)O)Nc4c(
 30 F)cccc4F
 NCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Cl

- Fc1cccc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4nccn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
COCCOCCOCCOCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN(C)C)Nc3c(F)cccc3Cl
Fc1cccc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC(F)(F)C4)c(OC(F)(F)F)ccc23
5 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOc3cccn3)Nc4c(F)cccc4Cl
OCCOCCOCCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Cl
CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Cl
CN1CCN(CC1)C(=O)COc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cccc4Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)Nc3c(F)cccc3Cl
10 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](C)C(=O)O)Nc3c(F)cccc3Cl
OC(=O)[C@H](Cc1ccc(O)cc1)NC(=O)CCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cccc4Cl
C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Cl)C(=O)O
15 CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Cl
OC(=O)CNC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Cl
C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Cl)C(=O)O
OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)CCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cccc4Cl
20 NC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Cl)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCOc3cccn3)Nc4c(F)cccc4Br
FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)CC3)Nc4c(F)cccc4Br
25 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOc3cccn3)Nc4c(F)cccc4Br
CNCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Br
COCCN(C)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Br
FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)(F)C3)Nc4c(F)cccc4Br
NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Br
30 CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Br)C(=O)O

- NC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Br
CN(C)CCNC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Br
OC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)CCCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)c
ccc4Br
- 5 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)Nc3c(F)cccc3Br
CN(C)CCNC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Br
OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2ccccc12)NC(=O)CCCCCOc3c(OCF)ccc4C(=CC(=O)Nc3
4)Nc5c(F)cccc5Br
- CCCN(C)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F
10 Fc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4ccnc4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(F)c1
CCCNCCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F
NC(=N)NCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F
NC(=N)NCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F
CCCNCCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F
- 15 FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCCC(F)C3)Nc4c(F)cc(F)cc4F
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3ccnc3)Nc4c(F)cc(F)cc4F
CN(C)CCOC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)NCC[N+](C)(C)C)Nc3c(F)cc(F)cc3F
CN(C)CCCN(C)C(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F
- 20 CN(C)CCNC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CC(C)C)C(=O)O)Nc3c(F)cc(F)
cc3F
C[N+](C)(C)CCOC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3
F
- 25 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc3ccc(O)cc3)C(=O)O)Nc4c(
F)cc(F)cc4F
NC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)
)cc3F)C(=O)O
C[N+](C)(C)CCOC(=O)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F
- 30 OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2ccccc12)NC(=O)CCCCCOc3c(OC(F)F)ccc4C(=CC(=O)
Nc34)Nc5c(F)cc(F)cc5F

- NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F)C(=O)O
CCCN(C)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Cl
FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCCC3)Nc4c(F)cc(F)cc4Cl
5 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCCC(F)C3)Nc4c(F)cc(F)cc4Cl
CCN(C)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)(F)CC3)Nc4c(F)cc(F)cc4Cl
COCCOCCOCCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Cl
Fc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Cl)c1
10 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCCC3)Nc4c(F)cc(F)cc4Cl
NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N(C)CCN(C)C)Nc3c(F)cc(F)cc3Cl
CN(C)CCN(C)C(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Cl
C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Cl
15 NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N(C)CCC[N+](C)(C)C)Nc3c(F)cc(F)cc3Cl
C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Cl)C(=O)O
CN(C)CCOC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Cl
20 CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Cl
OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2ccccc12)NC(=O)CCCCCOc3c(OC(F)(F)F)ccc4C(=CC(=O)Nc34)Nc5c(F)cc(F)cc5Cl
FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCCC3)Nc4c(F)cc(F)cc4Br
25 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCOc3ccccc3)Nc4c(F)cc(F)cc4Br
CCNCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Br
FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOc3ccccc3)Nc4c(F)cc(F)cc4Br
OC[C@H]1O[C@@H](OCCCCCOc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cc(F)cc4Br)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
30 COCCOCCOCCCCCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Br
OCCOCCOCCOCCCCCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Br

- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H]([C@@H](C)O)C(=O)O)Nc3c(F)cc(F)cc3Br
- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CCSC)C(=O)O)Nc3c(F)cc(F)cc3Br
- 5 NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Br)C(=O)O
- CN(C)CCNC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Br
- CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Br
- 10 CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Br
- OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2ccccc12)NC(=O)CCCCCOc3c(OCF)ccc4C(=CC(=O)Nc34)Nc5c(F)cc(F)cc5Br
- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)Nc3c(F)cc(F)cc3Br
- 15 (F)cc3Br
- Oc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC(F)(F)C4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(F)c1
- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCOCCO)Nc3c(F)cc(O)cc3F
- COCCOCCOCCOCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3F
- CN(C)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3F
- 20 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCCC(F)C3)Nc4c(F)cc(O)cc4F
- Oc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC(F)C4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(F)c1
- Oc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4ccnc4)c(OC(F)F)ccc23)c(F)c1
- Oc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCC(F)(F)CC4)c(OC(F)F)ccc23)c(F)c1
- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOc3cccn3)Nc4c(F)cc(O)cc4F
- 25 C[N+](C)(C)CCOC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3F
- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](Cc3ccccc3)C(=O)O)Nc4c(F)cc(O)cc4F
- C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3F
- C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3F
- 30 CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3F

- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)OCCN(C)C)Nc3c(F)cc(O)cc3F
 C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)c
 c3F
 CN(C)CCOC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3F
 5 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(F)c
 c(O)cc3F
 NC(=O)CC[C@H](NC(=O)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc
 3F)C(=O)O
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN)Nc3c(F)cc(O)cc3Cl
 10 Oc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cccc4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Cl)c1
 Oc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cnnc4)c(OC(F)F)ccc23)c(Cl)c1
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOc3ccnc3)Nc4c(F)cc(O)cc4Cl
 OCCOCCOCCOCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3Cl
 CCCCCN(C)CCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3Cl
 15 Oc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4ncnn4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Cl)c1
 CN(C)CCOC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3Cl
 NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O
)cc3Cl)C(=O)O
 CCCC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3
 20 Cl)C(=O)O
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)Nc3c(F)cc(O)cc3C
 l
 OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)CCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)
 cc(O)cc4Cl
 25 CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc
 3Cl
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc3c[nH]c4cccc34)C(=O)O)
 Nc5c(F)cc(O)cc5Cl
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCSC)C(=O)O)Nc3c(F)cc(O
 30)cc3Cl

- C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3Cl)C(=O)O
NC(=N)NCCCC[C@H](NC(=O)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3Cl)C(=O)O
- 5 CCNCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3Br
NC(=N)NCCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3Br
Oc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cnnn4)c(OCF)ccc23)c(Br)c1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3nccn3)Nc4c(F)cc(O)cc4Br
OCCOCCOCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3Br
- 10 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)C3)Nc4c(F)cc(O)cc4Br
C[N+](C)(C)CCOC(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3Br
OC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)COc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cc(O)cc4Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](Cc3ccc(O)cc3)C(=O)O)Nc4c(F)cc(O)cc4Br
- 15 OC(=O)CC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3Br)C(=O)O
NCCCC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3Br)C(=O)O
- 20 OC(=O)CC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3Br)C(=O)O
CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCN(C(=N)N)C(=O)O)Nc3c(F)cc(O)cc3Br
- 25 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N)Nc3c(F)cc(O)cc3Br
Oc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N4CCNCC4)c(OCF)ccc23)c(Br)c1
CN1CCN(CC1)C(=O)CCCCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cc(O)cc4Br
- 30 CSCC[C@H](NC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3Br)C(=O)O

- CCCCN(C)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCOCCOCCO)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O
COCCOCCOCCOCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O
OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4ccnc4)c(OC(F)F)ccc23)c(F)c1
5 OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4ccnc4)c(OCF)ccc23)c(F)c1
COCCOCCOCCOCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCOCC3)Nc4c(F)cc(cc4F)C(=O)O
OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCOCC4)c(OC(F)F)ccc23)c(F)c1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)NCC[N+](C)(C)C)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O
10 CN(C)CCN(C)C(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O
CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O
OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N4CCNCC4)c(OC(F)F)ccc23)c(F)c1
15 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O
OC(=O)[C@@H]1CCCN1C(=O)CCCCOc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cc(cc4F)C(=O)O
C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O)C(=O)O
20 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CC(C)C)C(=O)O)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O
CSCC[C@H](NC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O)C(=O)O
25 CSCC[C@H](NC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3nccn3)Nc4c(F)cc(cc4Cl)C(=O)O
OCCOCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Cl)C(=O)O
OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCC(F)(F)CC4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Cl)c1
30 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3cccn3)Nc4c(F)cc(cc4Cl)C(=O)O

- OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOc4ccncc4)c(OCF)ccc23)c(Cl)c1
OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCCN4CCCC(F)(F)C4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Cl)c1
OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCCn4nenn4)c(OC(F)F)ccc23)c(Cl)c1
5 COCOCOCOCOCOCOC1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Cl)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(F)cc(cc4Cl)C(=O)O
CSCC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Cl)C(=O)O)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)NCC(=O)O)Nc3c(F)cc(cc3Cl)C(=O)O
10 C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Cl)C(=O)O)C(=O)O
NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Cl)C(=O)O)C(=O)O
OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)CCCOc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cc(cc4Cl)C(=O)O
15 C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Cl)C(=O)O
CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Cl)C(=O)O
20 CCCN(C)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCOCC3)Nc4c(F)cc(cc4Br)C(=O)O
OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cccc4)c(OC(F)F)ccc23)c(Br)c1
CCN(CC)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O
OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4ccnn4)c(OC(F)F)ccc23)c(Br)c1
25 OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4cenn4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Br)c1
OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCCn4ccnn4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Br)c1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOCOCOCO)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O
CC(C)C[C@H](NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O)C(=O)O
30 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](Cc3ccc(O)cc3)C(=O)O)Nc4c(F)cc(cc4Br)C(=O)O

- NC(=O)C[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O)C(=O)O
- CC(C)[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O)C(=O)O
- 5 NCCCC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O)C(=O)O
- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O
- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(F)cc(cc4Br)C(=O)O
- 10 CC(C)C[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O)C(=O)O
- CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O)C(=O)O
- CN(C)CCOC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O
- 15 (C)O
- C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O)C(=O)O
- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O
- 20 CCCNCCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Cl
- CCCNCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Cl
- CCCNCCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Cl
- OCCOCCOCCOCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Cl
- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCNC(=N)N)Nc3c(Cl)cccc3Cl
- 25 FC(F)(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCOCC3)Nc4c(Cl)cccc4Cl
- FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3cccc3)Nc4c(Cl)cccc4Cl
- CCCN(C)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Cl
- FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOc3ccnc3)Nc4c(Cl)cccc4Cl
- CN(C)CCOC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Cl
- 30 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N(C)CCCN(C)C)Nc3c(Cl)cccc3Cl

- OC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)COc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)ccc4Cl
NC(=O)CC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Cl)C(=O)O
5 C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Cl)C(=O)O
C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Cl)C(=O)O
10 CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Cl)C(=O)O
OC(=O)[C@H](Cc1ccc(O)cc1)NC(=O)CCCCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)cccc4Cl
NCCCC[C@H](NC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Cl)C(=O)O
15 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCC(=O)O)C(=O)O)Nc3c(Cl)cccc3Cl
NC(=N)NCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Br
FC1CCCN(CCCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)cccc4Br)C1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3ccnc3)Nc4c(Cl)cccc4Br
20 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)CC3)Nc4c(Cl)cccc4Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3cnnc3)Nc4c(Cl)cccc4Br
FC(F)(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3cnnc3)Nc4c(Cl)cccc4Br
CNCCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Br
CCCCN(C)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Br
25 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3cnnc3)Nc4c(Cl)cccc4Br
COCCOCCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Br
C[N+](C)(C)CCNC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)NCC(=O)O)Nc3c(Cl)cccc3Br
NC(=O)CC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Br)
30 C(=O)O
CN(C)CCNC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Br

- CC(C)C[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Br)
C(=O)O
- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](C)C(=O)O)Nc3c(Cl)cccc3Br
C[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Br)C(=O)O
- 5 O
- OC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Br)
C(=O)O
- CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Br
- 10 COCCOCCOCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCOCCOCCOCCO)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Cl
Fc1cc(Cl)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCC(F)(F)C4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Cl)c1
- FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3cccn3)Nc4c(Cl)cc(F)cc4Cl
- 15 OCCOCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCNC(=N)N)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Cl
FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3nccn3)Nc4c(Cl)cc(F)cc4Cl
Fc1cc(Cl)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4nccn4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Cl)c1
CN(C)CCOC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Cl
- 20 OC(=O)CNC(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Cl
OC(=O)[C@H](Cc1cccc1)NC(=O)COc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)cc(F)cc4Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(Cl)cc(F)cc4Cl
OC(=O)[C@@H]1CCCN1C(=O)CCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)cc(F)cc4Cl
- 25 l)cc(F)cc4Cl
- OC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Cl)C(=O)O
- Fc1cc(Cl)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N4CCNCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Cl)c1
- 30 NC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Cl)C(=O)O

- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N3CCC[C@H]3C(=O)O)Nc4c(Cl)cc(F)c
c4Cl
- OC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)CCCCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)N
c4c(Cl)cc(F)cc4Cl
- 5 OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2ccccc12)NC(=O)CCCCCOc3c(OC(F)F)ccc4C(=CC(=O)
Nc34)Nc5c(Cl)cc(F)cc5Cl
- CCCN(C)CCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Br
- COCCOCCOCCOCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Br
- CCNCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Br
- 10 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCCC(F)C3)Nc4c(Cl)cc(F)cc4Br
- CCN(CC)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Br
- FC1CCN(CCCCCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)cc(F)cc4Br)CC1
- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOc3ccncc3)Nc4c(Cl)cc(F)cc4Br
- FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(Cl)cc(F)cc4Br
- 15 NCCCC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)cc3B
r)C(=O)O
- CN(C)CCOC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Br
- CSCC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)cc3
Br)C(=O)O
- 20 C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)
cc3Br
- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N(C)CCCN(C)C)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Br
- CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Br
- NC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Br
- 25 NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(
Cl)cc(F)cc3Br)C(=O)O
- Oc1cc(Cl)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4nccn4)c(OCF)ccc23)c(Cl)c1
- OCCOCCOCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Cl
- NCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Cl
- 30 CCN(CC)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Cl
- CN(C)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Cl

- CCCNCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)CC3)Nc4c(Cl)cc(O)cc4Cl
Oc1cc(Cl)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOc4cccn4)c(OC(F)F)ccc23)c(Cl)c1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)OCCN(C)C)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Cl
5 OC(=O)CNC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)NCC(=O)O)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Cl
CSCC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Cl)C(=O)O
NCCCC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Cl)C(=O)O
10 OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)CCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)cc(O)cc4Cl
NC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Cl
OC(=O)CNC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Cl
15 C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)NCC(=O)O)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Cl
OC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)CCCCCOc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)cc(O)cc4Cl
20 CCN(CC)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)(F)C3)Nc4c(Cl)cc(O)cc4Br
Oc1cc(Cl)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOc4cccn4)c(OC(F)F)ccc23)c(Br)c1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Br
Oc1cc(Cl)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC(F)C4)c(OC(F)F)ccc23)c(Br)c1
25 COCCOCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Br
CCCCN(C)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Br
Oc1cc(Cl)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOc4cccn4)c(OCF)ccc23)c(Br)c1
Oc1cc(Cl)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N4CCNCC4)c(OC(F)F)ccc23)c(Br)c1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](CCSC)C(=O)O)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Br
30 Br

- NC(=O)CC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Br)C(=O)O
- CN1CCN(CC1)C(=O)CCCCOc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)cc(O)cc4Br
- 5 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](C)C(=O)O)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Br
CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Br
- OC(=O)CNC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Br
- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCC(=O)O)C(=O)O)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Br
- 10 CN(C)CCN(C)C(=O)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Br
CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Br
- OC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)CCCCCOc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)cc(O)cc4Br
- 15 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN(C)C)Nc3c(Cl)cc(cc3Cl)C(=O)O
OC(=O)c1cc(Cl)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOc4ccnc4)c(OC(F)F)ccc23)c(Cl)c1
COCCOCCOCCOCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(cc3Cl)C(=O)O
- 20 NC(=N)NCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(cc3Cl)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCCC(F)C3)Nc4c(Cl)cc(cc4Cl)C(=O)O
OC(=O)c1cc(Cl)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCC(F)F)C4)c(OC(F)F)ccc23)c(Cl)c1
- CNCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(cc3Cl)C(=O)O
- 25 CCN(C)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(cc3Cl)C(=O)O
COCCOCCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(cc3Cl)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N3CCC[C@H]3C(=O)O)Nc4c(Cl)cc(cc4Cl)C(=O)O
- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)NCC(=O)O)Nc3c(Cl)cc(cc3Cl)C(=O)O
- 30 OC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)CCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)cc(cc4Cl)C(=O)O

- CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(cc3Cl)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CC(C)C)C(=O)O)Nc3c(Cl)cc(cc3Cl)C(=O)O
5 C[C@H](NC(=O)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(cc3Cl)C(=O)O)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCNC(=N)N)Nc3c(Cl)cc(cc3Br)C(=O)O
OC(=O)c1cc(Cl)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCC(F)(F)C4)c(OC(F)F)ccc23)c(Br)c1
10 CN(C)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(cc3Br)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCOCC3)Nc4c(Cl)cc(cc4Br)C(=O)O
OC(=O)c1cc(Cl)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4ncnn4)c(OCF)ccc23)c(Br)c1
COCCOCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(cc3Br)C(=O)O
NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(cc3Br)C(=O)O
15 CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(cc3Br)C(=O)O
CN1CCN(CC1)C(=O)COc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)cc(cc4Br)C(=O)O
C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(cc3Br)C(=O)O
20 CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(cc3Br)C(=O)O
OC(=O)[C@@H]1CCCN1C(=O)CCCCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)cc(cc4Br)C(=O)O
25 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCNC(=N)N)C(=O)O)Nc3c(Cl)cc(cc3Br)C(=O)O
CCCN(C)CCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cccc3Br
FC(F)(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCn3cncn3)Nc4c(Br)cccc4Br
COCCOCCOCCOCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cccc3Br
30 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCOCC3)Nc4c(Br)cccc4Br
COCCOCCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cccc3Br

- CCN(CC)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cccc3Br
 FC(F)(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCOCC3)Nc4c(Br)cccc4Br
 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3cccn3)Nc4c(Br)cccc4Br
 CN1CCN(CC1)C(=O)COc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cccc4Br
 5 C[C@H](NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cccc3Br)C(=O)O
 C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cccc3Br
 C[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cccc3Br)C(=O)
 O
 OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2ccccc12)NC(=O)CCCOc3c(OC(F)(F)F)ccc4C(=CC(=O)N
 10 c34)Nc5c(Br)cccc5Br
 C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cccc3Br
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CC(C)C)C(=O)O)Nc3c(Br)ccc
 c3Br
 CN(C)CCN(C)C(=O)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cccc3
 15 Br
 CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)ccc
 c3Br
 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(Br)cccc4Br
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(Br)ccc
 20 cccc3Br
 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCCC(F)(F)C3)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br
 FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)(F)CC3)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br
 COCCN(C)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(F)cc3Br
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCOCC3)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br
 25 Fc1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4cccc4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Br)c1
 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3cnmn3)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br
 CNCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(F)cc3Br
 FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3ccnn3)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br
 NCCCC[C@H](NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(F)cc3Br)C(=O)
 30 O)O

- OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)COc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)NCCN(C)C)Nc3c(Br)cc(F)cc3Br
CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(F)c
5 c3Br
OC(=O)[C@H](Cc1cccc1)NC(=O)CCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br
NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(F)cc3Br
CN(C)CCNC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(F)cc3Br
10 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N3CCN(C)CC3)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br
OC(=O)CNC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(F)cc3Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br
C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(F)cc3Br)C(=O)O
15 OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)CCCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br
CCNCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br
Oc1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Br)c1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)CC3)Nc4c(Br)cc(O)cc4Br
20 CCCNCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br
Oc1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Br)c1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)(F)C3)Nc4c(Br)cc(O)cc4Br
Oc1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOc4ccccn4)c(OCF)ccc23)c(Br)c1
CN(C)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br
25 Oc1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCOCC4)c(OCF)ccc23)c(Br)c1
Oc1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4cccc4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Br)c1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N(C)CCCN(C)C)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br
CN1CCN(CC1)C(=O)COc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cc(O)cc4Br
NCCCC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br)
30 C(=O)O

- OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)COc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cc(O)cc4Br
OC(=O)CNC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br
CSCC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br)C(=O)O
- 5
- NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br
- 10
- CN(C)CCNC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br
C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br)C(=O)O
OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)CCCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cc(O)cc4Br
- 15
- CNCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
CCN(C)CCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
OC(=O)c1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCC(F)C4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Br)c1
OC(=O)c1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC(F)(F)C4)c(OCF)ccc23)c(Br)c1
- 20
- OC(=O)c1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4cnnn4)c(OC(F)F)ccc23)c(Br)c1
COCCOCCOCCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
CNCCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
- 25
- COCCN(C)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCCC(F)(F)C3)Nc4c(Br)cc(cc4Br)C(=O)O
OCCOCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
CN(C)CCNC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
- 30
- OC(=O)c1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N4CCNCC4)c(OC(F)F)ccc23)c(Br)c1

- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
- CN(C)CCNC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
- CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
- 5 C[C@H](NC(=O)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O)C(=O)O
- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
- 10 CCN(CC)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C
- CCCCN(C)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C
- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCCC(F)(F)C3)Nc4c(C)cncc4C
- Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4ncn4)c(OC(F)F)ccc23
- Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4ncn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- 15 CNCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C
- COCCN(C)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C
- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)CC3)Nc4c(C)cncc4C
- Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4ncn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOc4ccncc4)c(OC(F)F)ccc23
- 20 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN(C)C)Nc3c(C)cncc3C
- CCNCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C
- CCN(C)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C
- CCCCN(C)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C
- C[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C)C(=O)O
- 25 Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N4CCC[C@H]4C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](Cc3cccc3)C(=O)O)Nc4c(C)cncc4C
- C
- C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C)C(=O)O
- 30 =O)O
- Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OC(F)F)ccc23

- CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C
CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N3CCN(C)CC3)Nc4c(C)cncc4C
5 Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N)c(OC(F)F)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(C)cncc4C
Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OCF)ccc23
10 C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C)C(=O)O
Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N4CCNCC4)c(OCF)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)NCC(=O)O)Nc3c(C)cncc3C
Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N4CCC[C@H]4C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
15 CSCC[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C)C(=O)O
Cc1cncc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCCC4)c(OC(F)F)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCC(F)(F)CC3)Nc4c(C)cncc4F
COCCOCCOCCOCCCCOc1c2NC(=O)C=C(Nc3c(C)cncc3F)c2ccc1OCF
20 COCCOCCOCCOCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3F
CN(C)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3F
Cc1cncc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCC(F)(F)CC4)c(OCF)ccc23
Cc1cncc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4cccn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCOCCO)Nc3c(C)cncc3F
25 CNCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3F
CCN(CC)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3F
Cc1cncc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23
COCCOCCOCCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3F
Cc1cncc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OCF)ccc23
30 CN1CCN(CC1)C(=O)COc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C)cncc4F
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](C(C)C)C(=O)O)Nc3c(C)cncc3F

- Cc1cncc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](Cc4c[nH]c5cccc45)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
- Cc1cncc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)NCC[N+](C)(C)C)c(OC(F)F)ccc23
- CN1CCN(CC1)C(=O)CCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C)cncc4F
- 5 CN1CCN(CC1)C(=O)CCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C)cncc4F
- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](C)C(=O)O)Nc3c(C)cncc3F
- CN(C)CCN(C)C(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3F
- CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3F
- 10 CN1CCN(CC1)C(=O)CCCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C)cncc4F
- CSCC[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3F)C(=O)O
- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(C)cncc3F
- 15 CN(C)CCN(C)C(=O)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3F
- Cc1cncc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OCF)ccc23
- Cc1cncc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
- 20 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)Nc3c(C)cncc3F
- Cc1cncc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCOCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23
- Cc1cncc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCC(F)CC4)c(OC(F)F)ccc23
- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCC(F)(F)C3)Nc4c(C)cncc4Cl
- 25 Cc1cncc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOc4ccnc4)c(OCF)ccc23
- CCN(CC)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Cl
- Cc1cncc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4ccnc4)c(OC(F)F)ccc23
- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3ccnn3)Nc4c(C)cncc4Cl
- Cc1cncc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOc4ccnc4)c(OCF)ccc23
- 30 CNCCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Cl
- Cc1cncc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC(F)(F)C4)c(OC(F)(F)F)ccc23

- Cc1cncc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOc4ccncc4)c(OC(F)F)ccc23
- Cc1cncc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOCCO)c(OCF)ccc23
- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)OCCN(C)C)Nc3c(C)cncc3Cl
- Cc1cncc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OC(F)F)ccc23
- 5 Cc1cncc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OC(F)(F)F)ccc23
- C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Cl)C(=O)O
- CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Cl
- CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3
- 10 Cl
- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](C(C)C)C(=O)O)Nc3c(C)cncc3Cl
- 1 Cc1cncc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](CCC(=O)N)C(=O)O)c(OCF)ccc23
- 15 CN(C)CCNC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Cl
- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)NCC[N+](C)(C)C)Nc3c(C)cncc3Cl
- Cc1cncc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCN(C)N)C(=O)O)c(OCF)ccc23
- Cc1cncc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CC(=O)O)C(=O)O)c(O
- 20 C(F)F)ccc23
- CN(C)CCOC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Cl
- Cc1cncc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)NCC(=O)O)c(OCF)ccc23
- C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Cl)C(=O)O
- 25 Cc1cncc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc4c[nH]c5ccccc45)C(=O)O)c(OCF)ccc23
- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc3cnc[nH]3)C(=O)O)Nc4c(C)cncc4Cl
- Cc1cncc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc4cnc[nH]4)C(=O)O
- 30)c(OC(F)F)ccc23
- Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC(F)C4)c(OC(F)(F)F)ccc23

- Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC(F)(F)C4)c(OC(F)F)ccc23
Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCC(F)(F)C4)c(OCF)ccc23
Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOc4ccncc4)c(OCF)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCOCCO)Nc3c(C)cncc3Br
5 CN(C)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br
CCN(CC)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br
CCCCCN(C)CCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br
Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCOCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23
COCCOCCOCCOCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br
10 Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCC(F)CC4)c(OCF)ccc23
Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC(F)(F)C4)c(OC(F)F)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3ccnn3)Nc4c(C)cncc4Br
Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOc4ccncc4)c(OC(F)F)ccc23
COCCOCCOCCOCCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br
15 CN(C)CCOC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N(C)CC[N+](C)(C)C)Nc3c(C)cncc3Br
Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](Cc4c[nH]c5ccccc45)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CC(=O)O)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
20 CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br)C(=O)O
CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br)C(=O)O
25 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N3CCC[C@H]3C(=O)O)Nc4c(C)cncc4Br
Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](CCNC(=N)N)C(=O)O)c(OCF)ccc23
CC(C)[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br)C(=O)O
30 C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br)C(=O)O

- C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc3cnc[nH]3)C(=O)O)Nc4c(C)cncc4Br
- 5 CN(C)CCNC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br
CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br
Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N4CCNCC4)c(OCF)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N3CCC[C@H]3C(=O)O)Nc4c(C)cncc4Br
- 10 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCCCC3)Nc4c(F)cncc4F
FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCCC(F)C3)Nc4c(F)cncc4F
FC1CCN(CCCCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cncc4F)C1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3ncn3)Nc4c(F)cncc4F
- 15 CCCNCCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F
CCN(C)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F
COCCN(C)CCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F
FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3cnnc3)Nc4c(F)cncc4F
COCCN(C)CCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F
- 20 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)CC3)Nc4c(F)cncc4F
Fc1cncc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4ncnn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOc3cccn3)Nc4c(F)cncc4F
COCCOCCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F
C[N+](C)(C)CCNC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F
- 25 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N(C)CCC[N+](C)(C)C)Nc3c(F)cncc3F
CC(C)C[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F)C(=O)O
OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2cccc12)NC(=O)COc3c(OCF)ccc4C(=CC(=O)Nc34)Nc5c(F)cncc5F
- 30 OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)COc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cncc4F

- NC(=O)CC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F)C(=O)O
- CC(C)[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F)C(=O)O
- 5 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N3CCC[C@H]3C(=O)O)Nc4c(F)cncc4F
OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2ccccc12)NC(=O)CCCOc3c(OCF)ccc4C(=CC(=O)Nc34)Nc5c(F)cncc5F
OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)CCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cncc4F
- 10 NC(=O)CC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)NCCN(C)C)Nc3c(F)cncc3F
CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F)C(=O)O
- 15 CCCC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F)C(=O)O
CSCC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F)C(=O)O
NC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F
- 20 CN(C)CCN(C)C(=O)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N(C)CCCN(C)C)Nc3c(F)cncc3F
NCCCC[C@H](NC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F)C(=O)O
CCCCN(C)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Cl
- 25 CCCCCN(C)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Cl
FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3cnnn3)Nc4c(F)cncc4Cl
COCCOCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Cl
OCCOCCOCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN(C)C)Nc3c(F)cncc3Cl
- 30 CN(C)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Cl
CCN(C)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Cl

- CCN(C)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Cl
 NC(=N)NCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Cl
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3cccc3)Nc4c(F)cncc4Cl
 Fc1cncc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOc4ccnc4)c(OC(F)(F)F)ccc23
 5 COCCOCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Cl
 C[C@H](NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Cl)C(=O)O
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](CC(C)C)C(=O)O)Nc3c(F)cncc3Cl
 NCCCC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Cl)C(=O)
)O
 10 NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Cl)
 C(=O)O
 NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc
 3Cl)C(=O)O
 CN(C)CCN(C)C(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Cl
 15 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](C)C(=O)O)Nc3c(F)cncc3Cl
 OC(=O)[C@@H]1CCCN1C(=O)CCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cncc
 4Cl
 NC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Cl)
 C(=O)O
 20 OC(=O)[C@@H]1CCCN1C(=O)CCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(
 F)cncc4Cl
 OC(=O)[C@H](Cc1cccc1)NC(=O)CCCOc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(
 F)cncc4Cl
 OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)CCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(
 25 F)cncc4Cl
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(F)cn
 cc3Cl
 NC(=O)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Cl
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CC(C)C)C(=O)O)Nc3c(F)cn
 30 cc3Cl

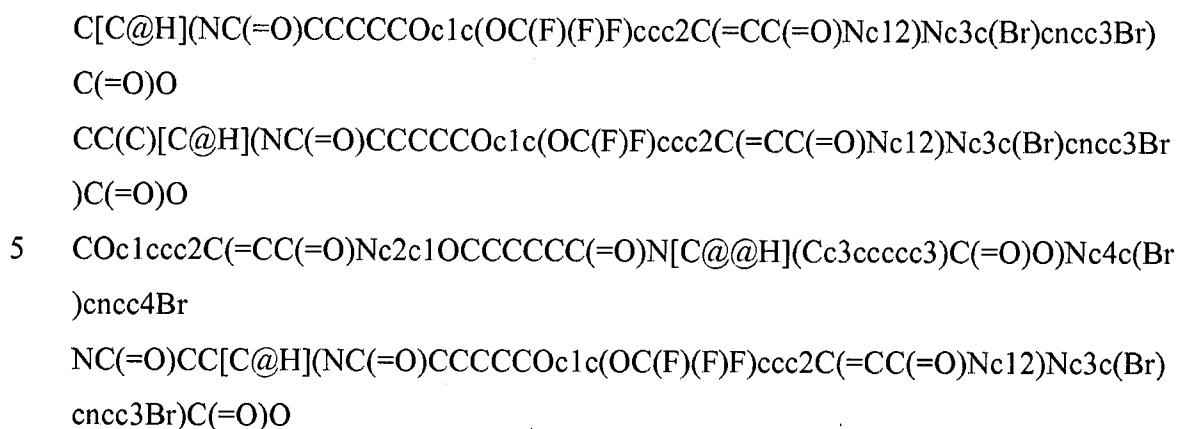
- OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2ccccc12)NC(=O)CCCCCOc3c(OC(F)(F)F)ccc4C(=CC(=O)Nc34)Nc5c(F)cncc5Cl
OC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Cl)C(=O)O
- 5 Fc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3nccn3)Nc4c(F)cncc4Br
COCCOCCOCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br
OCCOCCOCCOCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN(C)C)Nc3c(F)cncc3Br
- 10 Fc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23
FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)(F)C3)Nc4c(F)cncc4Br
FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOc3ccncc3)Nc4c(F)cncc4Br
OCCOCCOCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br
NCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br
- 15 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN(C)N)Nc3c(F)cncc3Br
Fc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23
FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOc3ccncc3)Nc4c(F)cncc4Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)NCC[N+](C)(C)C)Nc3c(F)cncc3Br
CC(C)C[C@H](NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br)C(=O)O
- 20 CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br)C(=O)O
OC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)COc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cncc4Br
NCCCC[C@H](NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br)C(=O)O
- 25 CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br
CC(C)[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CCCN(C(=O)O)N)C(=O)O)Nc3c(F)cncc3Br
- 30 NC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br)C(=O)O

- COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N(C)CCC[N+](C)(C)C)Nc3c(F)cncc3Br
 C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br)C(=O)O
 C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br)C(=O)
 O
- 5 CC(C)C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3
 Br)C(=O)O
 C[N+](C)(C)CCOC(=O)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br
 CN(C)CCNC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)NCC[N+](C)(C)C)Nc3c(F)cncc3Br
- 10 C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc
 3Br
 CN(C)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Cl
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCOCCO)Nc3c(Cl)cncc3Cl
 OCCOCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Cl
- 15 OCCOCCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Cl
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN)Nc3c(Cl)cncc3Cl
 FC(F)(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCCC(F)(F)C3)Nc4c(Cl)cncc4Cl
 FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)C3)Nc4c(Cl)cncc4Cl
 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3nccn3)Nc4c(Cl)cncc4Cl
- 20 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3cnnc3)Nc4c(Cl)cncc4Cl
 FC1CCN(CCCCCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)cncc4Cl)CC1
 FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)(F)CC3)Nc4c(Cl)cncc4Cl
 OCCOCCOCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Cl
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOCCOCCOCCO)Nc3c(Cl)cncc3Cl
- 25 CN(C)CCOC(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Cl
 C[N+](C)(C)CCNC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Cl
 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(Cl)cncc4Cl
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](Cc3c[nH]c4cccc34)C(=O)O)Nc5c
 (Cl)cncc5Cl
- 30 OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2cccc12)NC(=O)COc3c(OC(F)F)ccc4C(=CC(=O)Nc34)N
 c5c(Cl)cncc5Cl

- OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2ccccc12)NC(=O)CCCOc3c(OCF)ccc4C(=CC(=O)Nc34)Nc5c(Cl)cncc5Cl
OC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Cl)C(=O)O
5 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H]([C@@H](C)O)C(=O)O)Nc3c(Cl)cncc3Cl
OC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Cl)C(=O)O
OC(=O)CNC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Cl
10 NCCCC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Cl)C(=O)O
OC(=O)CC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Cl)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(Cl)cncc3Cl
15 NC(=O)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)OCCN(C)C)Nc3c(Cl)cncc3Cl
C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Cl)C(=O)O
20 NC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Cl)C(=O)O
CCCCN(C)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Br
FC1CCN(CCCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)cncc4Br)C1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3cccc3)Nc4c(Cl)cncc4Br
25 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3cncc3)Nc4c(Cl)cncc4Br
FC1CCN(CCCCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)cncc4Br)C1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3cncc3)Nc4c(Cl)cncc4Br
FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3cncc3)Nc4c(Cl)cncc4Br
COCCOCCOCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Br
30 NCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Br
COCCN(C)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Br

- FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCCCC3)Nc4c(Cl)cncc4Br
COCCOCCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Br
NC(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)Nc3c(Cl)cncc3Br
5 CC(C)[C@H](NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Br)C(=O)O
OC(=O)[C@H](Cc1ccc(O)cc1)NC(=O)COc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)cncc4Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](C)C(=O)O)Nc3c(Cl)cncc3Br
OC(=O)[C@H](Cc1ccc(O)cc1)NC(=O)CCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)
10 Nc4c(Cl)cncc4Br
OC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Br)C(=O)O
OC(=O)CC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Br)C(=O)O
15 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)Nc3c(Cl)cncc3Br
CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Br
CSCC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Br)C(=O)O
OC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Br)
20 C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc3ccc(O)cc3)C(=O)O)Nc4c(Cl)cncc4Br
CSCC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Br)C(=O)O
25 OC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Br)C(=O)O
NC(=O)CC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Br)C(=O)O
NC(=N)NCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br
30 FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCC(F)CC3)Nc4c(Br)cncc4Br
FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCn3ccnn3)Nc4c(Br)cncc4Br

- COCCOCCOCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br
 CCCNCCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br
 CCCC(C)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br
 FC1CCN(CCCCCOc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cncc4Br)C1
 5 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3ccnn3)Nc4c(Br)cncc4Br
 CCCC(C)CCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br
 FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3CCCC3)Nc4c(Br)cncc4Br
 FC(F)(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3cccc3)Nc4c(Br)cncc4Br
 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3ncnn3)Nc4c(Br)cncc4Br
 10 OC(=O)CNC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](C)C(=O)O)Nc3c(Br)cncc3Br
 OC(=O)[C@H](Cc1cccc1)NC(=O)COc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cncc4Br
 OC(=O)[C@H](Cc1ccc(O)cc1)NC(=O)COc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cncc4Br
 15 r)cncc4Br
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)NCCN(C)C)Nc3c(Br)cncc3Br
 CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br
 OC(=O)[C@H](Cc1ccc(O)cc1)NC(=O)CCCOc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cncc4Br
 20 OC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br)C(=O)O
 OC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br)C(=O)O
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N(C)CC[N+](C)(C)C)Nc3c(Br)cncc3Br
 CC(C)C[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br)C(=O)O
 25 3Br)C(=O)O
 OC(=O)[C@@H]1CCCN1C(=O)CCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cncc4Br
 C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br)C(=O)O
 30 CN(C)CCN(C)C(=O)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br



10 The activity of the compounds in Examples 1-14 as PDE4 inhibitors is illustrated in the following assay. The other compounds listed above, which have not yet been made and/or tested, are predicted to have activity in this assay as well.

Novel PDE/AK Biological Activity Assay Protocol

15

Phosphodiesterases regulate the activity of the second messenger cyclic adenosine monophosphate (cAMP) by hydrolyzing cAMP to adenosine monophosphate (AMP). We developed a novel coupled PDE/AK bioluminescent high-throughput assay to measure the activity of phosphodiesterases. In the PDE/AK assay,
 20 the AMP produced from the hydrolysis of cAMP by phosphodiesterase is converted to adenosine diphosphate (ADP) by the phosphotransferase activity of adenylate kinase (also known as ADK or myokinase). Adenylate kinase will catalyze the conversion of 1 mole of AMP and 1 mole of ATP into 2 moles of ADP. Thus the conversion of AMP to ADP will result in the subsequent loss of ATP. The decrease in ATP concentration
 25 can be monitored as light output using luciferase in a reaction that requires ATP to produce light. The PDE/AK assay uses luciferase, which catalyzes the production of light from ATP present in the reaction mix. The amount of emitted light is inversely proportional to the level of AMP present in the reaction. Test compounds are incubated with the phosphodiesterases and phosphodiesterase inhibitors will decrease the rate of
 30 cAMP hydrolysis and decrease the subsequent production of AMP. Thus

phosphodiesterase inhibitors will decrease the conversion of ATP to ADP and result in the greatest emission of light.

- Compounds may be screened for functional potency in *in vitro* biochemical assays for their ability to inhibit the activity of phosphodiesterase (PDE) enzymes. A
- 5 novel coupled PDE/AK assay was utilized to measure the inhibitory activity of compounds on PDE isoforms. The catalytic domain of PDE4B was fused to an amino-terminus hex-histidine affinity tag and purified. PDE4B enzyme was incubated with compounds for 10 minutes. Cyclic AMP substrate, ATP and adenylate kinase were then added to the PDE enzyme mix and incubated for 45 minutes at room temperature.
- 10 A commercial ATP detection assay, Perkin Elmer's easyLite ATP detection reagent, was then added to measure the relative amount of ATP present in the reaction. After 10 minute incubation, the luminescent signal was quantitated with either the Perkin Elmer Viewlux or Molecular Devices Acquest or Analyst. Roflumilast and Rolipram are the positive controls used in the assay.
- 15 The PDE/AK assay can be performed with any cAMP dependent phosphodiesterase, and can be performed in 96-, 384-, or 1536-well plates. Unlike other phosphodiesterase activity assays, the PDE/AK assay does not require radioactive substrates, modified substrates, beads, or antibodies, which each have disadvantages. Specifically, the use of radioactive substrates in a phosphodiesterase activity assay
- 20 requires special protocols for handling and waste disposal, and reduced throughput. Modified substrates add the additional complexity of potentially altering the binding to the phosphodiesterase catalytic site. Fluorescently modified substrates may cause fluorescence artifacts that may interfere in the interpretation of assay results. The use of beads that selectively bind to either the cAMP or AMP may cause an additional
- 25 complexity in reagent handling. The use of antibodies that selectively bind to either cAMP or AMP can be extremely costly with a relatively small signal to noise ratio. Therefore, the novel PDE/AK assay represents a simple, cost-effective alternative to known methods.

- Additionally, the PDE/AK assay's mechanism offers advantages which make it
- 30 useful for comparison to other phosphodiesterase activity assays. In conventional assays in which cAMP concentration is inversely proportional to the output of

bioluminescence (such as Cambrex Biosciences's PDELIGHT), phosphodiesterase catalyzes the hydrolysis of cAMP to AMP that is subsequently converted to ATP, consumed by a luciferase enzyme, and results in an increased bioluminescent output. A phosphodiesterase inhibitor prevents the hydrolysis of cAMP to AMP and

5 consequently results in a decreased bioluminescent output. However, compounds which exhibit luciferase inhibition activity would score as a false positive for PDE inhibition in the conventional assay. In contrast, the novel PDK/AK assay would not score luciferase inhibitors as false positive for PDE inhibition because inhibition of PDE activity would result in increased bioluminescence. However, compounds that are

10 capable of inhibiting both PDE and luciferase would be false negatives. Compounds that inhibit adenylate kinase would score as false positives in the novel PDE/AK assay. Use of both types of assay, and comparison of the data from both, would yield a richer and more reliable data set.

Accordingly, contemplated herein is a method for the detection and quantitation

15 of PDE inhibition which uses adenylate kinase coupled to an ATP-depleting assay.

In certain embodiments, said method comprises the steps of:

1. A first incubation, of PDE, or an isolated isoform thereof, with a compound to be tested;
2. Addition of ATP, cAMP, and AK substrates;
- 20 3. A second incubation of said PDE;
4. Coupling to a means for readout of ATP-depletion; and
5. Readout.

In further embodiments, said first incubation is for between about 5 and about 15 minutes; in yet further embodiments, said first incubation is for about 10 minutes.

25 In further embodiments, said second incubation is for longer than about 30 minutes; in yet further embodiments, said sufficient length of time is between about 30 minutes and about one hour; in even further embodiments, sufficient length of time is about 45 minutes.

In further embodiments, said readout means is a luciferase assay. In yet further

30 embodiments, said luciferase assay is a Perkin Elmer easyLite assay.

In further embodiments, said readout is done on a machine for detecting a luminescent signal. In yet further embodiments, said machine is selected from the group consisting of a Perkin Elmer Viewlux, a Molecular Devices Acquest, and a Molecular Devices Analyst.

5 Results are shown below in Table 1.

Table 1. Biological Activity

Example No.	IC ₅₀
	+ indicates ≤ 1μM
	– indicates > 1μM
1	+
2	+
3	+
4	+
5	+
6	+
7	+
8	+
9	+
10	+
11	+
12	+
13	+
14	+

10

In Vivo Assay

Lacrimal Gland Inflammation-Induced Dry Eye in Rabbits

A more detailed description of the assay used herein may be found in Naglehout, TJ et al. 2005, “Preservation of Tear Film Integrity and Inhibition of Corneal Injury by

Dexamethasone in a Rabbit Model of Lacrimal Gland Inflammation-Induced Dry Eye,” *J. Ocular Pharm. Ther.*, 21:2. 139-148, the disclosure of which is hereby incorporated by reference as if written herein in its entirety.

5 Initiation of dry eye and treatment

Rabbits (n=4/group) were randomized into treatment groups and dosed topically BID with maxidex vehicle or test drug beginning one day prior to initiation of dry eye. Each rabbit received bilateral lacrimal gland injections of saline or ConA (300µg/30µl) and topical ocular dosing was continued BID throughout the study.

10

Corneal Staining

Desiccation was initiated 1-2 hours following lacrimal gland injection by placing conscious rabbits in the environmental chamber (10–15% humidity / 72 °F). Following 72 consecutive hours of exposure to this dry environment, the animals were
15 anesthetized and sutures were placed in each upper and lower eyelid and lifted to form a corneal / conjunctival cup. Methylene blue dye (1 mL, 1% in dH₂O) was added to the cup for three minutes and the excess removed by washing with 200 mL BSS®. The contralateral eye was then stained using the same procedure. Rabbits were euthanized immediately following the staining procedure and the eyes were excised. The corneas
20 were isolated with a trephine and the 9.5-mm punch of the cornea was placed in 2 mL acetone/saturated sodium sulfate (7:3, vol. / vol.). Absorbance of the extracted dye was determined at 660 nm.

Tear Breakup Time (TBUT)

25 TBUT was quantified in a separate group of treated animals. TBUT was determined by instilling 5 µL sodium fluorescein into the cul de sac and manually blinking the lids to distribute the fluorescein within the tear film. Under slit lamp observation, the eye was held open and the time whereby one or more black spots or streaks appeared in the precorneal tear film was recorded. The rabbits were euthanized 3 days following ConA
30 injection.

Data reported as NT refers to the example having been not tested.

Table 2. In Vivo Activity

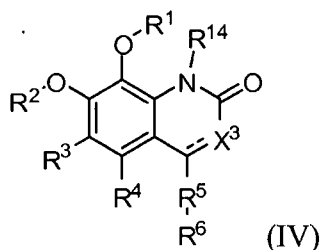
Example No.	Activity at Percent Concentration Tested						
	1×10^{-6}	1×10^{-5}	1×10^{-4}	1×10^{-3}	1×10^{-2}	1×10^{-1}	1
1	NT	NT	NT	NT	Inactive	Inactive	Inactive
5	Inactive	NT	Inactive	NT	Inactive	NT	NT
8	Inactive	NT	Inactive	NT	Inactive	NT	NT

5 From the foregoing description, one skilled in the art can easily ascertain the essential characteristics of this invention, and without departing from the spirit and scope thereof, can make various changes and modifications of the invention to adapt it to various usages and conditions.

CLAIMS

What is claimed is:

1. A method of inhibition of PDE4 comprising contacting PDE4 with a compound of structural Formula IV



or a salt, ester, or prodrug thereof, wherein:

X^3 is $(CR^{18}R^{19})$;

- R^1 and R^2 are independently selected from the group consisting of
 10 $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, acyl, acylalkyl, carboxyalkyl, cyanoalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, amidoalkyl, amino, alkyl, alkylalkoxy, aminoalkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyl, carboxyalkyl, ether, heteroalkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aralkyl, aryl, guanidine, heteroaryl, heteroaralkyl, hydrogen and hydroxyalkyl, any of which may be optionally
 15 substituted;

s is 1–8;

G^1 is selected from the group consisting of alkoxy, amino, amido, carbonyl, hydroxy, ether, an amino acid, and null;

- G^2 is selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, amino, aryl, halo, haloalkyl, heterocycloalkyl, heteroaryl, carboxylalkylamino, guanidine, an amino
 20 acid, and null, any of which may be optionally substituted;

G^3 is selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, amino, hydroxy, ether, carboxyl, hydroxamic acid, an amino acid, phosphonate, phosphoamide, and null, any of which may be optionally substituted;

- R^3 and R^4 are each independently selected from the group consisting of
 25 hydrogen, halogen, alkoxy and lower alkyl;

R^5 is selected from the group consisting of $-(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n-$ and $-(CR^{12}R^{13})_p-$;

W is selected from the group consisting of O, $N(R^7)$, $C(O)N(R^7)$, and SO_q ;

m, n, and q are independently 0, 1 or 2;

5 p is 1 or 2;

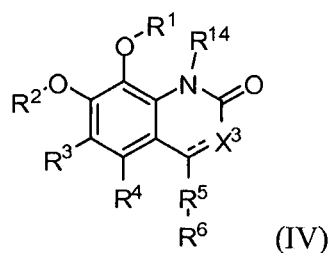
R^6 is selected from the group consisting of carboxyl, alkylcarboxy, amido, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, alkyl, heteroalkyl, acyl, and hydroxamic acid, any of which may be optionally substituted;

10 R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} and R^{13} are each independently selected from the group consisting of hydrogen and optionally substituted lower alkyl;

R^{14} is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxyl, lower alkyl, hydroxyalkyl, aminoalkyl, and haloalkyl; and

15 R^{18} and R^{19} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, lower alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, amino, aminoalkyl, aminoalkoxy and a bond.

2. A method of treatment of a PDE4-mediated disease comprising the administration to a patient in need thereof of a therapeutically effective amount of a compound of Formula IV



20 or a salt, ester, or prodrug thereof, wherein:

X^3 is $(CR^{18}R^{19})$;

25 R^1 and R^2 are independently selected from the group consisting of $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, acyl, acylalkyl, carboxyalkyl, cyanoalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, amidoalkyl, amino, alkyl, alkylalkoxy, aminoalkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyl, carboxyalkyl, ether, heteroalkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aralkyl, aryl, guanidine, heteroaryl,

heteroaralkyl, hydrogen and hydroxyalkyl, any of which may be optionally substituted;

s is 1–8;

5 G^1 is selected from the group consisting of alkoxy, amino, amido, carbonyl, hydroxy, ether, an amino acid, and null;

G^2 is selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, amino, aryl, halo, haloalkyl, heterocycloalkyl, heteroaryl, carboxylalkylamino, guanidine, an amino acid, and null, any of which may be optionally substituted;

10 G^3 is selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, amino, hydroxy, ether, carboxyl, hydroxamic acid, an amino acid, phosphonate, phosphoamide, and null, any of which may be optionally substituted;

R^3 and R^4 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, alkoxy and lower alkyl;

15 R^5 is selected from the group consisting of $-(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n-$ and $-(CR^{12}R^{13})_p-$;

W is selected from the group consisting of O, $N(R^7)$, $C(O)N(R^7)$, and SO_q ;
m, n, and q are independently 0, 1 or 2;

p is 1 or 2;

20 R^6 is selected from the group consisting of carboxyl, alkylcarboxy, amido, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, alkyl, heteroalkyl, acyl, and hydroxamic acid, any of which may be optionally substituted;

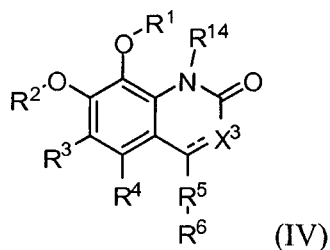
R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} and R^{13} are each independently selected from the group consisting of hydrogen and optionally substituted lower alkyl;

25 R^{14} is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxyl, lower alkyl, hydroxyalkyl, aminoalkyl, and haloalkyl; and

R^{18} and R^{19} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, lower alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, amino, aminoalkyl, aminoalkoxy and a bond.

30 3. The method as recited in Claim 2 wherein said PDE4-mediated disease is an ophthalmic disease.

4. The method as recited in Claim 3 wherein said ophthalmic disease is selected from the group consisting of dry eye, glaucoma, corneal neovascularization, optic neuritis, Sjogren's syndrome, retinal ganglion degeneration, ocular ischemia, retinitis, retinopathy, uveitis, ocular photophobia, and inflammation and pain associated with acute injury to the eye tissue.
5. The method as recited in Claim 2, wherein said PDE4 is the PDE4B subtype.
6. A method of treatment of a PDE4-mediated disease comprising the administration of:
- a. a therapeutically effective amount of a compound of structural Formula IV



or a salt, ester, or prodrug thereof, wherein:

X^3 is $(CR^{18}R^{19})$;

R^1 and R^2 are independently selected from the group consisting of $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, acyl, acylalkyl, carboxyalkyl, cyanoalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, amidoalkyl, amino, alkyl, alkylalkoxy, aminoalkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyl, carboxyalkyl, ether, heteroalkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aralkyl, aryl, guanidine, heteroaryl, heteroaralkyl, hydrogen and hydroxyalkyl, any of which may be optionally substituted;

s is 1–8;

G^1 is selected from the group consisting of alkoxy, amino, amido, carbonyl, hydroxy, ether, an amino acid, and null;

G^2 is selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, amino, aryl, halo, haloalkyl, heterocycloalkyl, heteroaryl, carboxylalkylamino, guanidine, an amino acid, and null, any of which may be optionally substituted;

G^3 is selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, amino, hydroxy, ether, carboxyl, hydroxamic acid, an amino acid, phosphonate, phosphoamide, and null, any of which may be optionally substituted;

R^3 and R^4 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, alkoxy and lower alkyl;

R^5 is selected from the group consisting of $-(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n-$ and $-(CR^{12}R^{13})_p-$;

W is selected from the group consisting of O, $N(R^7)$, $C(O)N(R^7)$, and SO_q ;

m , n , and q are independently 0, 1 or 2;

p is 1 or 2;

R^6 is selected from the group consisting of carboxyl, alkylcarboxy, amido, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, alkyl, heteroalkyl, acyl, and hydroxamic acid, any of which may be optionally substituted;

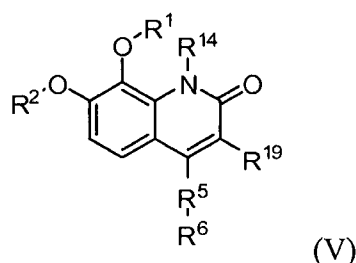
R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} and R^{13} are each independently selected from the group consisting of hydrogen and optionally substituted lower alkyl;

R^{14} is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxyl, lower alkyl, hydroxyalkyl, aminoalkyl, and haloalkyl; and

R^{18} and R^{19} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, lower alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, amino, aminoalkyl, aminoalkoxy and a bond; and

b. another therapeutic agent.

7. A compound of structural Formula V



or a salt, ester, or prodrug thereof, wherein:

R^1 and R^2 are independently selected from the group consisting of $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, acyl, acylalkyl, carboxyalkyl, cyanoalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, amidoalkyl, amino, alkyl, alkylalkoxy, aminoalkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyl,

carboxyalkyl, ether, heteroalkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aralkyl, aryl, guanidine, heteroaryl, heteroaralkyl, and hydroxyalkyl, any of which may be optionally substituted;

s is 1–8;

5 G^1 is selected from the group consisting of alkoxy, amino, amido, carbonyl, hydroxy, ether, an amino acid, and null;

G^2 is selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, amino, aryl, halo, haloalkyl, heterocycloalkyl, heteroaryl, carboxylalkylamino, guanidine, an amino acid, and null, any of which may be optionally substituted;

10 G^3 is selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, amino, hydroxy, ether, carboxyl, hydroxamic acid, an amino acid, phosphonate, phosphoamide, and null, any of which may be optionally substituted;

R^5 is selected from the group consisting of $-(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n-$ and $-(CR^{12}R^{13})_p-$;

15 W is selected from the group consisting of O, $N(R^7)$, $C(O)N(R^7)$, and SO_q ; m, n, and q are independently 0, 1 or 2;

p is 1 or 2;

20 R^6 is selected from the group consisting of carboxyl, alkylcarboxy, amido, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, alkyl, heteroalkyl, acyl, and hydroxamic acid, any of which may be optionally substituted;

R^7 and R^{14} are independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxyl, lower alkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, and aminoalkyl;

R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} and R^{13} are independently selected from the group consisting of hydrogen and optionally substituted lower alkyl;

25 and R^{19} is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, lower alkyl and haloalkyl.

8. The compound as recited in Claim 7, wherein R^7 and R^{14} are independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen and optionally substituted lower alkyl.

30 9. The compound as recited in Claim 8, wherein R^6 is selected from the group consisting of aryl and heteroaryl, either of which may be optionally substituted;

10. The compound as recited in Claim 9, wherein R^{19} is hydrogen.

11. The compound as recited in Claim 10, wherein R^6 is selected from the group consisting of phenyl, pyridine, pyrimidine, pyridazine, and pyrazine, any of which may be optionally substituted.

12. The compound as recited in Claim 11, wherein R^{14} is hydrogen.

13. The compound as recited in Claim 12, wherein:

R^5 is $-(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n-$;

m and n are both 0;

W is $N(R^7)$; and

R^7 is hydrogen.

14. The compound as recited in Claim 13, wherein R^2 is lower alkyl.

15. The compound as recited in Claim 14, wherein:

R^1 is selected from the group consisting of $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, lower alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, and heterocycloalkyl, any of which may be optionally substituted;

s is 1-6;

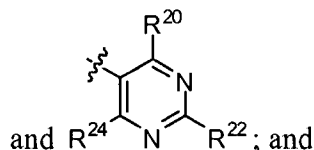
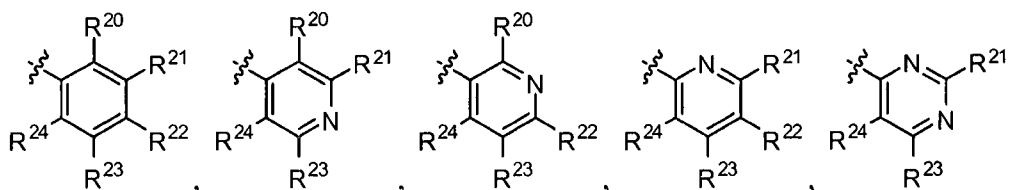
G^1 is selected from the group consisting of amino, amido, and null;

G^2 is selected from the group consisting of alkoxy, aryl, halo, heterocycloalkyl, and null, any of which may be optionally substituted; and

G^3 is selected from the group consisting of alkyl, carboxyl, and null, any of which may be optionally substituted.

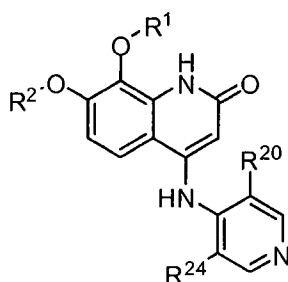
16. The compound as recited in Claim 15, wherein R^2 is methyl.

17. The compound as recited in Claim 16, wherein R^6 has a formula selected from the group consisting of



R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} and R^{24} are independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxyl, lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, amino, and carboxyl.

18. A compound of structural Formula VI



(VI)

or a salt, ester, or prodrug thereof, wherein:

R^1 and R^2 are independently selected from the group consisting of $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, acyl, acylalkyl, carboxyalkyl, cyanoalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, amidoalkyl, amino, alkyl, alkylalkoxy, aminoalkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyl, carboxyalkyl, ether, heteroalkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aralkyl, aryl, guanidine, heteroaryl, heteroaralkyl, and hydroxyalkyl, any of which may be optionally substituted;

s is 1-8;

G^1 is selected from the group consisting of alkoxy, amino, amido, carbonyl, hydroxy, ether, an amino acid, and null;

G^2 is selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, amino, aryl, halo, haloalkyl, heterocycloalkyl, heteroaryl, carboxylalkylamino, guanidine, an amino acid, and null, any of which may be optionally substituted;

G^3 is selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, amino, hydroxy, ether, carboxyl, hydroxamic acid, an amino acid, phosphonate, phosphoamide, and null, any of which may be optionally substituted; and

R^{20} and R^{24} are independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxyl, lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, amino, and carboxyl.

19. The compound as recited in Claim 18, wherein R^{20} and R^{24} are independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, and lower alkyl.

20. The compound as recited in Claim 19, wherein R^2 is lower alkyl.

21. The compound as recited in Claim 20, wherein:

5 R^1 is selected from the group consisting of $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, lower alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, and heterocycloalkyl, any of which may be optionally substituted;

s is 1–6;

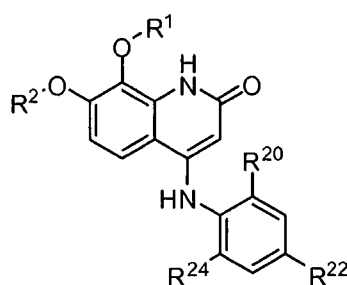
G^1 is selected from the group consisting of amino, amido, and null;

10 G^2 is selected from the group consisting of alkoxy, aryl, halo, heterocycloalkyl, and null, any of which may be optionally substituted; and

G^3 is selected from the group consisting of alkyl, carboxyl, and null, any of which may be optionally substituted.

22. The compound as recited in Claim 21, wherein R^2 is methyl.

15 23. A compound of structural Formula VII



(VII)

or a salt, ester, or prodrug thereof, wherein:

R^1 and R^2 are independently selected from the group consisting of $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, acyl, acylalkyl, carboxyalkyl, cyanoalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, amidoalkyl, amino, alkyl, alkylalkoxy, aminoalkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyl, carboxyalkyl, ether, heteroalkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aralkyl, aryl, guanidine, heteroaryl, heteroaralkyl, and hydroxyalkyl, any of which may be optionally substituted;

s is 1–8;

000122

G¹ is selected from the group consisting of alkoxy, amino, amido, carbonyl, hydroxy, ether, an amino acid, and null;

G² is selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, amino, aryl, halo, haloalkyl, heterocycloalkyl, heteroaryl, carboxylalkylamino, guanidine, an amino acid, and null, any of which may be optionally substituted;

G³ is selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, amino, hydroxy, ether, carboxyl, hydroxamic acid, an amino acid, phosphonate, phosphoamide, and null, any of which may be optionally substituted; and

R²⁰, R²², and R²⁴ are independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxyl, lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, amino, and carboxyl.

24. The compound as recited in Claim 23, wherein R²⁰, R²², and R²⁴ are independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, and lower alkyl.

25. The compound as recited in Claim 24, wherein R² is lower alkyl.

26. The compound as recited in Claim 25, wherein:

R¹ is selected from the group consisting of $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, lower alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, and heterocycloalkyl, any of which may be optionally substituted;

s is 1-6;

G¹ is selected from the group consisting of amino, amido, and null;

G² is selected from the group consisting of alkoxy, aryl, halo, heterocycloalkyl, and null, any of which may be optionally substituted; and

G³ is selected from the group consisting of alkyl, carboxyl, and null, any of which may be optionally substituted.

27. The compound as recited in Claim 26, wherein R² is methyl.

28. A compound selected from the group consisting of Examples 1 to 14.

29. A compound or composition as recited in Claim 7 for use as a medicament.

30. A compound as recited in Claim 7 for use in the manufacture of a medicament for the prevention or treatment of a disease or condition ameliorated by the inhibition of PDE4.

31. The compound as recited in Claim 30, wherein said PDE4 is the PDE4B subtype.

32. A pharmaceutical composition comprising a compound as recited in Claim 7 together with a pharmaceutically acceptable carrier.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2007/072919

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

BENNETT, Dennis, A.
Global Patent Group
Post Office Box 38100
St. Louis, MO 63138
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 05 October 2007 (05.10.2007)	
Applicant's or agent's file reference K0058-401-PC	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2007/072919	International filing date (day/month/year) 06 July 2007 (06.07.2007)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 07 July 2006 (07.07.2006)
Applicant GOVEK, Steven, P. et al.	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
07 July 2006 (07.07.2006)	60/819,509	US	24 September 2007 (24.09.2007)
26 January 2007 (26.01.2007)	60/886,825	US	24 September 2007 (24.09.2007)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Simin Baharlou
Facsimile No. +41 22 338 82 70	Facsimile No. +41 22 338 82 70 Telephone No. +41 22 338 74 09

SOLICITUD INTERNACIONAL DE PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE
COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización de la propiedad intelectual mundial
internacional Bureau

(43) Fecha de publicación internacional: 10 de enero de 2008
(10.01.2008)

(10) Número de publicación internacional

WO 2008/006050 A2

(51) Clasificación de patente internacional:
A61K 31/4704 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(21) Número de solicitud internacional: PCT/US2007/072919

(22) Fecha de presentación de internacional: 6 de julio de
2007 (06.07.2007)

(25) Idioma de presentación: inglés

(26) Idioma de publicación: inglés

(30) Fecha de prioridad:
60/819.509 7 de julio de 2006 (07.07.2006) US
60/886.825 26 de enero de 2007 (26.01.2007) US

(71) Solicitantes y

(72) Inventores: Govek Steven, P (US/US); 13216 Via
Santillana, San Diego, CA 92129 (US); Shiau, Andrew, K.
(US/US); 1199 Pacific Coast HWY 1302, San Diego, CA 92101
(US). Noble, Stewart, A. (GB/US); 5632 Shannon Ridge Lane,
San Diego, CA 92130 (US). Thomas, David, J. (US/US); 10220,
Camino Ruiz, San Diego, CA 92126 (US).

(74) Agente: Bennett, Dennis A.; Global Patent Group, casilla
de correo postal 38100, St Louis, MO 63138 (US)

(81) Estados designados (a menos que se indique de otro modo
para cada clase de protección nacional disponible):

AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SE, SG, SK, SL, SM,
SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique de otro modo
para cada clase de protección nacional disponible):

ARIPO (VW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NI, PI, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Publicado:

- sin informe de búsqueda internacional y republicado bajo recibo de este informe

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a "Guidance Notes for Codes and Abbreviations" que aparecen en el comienzo de cada publicación regular de PCT Gazette.

(54) Título: INHIBIDORES HETEROARIL BICÍCLICOS DE PDE4

(57) Resumen: La presente invención se refiere a los compuestos y métodos que pueden ser útiles como inhibidores de fosfodiesterasa 4 (PDE4) para el tratamiento o la prevención de las enfermedades inflamatorias y otras enfermedades que involucran niveles elevados de citoquinas y mediadores proinflamatorios.

INHIBIDORES HETEROARIL BICÍCLICOS DE PDE4

Esta solicitud reivindica el beneficio de las solicitudes provisionales de Estados Unidos No. 60/819.509, presentada el 7 de julio de 2006, y No. 60/886.825, presentado el 26 de enero de 2007, cuyas descripciones se incorporan en la presente como referencia como se escribe en la presente en su totalidad.

Se describen en la presente nuevos compuestos bicíclicos potentes y selectivos, se ha hallado que algunos de estos son útiles como inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), composiciones que los comprenden y su aplicación como agentes farmacéuticos para el tratamiento de la enfermedad. También se proporcionan métodos de inhibición de la actividad de de PDE4, así como métodos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y otras enfermedades que involucran elevados niveles de citoquinas y mediadores proinflamatorios.

La inflamación crónica es una complicación de la enfermedad multifactorial caracterizada por la activación de múltiples tipos de células inflamatorias, por ejemplo células de linaje linfoide (que incluyen linfocitos T) y linaje mieloide (que incluyen granulocitos, macrófagos y monocitos). Los mediadores proinflamatorios, que incluyen citoquinas, tales como factor de necrosis tumoral (TNF) e interleuquina-1 (IL-1), son producidos por estas células activadas. Conforme a ello, un agente que suprime la activación de estas células o su producción de citoquinas proinflamatorios debería ser de utilidad en el tratamiento terapéutico de las enfermedades inflamatorias y otras enfermedades que involucran niveles elevados de citoquinas.

El monofosfato de adenosina cíclica (AMPc) es un segundo mensajero que media las respuestas biológicas de las células en un amplio rango de estímulos extracelulares. Cuando el agonista apropiado se une a receptores de la superficie celular específicos, la adenilato ciclasa se activa para convertir trifosfato de adenosina (ATP) al AMPc. Se postula que las acciones inducidas por agonista del AMPc dentro de

las células están mediadas predominantemente por la acción de las proteína quinasas dependientes de AMPc. Las acciones intracelulares del AMPc se terminan con un transporte del nucleótido al exterior de la célula o con escisión enzimática por fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos (PDE), que hidrolizan el enlace 3'-fosfodiéster para formar monofosfato de 5'-adenosina (5'-AMP). 5'-AMP es un metabolito inactivo.

La superfamilia de los PDE se subdivide en dos clases importantes, clase I y clase II, que no tienen semejanza de secuencia reconocibles. La clase I incluye todos los PDE de mamífero y está compuesta de 11 familias identificadas que son productos de genes separados. Algunos PDE son altamente específicos para la hidrólisis del AMPc (PDE4, PDE7, PDE8), algunas son altamente específicos de GMPc (PDE5, PDE6, PDE9), y algunas tienen especificidad mixta (PDE1, PDE2, PDE3, PDE10, PDE11). Todas las PDE de mamíferos caracterizadas son dimericas, pero la importancia de la estructura dimerica para la función en cada una de las PDE es desconocida.

La superfamilia PDE4 está compuesta de 4 miembros: PDE4A, PDE4B, PDE4C, y PDE4D. Estas enzimas poseen dominios reguladores N-terminales que presumiblemente median la dimerización, lo que produce actividad de PDE regulada óptimamente. Además, la actividad está regulada por medio de sitios de fosforilación de proteína quinasa dependiente de AMPc en este dominio regulador corriente arriba. Las enzimas de PDE4 están ampliamente expresadas y distribuidas.

Los niveles elevados de AMPc en células de linaje mieloide y linfoide humana están asociados con la supresión de la activación celular. La familia de enzimas intracelulares de PDE, en consecuencia, regula el nivel de AMPc de las células. PDE4 es un isotipo de PDE predominante y es un principal contribuyente a la degradación de AMPc. Conforme a ello, la inhibición de la función de PDE debería evitar la conversión de AMPc al metabolito inactivo 5'-AMP y, en consecuencia, mantener niveles superiores de AMPc, y, por consiguiente, suprimir la activación celular.

Se ha demostrado que los inhibidores de PDE4 inhiben la producción de $\text{TNF}\alpha$ e inhiben parcialmente la liberación de $\text{IL-1}\beta$ por los monocitos (ver Semmler et al., *Int. J. Immunopharmacol.*, 15, pp. 409-413, (1993); Molnar-Kimber et al., *Mediators of Inflammation*, 1, pp. 411-417, (1992)). También se ha demostrado que los inhibidores de PDE4 inhiben la producción de radicales superóxido de leucocitos polimorfonucleares humanos (ver Verghese et al., *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 21 (Suppl. 2), S61 (1989); Nielson et al., *J. Allergy Immunol.*, 86, pp. 801-808, (1990)); inhiben la liberación de aminas vasoactivas y prostanoïdes de los basófilos humanos (ver Peachell et al., *J. Immunol.*, 148, pp. 2503-2510, (1992)); inhiben los estallidos respiratorios en los eosinófilos (ver Dent et al., *J. Pharmacol.*, 103, pp. 1339-1346, (1991)); e inhiben la activación de los linfocitos T humanos (ver Robicsek et al., *Biochem. Pharmacol.*, 42, pp. 869-877, (1991)).

La activación de células inflamatorias y la producción excesiva o no regulada de citoquinas (por ejemplo, $\text{TNF}\alpha$ y $\text{IL-1}\beta$) están implicadas en las enfermedades y trastornos alérgicos, autoinmunes e inflamatorias, tales como artritis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa, espondilitis, optalmopatía asociada a tiroides, enfermedad de Behcet, sepsis, shock séptico, shock endotóxico, sepsis por gramnegativos, sepsis por grampositivos, síndrome de shock tóxico, asma, bronquitis crónica, síndrome de distrés respiratorio de adultos, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, lesión por repercusión del miocardio, cerebro y extremidades, fibrosis, fibrosis quística, formación de queloide, formación de cicatriz, aterosclerosis, trastornos de rechazo de trasplante, tales como rechazo de injerto versus reacción del huésped y rechazo de aloinjerto, glomerulonefritis crónica, lupus, enfermedad intestinal inflamatoria, tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, enfermedades proliferativa de linfocitos, tales como leucemia, enfermedades oftalmológicas tales como

ojo seco y dolor ocular resultante de inflamación o cirugía y dermatosis inflamatorias tales como dermatitis atópicas, psoriasis y urticaria.

Otras patologías caracterizadas por niveles elevados de citoquina incluyen lesión cerebral debido a trauma moderado, cardiomiopatías, tales como insuficiencia cardíaca congestiva, caquexia, caquexia secundaria a infección o neoplasia, caquexia secundaria al síndrome de deficiencia inmune adquirida (SIDA), ARC (complejo relacionado con SIDA), mialgias febriles debido a infección, malaria cerebral, osteoporosis y enfermedades de resorción ósea, formación de queloides, formación de tejido cicatrizal y pirexia.

Adicionalmente, varias propiedades de $TNF\alpha$, tales como la estimulación de colagenasas, estimulación de angiogénesis in vivo, estimulación de resorción ósea, y una capacidad de aumentar la adherencia de células tumorales al endotelio son compatibles con un papel del TNF en el desarrollo y diseminación metastásica del cáncer del huésped. Recientemente se ha demostrado que $TNF\alpha$ implicado directamente en la promoción de crecimiento y metástasis de las células tumorales (ver Orosz et al., *J. Exp. Med.*, 177, pp. 1391-1398, (1993)).

Los investigadores han mostrado considerable interés en el uso de inhibidores de PDE4 como agentes antiinflamatorios. La evidencia preliminar que indica que la inhibición de PDE4 tiene efectos benéficos sobre una variedad de células inflamatorias tales como monocitos, macrófagos, células T del linaje Th-1, y granulocitos. La síntesis y/o liberación de muchos mediadores proinflamatorios, tales como citoquinas, mediadores lípidos, superóxido y aminos biogénicas, tales como histamina, ha sido atenuada en estas células por la acción de los inhibidores de PDE4. Los inhibidores de PDE4 también afectan otras funciones celulares que incluyen proliferación de células T, trans migración de granulocitos en respuesta a las sustancias quimiotóxicas, e integridad de uniones de células endoteliales dentro de la vasculatura.

Se ha informado el diseño, la síntesis y la detección de varios inhibidores de PDE4. Las metilxantinas, tales como cafeína y teofilinas fueron los primeros inhibidores de PDE descubiertos, pero estos compuestos son no selectivos con respecto a cuál PDE se inhibe. El fármaco rolipram, un agente antidepresivo, fue uno de los primeros inhibidores de PDE4 específicos informados, con una IC_{50} informada de aproximadamente 200 nM con respecto a la inhibición de PDE4 recombinante humana.

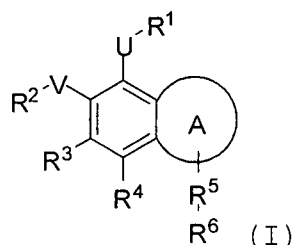
Los investigadores han continuado buscando inhibidores de PDE4 que sean más selectivos con respecto a la inhibición de PDE4, que tengan una IC_{50} menor que rolipram, y que eviten los efectos secundarios del sistema nervioso central indeseable (SNC), tales como arcadas, vómitos, y sedación, asociados con la administración de rolipram. Además, en la actualidad varias compañías están realizando ensayos clínicos de otros inhibidores de PDE4. Sin embargo, los problemas relacionados con la eficacia y efectos secundarios adversos, tales como emesis y alteraciones del sistema nervioso central, permanecen sin resolver.

Por consiguiente, los compuestos que inhiben selectivamente PDE4, y que reducen o eliminan los efectos secundarios adversos asociados con los previos inhibidores de PDE4, serían de utilidad en el tratamiento de las enfermedades alérgicas e inflamatorias, y otras enfermedades asociadas con la producción excesiva o no regulada de citoquinas, tales como TNF. Además, los inhibidores de PDE4 selectivos serían de utilidad en el tratamiento de enfermedades que se asocian con elevados niveles de AMPc o función de PDE4 en un tejido blanco particular.

Se han hallado nuevos compuestos y composiciones farmacéuticas útiles como agentes antiinflamatorios por medio de la inhibición de PDE4, junto con los métodos de síntesis y uso de los compuestos que incluyen métodos para inhibir PDE4 en un paciente por la administración de los compuestos.

Se describen en la presente una clase de compuestos, se ha hallado que algunos de los cuales son útiles para tratar

los trastornos y patologías mediadas por PDE4, definidos por la Fórmula estructural I:



en donde:

A es una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada opcionalmente sustituida o una cadena hidrocarbonada que comprende un heteroátomo que tiene 3 a 5 átomos, que forman un anillo de cinco a siete miembros;

U, y V se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en O, N(R⁷) y SO_q;

R¹ y R² se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, -(CH₂)_sG¹G²G³, acilo, acilalquilo, carboxialquilo, cianoalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amidoalquilo, amino, alquilo, alquilalcoxi, aminoalquilo, alquenoilo, alquinoilo, carboxi, carboxialquilo, éter, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, aralquilo, arilo, guanidina, heteroarilo, heteroaralquilo, hidrógeno y hidroxialquilo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

s es 0-8;

G¹ se selecciona del grupo que consiste en alcoxi, amino, amido, carbonilo, hidroxilo, éter, un aminoácido, y nulo;

G² se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amino, arilo, halo, haloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, carboxilalquilamino, guanidina, un aminoácido, y nulo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

G³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amino, hidroxilo, éter, carboxilo, ácido hidroxámico,

un aminoácido, fosfonato, fosfoamida, y nulo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R^3 y R^4 se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi y alquilo inferior;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en $-(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n-$ y $-(CR^{12}R^{13})_p-$;

m , n , y q son cada uno de modo independiente 0, 1 o 2;

p es 1 o 2;

W se selecciona del grupo que consiste en O, $N(R^7)$, $C(O)N(R^7)$, y SO_q ;

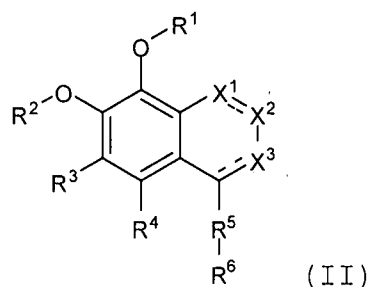
R^6 se selecciona del grupo que consiste en carboxi, alquilcarboxi, amido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo, heteroalquilo, acilo, y ácido hidroxámico, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , y R^{13} se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcóxi, amino, aminoalquilo, y aminoalcoxi; y hidrógeno y alquilo inferior opcionalmente sustituido.

Ciertos compuestos de acuerdo con la presente invención poseen actividad inhibidora o moduladora de PDE4 útil, y se pueden usar en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o patología en la que PDE4 cumple un papel activo. En consecuencia, en un aspecto amplio, ciertas realizaciones de la presente invención también proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos descritos en la presente junto con un compuesto aceptable para uso farmacéutico, así como métodos de preparar y usar estos compuestos y composiciones. Ciertas realizaciones de la presente invención proporcionan métodos para inhibir PDE4. Otras realizaciones de la presente invención proporcionan métodos para tratar un trastorno mediado por PDE4 en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición de acuerdo con la

presente invención. Las realizaciones relacionadas describe el uso de ciertos compuestos descritos en la presente como agentes terapéuticos, por ejemplo, para tratar enfermedades inflamatorias y otras enfermedades que involucran niveles elevados de citoquinas y mediadores proinflamatorias. La presente invención también contempla el uso de ciertos compuestos descritos en la presente para usar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o patología mejorada por la inhibición del PDE4.

En realizaciones adicionales, los compuestos de la presente invención tienen fórmula estructural II



en donde:

X^1 es NR^{14} ;

X^2 se selecciona del grupo que consiste en $C(O)$, $(CR^{15} R^{16})$ y nulo;

X^3 se selecciona del grupo que consiste en $C(O)$, $N(R^{17})$ y $(CR^{18} R^{19})$;

R^1 y R^2 se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, $-(CH_2)_s G^1 G^2 G^3$, acilo, acilalquilo, carboxialquilo, cianoalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amidoalquilo, amino, alquilo, alquilalcoxi, aminoalquilo, alquenoilo, alquinoilo, carboxi, carboxialquilo, éter, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, aralquilo, arilo, guanidina, heteroarilo, heteroaralquilo, hidrógeno y hidroxialquilo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

s es 0-8;

G^1 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi, amino, amido, carbonilo, hidroxilo, éter, un aminoácido, y nulo;

G^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amino, arilo, halo, haloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, carboxilalquilamino, guanidina, un aminoácido, y nulo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

G^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amino, hidroxilo, éter, carboxilo, ácido hidroxámico, un aminoácido, fosfonato, fosfoamida, y nulo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R^3 y R^4 se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi y alquilo inferior;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en $(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n-$ y $-(CR^{12}R^{13})_p-$;

m , n , y q son de modo independiente 0, 1 o 2;

p es 1 o 2;

W se selecciona del grupo que consiste en O, $N(R^7)$, $C(O)N(R^7)$, y SO_q ;

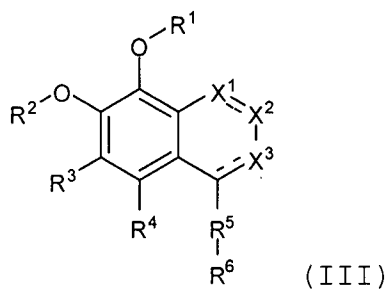
R^6 se selecciona del grupo que consiste en carboxi, alquilcarboxi, amido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo, heteroalquilo, acilo, y ácido hidroxámico, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior opcionalmente sustituido;

R^{14} y R^{17} se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, hidroxialquilo, haloalquilo, aminoalquilo, y un enlace; y

R^{15} , R^{16} , R^{18} y R^{19} se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, amino, aminoalquilo, aminoalcoxi y un enlace.

En realizaciones adicionales, los compuestos de la presente invención tienen la fórmula estructural III



en donde:

X^1 es NR^{14} ;

X^2 se selecciona del grupo que consiste en $C(O)$ y nulo;

X^3 se selecciona del grupo que consiste en $C(O)$ y $(CR^{18}R^{19})$;

R^1 y R^2 se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, acilo, acilalquilo, carboxialquilo, cianoalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amidoalquilo, amino, alquilo, alquilalcoxi, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, carboxilo, carboxialquilo, éter, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, aralquilo, arilo, guanidina, heteroarilo, heteroaralquilo, hidrógeno y hidroxialquilo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

s es 1-8;

G^1 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi, amino, amido, carbonilo, hidroxilo, éter, un aminoácido, y nulo;

G^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amino, arilo, halo, haloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, carboxilalquilamino, guanidina, un aminoácido, y nulo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

G^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amino, hidroxilo, éter, carboxilo, ácido hidroxámico, un aminoácido, fosfonato, fosfoamida, y nulo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R^3 y R^4 se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi y alquilo inferior;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en $(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n-$ y $-(CR^{12}R^{13})_p-$;

m , n , y q son de modo independiente 0, 1 o 2;

p es 1 o 2;

W se selecciona del grupo que consiste en O, $N(R^7)$, $C(O)N(R^7)$, y SO_q ;

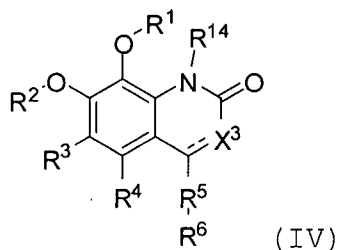
R^6 se selecciona del grupo que consiste en carboxilo, alquilcarboxi, amido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo, heteroalquilo, acilo, y ácido hidroxámico, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior opcionalmente sustituido;

R^7 y R^{14} se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, hidroxialquilo, haloalquilo, y aminoalquilo; y

R^{15} , R^{16} , R^{18} y R^{19} se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, amino, aminoalquilo, aminoalcoxi y un enlace.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención tienen la fórmula estructural IV



en donde:

X^3 es $(CR^{18} R^{19})$;

R^1 y R^2 se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, $-(CH_2)_s G^1 G^2 G^3$, acilo, acilalquilo, carboxialquilo, cianoalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amidoalquilo, amino, alquilo, alquilalcoxi, aminoalquilo, alqueno, alquino, carboxilo, carboxialquilo, éter, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, aralquilo, arilo, guanidina, heteroarilo, heteroaralquilo, hidrógeno y hidroxialquilo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

s es 1-8;

G^1 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi, amino, amido, carbonilo, hidroxilo, éter, un aminoácido, y nulo;

G^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amino, arilo, halo, haloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, carboxilalquilamino, guanidina, un aminoácido, y nulo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

G^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amino, hidroxilo, éter, carboxilo, ácido hidroxámico, un aminoácido, fosfonato, fosfoamida, y nulo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R^3 y R^4 se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi y alquilo inferior;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en $(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n-$ y $-(CR^{12}R^{13})_p-$;

m , n , y q son de modo independiente 0, 1 o 2;

p es 1 o 2;

W se selecciona del grupo que consiste en O, $N(R^7)$, $C(O)N(R^7)$, y SO_q ;

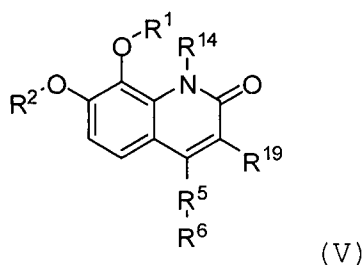
R^6 se selecciona del grupo que consiste en carboxilo, alquilcarboxi, amido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo, heteroalquilo, acilo, y ácido hidroxámico, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior opcionalmente sustituido;

R^7 y R^{14} se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, hidroxialquilo, haloalquilo, y aminoalquilo; y

R^{18} y R^{19} se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, amino, aminoalquilo, aminoalcoxi y un enlace.

En realizaciones adicionales, los compuestos de la presente invención tienen la fórmula estructural V



en donde:

R^1 y R^2 se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, acilo, acilalquilo, carboxialquilo, cianoalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amidoalquilo, amino, alquilo, alquilalcoxi, aminoalquilo, alqueno, alquino, carboxilo, carboxialquilo, éter, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,

heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, aralquilo, arilo, guanidina, heteroarilo, heteroaralquilo, hidrógeno y hidroxialquilo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

s es 1-8;

G^1 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi, amino, amido, carbonilo, hidroxí, éter, un aminoácido, y nulo;

G^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amino, arilo, halo, haloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, carboxilalquilamino, guanidina, un aminoácido, y nulo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

G^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amino, hidroxí, éter, carboxilo, ácido hidroxámico, un aminoácido, fosfonato, fosfoamida, y nulo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en $-(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n-$ y $-(CR^{12}R^{13})_p-$;

m, n, y q son de modo independiente 0, 1 o 2;

p es 1 o 2;

W se selecciona del grupo que consiste en O, $N(R^7)$, $C(O)N(R^7)$, y SO_q ;

R^6 se selecciona del grupo que consiste en carboxilo, alquilcarboxi, amido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo, heteroalquilo, acilo, y ácido hidroxámico, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R^7 y R^{14} se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, hidroxialquilo, haloalquilo, y aminoalquilo; y

R^{19} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y haloalquilo.

En aún otras realizaciones se proporcionan los compuestos en donde R^7 y R^{14} se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo inferior opcionalmente sustituido

En aún otras realizaciones se proporcionan los compuestos en donde R^6 se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

En aún otras realizaciones se proporcionan los compuestos en donde R^{19} es hidrógeno.

En aún otras realizaciones se proporcionan los compuestos en donde R^6 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridina, pirimidina, piridazina, y pirazina, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

En aún otras realizaciones se proporcionan los compuestos en donde R^6 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridina, y pirimidina, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

En aún otras realizaciones se proporcionan los compuestos en donde R^{14} es hidrógeno.

En aún otras realizaciones se proporcionan los compuestos en donde:

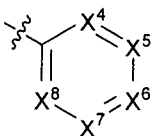
R^5 es $-(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n-$;

m y n son 0;

W es $N(R^7)$; y

R^7 es hidrógeno.

En aún otras realizaciones se proporcionan los compuestos en donde R^6 tiene la fórmula



en donde

X^4 es CR^{20} o N ;

X^5 es CR^{21} o N ;

X^6 es CR^{22} o N ;

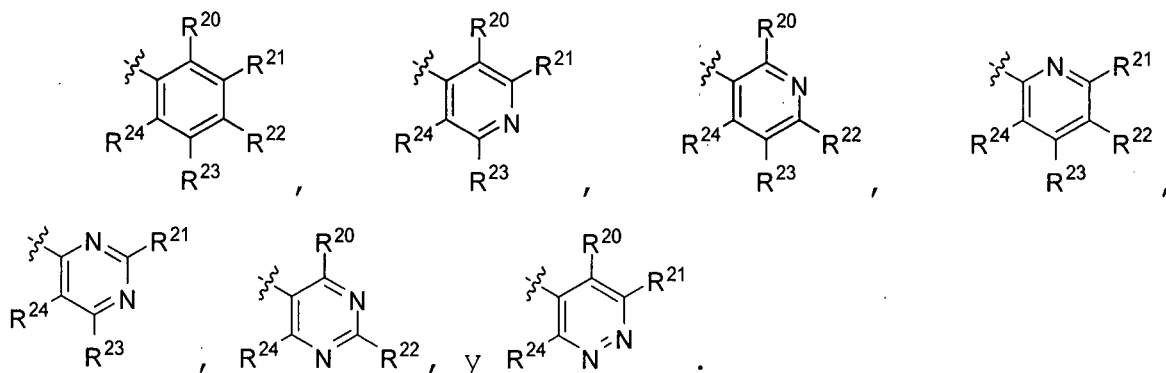
X^7 es CR^{23} o N ;

X^8 es CR^{24} o N ;

en donde no más de dos de $X^4 - X^8$ may be N ; y

R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} y R^{24} se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxi inferior, amino, y carboxilo.

En aún otras realizaciones se proporcionan los compuestos en donde R^6 tiene una fórmula seleccionada del grupo que consiste en



En aún otras realizaciones se proporcionan los compuestos en donde R^2 es alquilo inferior. En aún otras realizaciones, R^2 es metilo.

En aún otras realizaciones se proporcionan los compuestos en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en $-(CH_2)_s G^1 G^2 G^3$, alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

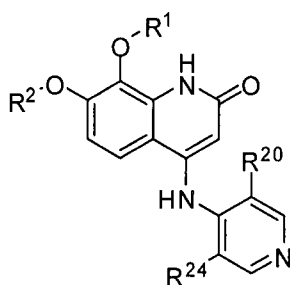
s es 1-6;

G^1 se selecciona del grupo que consiste en amino, amido, y nulo;

G^2 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi, arilo, halo, heterocicloalquilo, y nulo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y

G^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, carboxilo, y nulo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

En realizaciones adicionales, los compuestos de la presente invención tienen la fórmula estructural VI



en donde:

R^1 y R^2 se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, acilo, acilalquilo, carboxialquilo, cianoalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amidoalquilo, amino, alquilo, alquilalcoxi, aminoalquilo, alquenoilo, alquinilo, carboxilo, carboxialquilo, éter, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, aralquilo, arilo, guanidina, heteroarilo, heteroaralquilo, hidrógeno y hidroxialquilo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

s es 1-8;

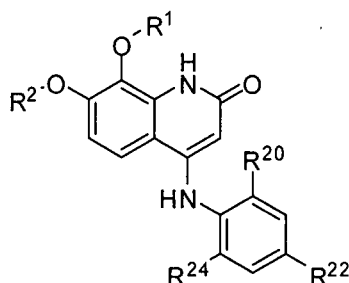
G^1 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi, amino, amido, carbonilo, hidroxilo, éter, un aminoácido, y nulo;

G^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amino, arilo, halo, haloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, carboxilalquilamino, guanidina, un aminoácido, y nulo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

G^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amino, hidroxilo, éter, carboxilo, ácido hidroxámico, un aminoácido, fosfonato, fosfoamida, y nulo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y

R^{20} y R^{24} se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxi inferior, amino, y carboxilo.

En aún otras realizaciones, los compuestos de la presente invención tienen la fórmula estructural VII



(VII)

en donde:

R^1 y R^2 se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, acilo, acilalquilo, carboxialquilo, cianoalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amidoalquilo, amino, alquilo, alquilalcoxi, aminoalquilo, alquenoilo, alquinoilo, carboxilo, carboxialquilo, éter, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, aralquilo, arilo, guanidina, heteroarilo, heteroaralquilo, hidrógeno y hidroxialquilo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

s es 1-8;

G^1 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi, amino, amido, carbonilo, hidroxilo, éter, un aminoácido, y nulo;

G^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amino, arilo, halo, haloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, carboxilalquilamino, guanidina, un aminoácido, y nulo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

G^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amino, hidroxilo, éter, carboxilo, ácido hidroxámico, un aminoácido, fosfonato, fosfoamida, y nulo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y

R^{20} , R^{22} , y R^{24} se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxi inferior, amino, y carboxilo.

Los compuestos de la presente invención pueden ser selectivos entre las isoformas de PDE4, PDE4A, PDE4B, PDE4C, y PDE4D de varias maneras. Por ejemplo, los compuestos descriptos en la presente pueden ser selectivos para PDE4B y PDE4D con respecto a las otras dos isoformas, puede ser un pan-inhibidor de todas las isoformas o ser selectivo para solo una isoforma. En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden ser selectivos para PDE4B respecto de otras isoformas.

La presente invención también se refiere a un método de inhibir al menos una función de PDE4 que comprende el paso de poner en contacto la PDE4 con un compuesto de Fórmula I, como se describe en la presente. Se puede controlar el fenotipo celular, la proliferación celular, la actividad de PDE4, el cambio de la producción bioquímica producida por la PDE4 activa, la expresión de PDE4, o la unión de PDE4 con un compañero de unión natural. Dichos métodos pueden ser modos de tratamiento de enfermedad, ensayos biológicos, ensayos celulares, ensayos bioquímicos o similares.

Como se usa en la presente, los siguientes términos tienen los significados.

Cuando se describen los rangos de valores y se usa la notación "de n_1 ... a n_2 ", donde n_1 y n_2 son los números, por lo tanto a menos que se especifique de otro modo, esta notación pretende incluir los números mismos y el rango entre ellos. Este rango puede ser integral o continuo e incluir los valores extremos. A modo de ejemplo, el rango "de 2 a 6 carbonos" se considera que incluye dos, tres, cuatro, cinco y seis carbonos, ya que los carbonos vienen en unidades enteras. Compárese, a modo de ejemplo, del rango "de 1 a 3 μ M (micromolar)" que se considera que incluye 1 μ M, 3 μ M, y todo entre ellos con cualquier número de figuras significativas (por ejemplo, 1,255 μ M, 2,1 μ M, 2,9999 μ M, etc.).

El término "aproximadamente" como se usa en la presente, pretende calificar los valores numéricos que este modifica, lo que indica que dicho valor es variable dentro de un margen de error. Cuando no existe margen de error particular, tales

como un desvío estándar a un valor medio dado en un cuadro o tabla de datos, se menciona, el término "aproximadamente" que se debe considerar que significa que el rango que debería abarcar el valor citado y el rango que debería incluir por redondeo hacia arriba o debajo de la figura también, tomando en cuenta las figuras significativas.

El término "acilo," como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un carbonilo unido a un alqueno, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, o cualquier otro residuo donde el átomo unido al carbonilo sea carbono. Un grupo "acetilo", que es un tipo de acilo, se refiere a un grupo -C(O)CH_3 . Un grupo "alquilcarbonilo" o "alcanoílo" se refiere a un grupo alquilo unido al residuo molecular original a través de un grupo carbonilo. Los ejemplos de dichos grupos incluyen metilcarbonilo y etilcarbonilo. Los ejemplos de grupos acilo incluyen formilo, alcanoílo y aroílo.

El término "alqueno," como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que tiene uno o más enlaces dobles y que contienen de 2 a 20 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, dicho alqueno comprenderá de 2 a 6 átomos de carbono. El término "alquenoileno" se refiere a un sistema de enlace doble carbono-carbono unido en dos o más posiciones tales como etenileno $[(-\text{CH}=\text{CH}-), (-\text{C}::\text{C}-)]$. Los ejemplos de radicales alquenoileno adecuados incluyen etenilo, propenilo, 2-metilpropenilo, 1,4-butadienilo y similares. A menos que se especifique de otro modo, el término "alqueno" puede incluir los grupos "alquenoileno".

El término "alcoxi," como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un radical éter alquílico, en donde el término alquilo se define a continuación. Los ejemplos de radicales éter alquílico adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, ter-butoxi, y similares.

El término "alquilo," como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo de cadena

lineal o ramificada que contiene de 1 a 20 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, dicho alquilo comprenderán de 1 a 10 átomos de carbono. En realizaciones adicionales, dicho alquilo comprenderá de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se define en la presente. Los ejemplos de radicales alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, iso-amilo, hexilo, octilo, nonilo y similares. El término "alquilenos," como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo alifático derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada unida en dos o más posiciones, tales como metileno ($-\text{CH}_2-$). A menos que se especifique de otro modo, el término "alquilo" puede incluir los grupos "alquilenos".

El término "alquilamino" como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo unido al residuo molecular original a través de un grupo amino. Los grupos alquilamino adecuados pueden ser mono o dialquilados, grupos formadores tales como, por ejemplo, N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-etilmetilamino y similares.

El término "alquilideno" como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo alqueno en el que un átomo de carbono del enlace doble carbono-carbono pertenece al residuo al que se une el grupo alqueno.

El término "alquiltio," como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un radical alquil tioéter (R-S-) en donde el término alquilo es como se definió anteriormente y en donde el azufre puede estar oxidada en forma simple o doble. Los ejemplos de radicales alquil tioéter adecuados incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, iso-butiltio, sec-butiltio, ter-butiltio, metansulfonilo, etansulfinilo y similares.

El término "alquiniilo," como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que tiene uno o más enlaces triples y que contienen de 2 a 20 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, dicho alquiniilo comprende de 2 a 6

átomos de carbono. En realizaciones adicionales, dicho alquinilo comprende de 2 a 4 átomos de carbono. El término "alquinileno" se refiere a un enlace triple unido en dos posiciones tales como etinileno ($-C:::C-$, $-C\equiv C-$). Los ejemplos de radicales alquinilo incluyen etinilo, propinilo, hidroxipropinilo, butin-1-ilo, butin-2-ilo, pentin-1-ilo, 3-metilbutin-1-ilo, hexin-2-ilo, y similares. A menos que se especifique de otro modo, el término "alquinilo" puede incluir grupos "alquinileno".

Los términos "amido" y "carbamoilo" como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo amino que se describe a continuación unido al residuo molecular original a través de un grupo carbonilo o viceversa. El término "C-amido" como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo $-C(=O)-N(R)_2$ con R como se define en la presente. El término "N-amido" como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo $RC(=O)N(R')-$, con R y R' como se define en la presente. El término "acilamino" como se usa en la presente, solo o en combinación, abarca un grupo acilo unido al residuo original a través de un grupo amino. Un ejemplo de un grupo "acilamino" es acetilamino ($CH_3C(O)NH-$).

El término "amino," como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a $-N(R)(R')$ o $-N^+(R)(R')(R'')$, en donde R, R' y R'' se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, acilo, heteroalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo, alguno de los cuales pueden estar por sí mismos opcionalmente sustituidos.

El término "aminoácido" como se usa en la presente, solo o en combinación, significa un sustituyente de la forma $-NRCH(R')C(O)OH$, en donde R es normalmente hidrógeno, pero se puede ciclar con N (por ejemplo, como en el caso del aminoácido prolina), y R' se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, amino, amido, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo,

heteroarilalquilo, aminoalquilo, amidoalquilo, hidroxialquilo, tiol, tioalquilo, alquiltioalquilo, y alquiltio, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. El término "aminoácido" incluye todos aminoácidos naturales así como análogos sintéticos.

El término "arilo," como se usa en la presente, solo o en combinación, significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno, dos o tres anillos en donde dichos anillos pueden estar unidos juntos en una manera lateral o se puede fusionar. El término "arilo" abarca radicales aromáticos tales como bencilo, fenilo, naftilo, antracenilo, fenantrilo, indanilo, indenilo, annulenilo, azuleno, tetrahidronaftilo y bifenilo.

El término "arilalquenilo" o "aralquenilo," como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a grupo arilo unido al residuo molecular original a través de un grupo alquenilo.

El término "arilalcoxi" o "aralcoxi," como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un arilo group unido al residuo molecular original a través de un grupo alcoxi.

El término "arilalquilo" o "aralquilo," como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al residuo molecular original a través de un grupo alquilo.

El término "arilalquinilo" o "aralquinilo," como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al residuo molecular original a través de un grupo alquinilo.

El término "arilalcanoílo" o "aralcanoílo" o "aroílo" como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un radical acilo derivado de un ácido alcanocarboxílico sustituido con arilo tales como benzoílo, naftoílo, fenilacetilo, 3-fenilpropionilo (hidrocinamoílo), 4-fenilbutirilo, (2-naftil)acetilo, 4-clorohidrocinamoílo, y similares.

El término ariloxi como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al residuo molecular original a través de un oxi.

El términos "benzo" y "benz" como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere al radical divalente $C_6H_4=$ derivado de benceno. Los ejemplos incluyen benzotiofeno y bencimidazol.

El término "carbamato" como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un éster de ácido carbámico ($-NHCOO-$) que puede estar unido al residuo molecular original del extremo nitrógeno o ácido y que puede estar opcionalmente sustituido como se define en la presente.

El término "O-carbamilo" como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo $-OC(O)NRR'$, con R y R' como se define en la presente.

El término "N-carbamilo" como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo $ROC(O)NR'-$, con R y R' como se define en la presente.

El término "carbonilo" como se usa en la presente, cuando está solo incluye formilo $[-C(O)H]$ y en combinación es un grupo $-C(O)-$.

El término "carboxilo" o "carboxilo," como se usa en la presente, se refiere a $-C(O)OH$, O-carboxi, C-carboxi, o el correspondiente anión "carboxilato", tal como es un sal de ácido carboxílico. Un grupo "O-carboxi" se refiere a un grupo $RC(O)O-$, donde R es como se define en la presente. Un grupo "C-carboxi" se refiere a un grupo $-C(O)O$ donde R es como se define en la presente.

El término "ciano," como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a $-CN$.

El término "cicloalquilo," o, alternativamente, "carbociclo" como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado o parcialmente saturado en donde cada residuo cíclico contiene de 3 a 12 miembros de átomos anulares y que opcionalmente pueden ser un sistema anular benzofusionado que está opcionalmente sustituidos como

se define en la presente. En ciertas realizaciones, dicho cicloalquilo comprenderá de 5 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos radical cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, octahidronaftilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, adamantilo y similares. "Bicíclico" y "tricíclico" como se usan en la presente incluyen tanto sistemas anulares benzofusionados, tales como decahidronaftaleno, octahidronaftaleno así como de tipo multicíclico (multicentrado) saturado o parcialmente insaturado. El último tipo de isómero se ejemplifica en general con, biciclo[1,1,1]pentano, alcanfor, adamantano y biciclo[3,2,1]octano.

El término "éster," como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo carboxilo que une con un puente dos residuos unidos a átomos de carbono.

El término "éter," como se usa en la presente, solo o en combinación, normalmente se refiere a un grupo oxi que une con un puente dos residuos unidos a átomos de carbono. "Éter" también puede incluir poliéteres, tales como, por ejemplo, $-RO(CH_2)_2O(CH_2)_2O(CH_2)_2OR'$, $-RO(CH_2)_2O(CH_2)_2OR'$, $-RO(CH_2)_2OR'$, y $-RO(CH_2)_2OH$.

El término "halo," o "halógeno," como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "haloalcoxi," como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo haloalquilo unido al residuo molecular original a través de un átomo de oxígeno.

El término "haloalquilo," como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo que tiene el significado definido anteriormente en donde uno o más hidrógenos se reemplazan con un halógeno. En forma específica están comprendidos los radicales monohaloalquilo, dihaloalquil y polihaloalquilo. Un radical monohaloalquilo, en un ejemplo, puede tener un átomo de yodo, bromo, cloro o fluoro dentro del radical. Los radicales dihalo y

polihaloalquilo pueden tener dos o más átomos halo o una combinación de radicales halo diferentes. Los ejemplos de radicales haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetil y dicloropropil. "Haloalquilenos" se refiere a un grupo haloalquilo unido a dos o más posiciones. Los ejemplos incluyen fluorometileno (-CFH-), difluorometileno (-CF₂-), clorometileno (-CHCl-) y similares.

El término "heteroalquilo," como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un radical hidrocarbonato de cadena lineal o ramificada o cíclico a sus combinaciones, completamente saturado o que contiene de 1 a 3 grados de insaturación, que consiste en el número de átomos de carbono indicado y de a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S, y en donde los átomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente y el heteroátomo nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El/los heteroátomo(s) O, N y S se pueden colocar en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tales como, por ejemplo, -CH₂-NH-OCH₃. El término heteroalquilo puede incluir éteres.

El término "heteroarilo," como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a anillos heteromonocíclico insaturados de 3 a 7 miembros o anillos policíclicos fusionados en los que al menos uno de los anillos fusionados están insaturado, en donde al menos un átomo se selecciona del grupo que consiste en O, S, y N. En ciertas realizaciones, dicho heteroarilo comprenderá de 5 a 7 átomos de carbono. El término también abarca grupos policíclicos fusionados en donde los radicales heterocíclicos están fusionados con radicales arilo, en donde los radicales heteroarilo se fusionan con otros radicales heteroarilo o en donde los radicales heteroarilo se fusionan con radicales

cicloalquilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo, piranilo, furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizininilo, benzimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolilo, benzopiranilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofurilo, benzotienilo, chromonilo, coumarinilo, benzopiranilo, tetrahydroquinolinilo, tetrazolopiridazinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tienopiridinilo, furopiridinilo, pirrolopiridinilo y similares. Los ejemplos de grupos heterocíclicos tricíclicos incluyen carbazolilo, benzidolilo, fenantrolinilo, dibenzofuranilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

El términos "heterocicloalquilo" y, en forma indistinta, "heterociclo" como se usa en la presente, solo o en combinación, cada una se refiere a un radical heterocíclico monocíclico, bicíclico, o tricíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado que contiene al menos un heteroátomo como miembros del anillo, en donde cada uno de dichos heteroátomos se puede seleccionar de modo independiente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. En ciertas realizaciones, dichos heterocicloalquilo comprenderá de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo. En realizaciones adicionales, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 1 a 2 heteroátomos miembros del anillo. En ciertas realizaciones, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 3 a 8 miembros del anillo en cada anillo. En realizaciones adicionales, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 3 a 7 miembros del anillo en cada anillo. En aún otras realizaciones, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 5 a 6 miembros del anillo en cada anillo. "Heterocicloalquilo" y "heterociclo" incluyen azúcares, sulfonas, sulfóxidos, N-óxidos de miembros del anillo de nitrógeno terciario y sistemas anulares fusionados carbocíclico y benzofusioandos;

adicionalmente, ambos términos también incluyen sistemas donde un anillo heterociclo está fusionado a un grupo arilo, como se define en la presente, o un grupo heterociclo adicional. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen aziridinilo, azetidinilo, 1,3-benzodioxolilo, dihidroisoindolilo, dihidroisoquinolinilo, dihidrocinnolinilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidro[1,3]oxazolo[4,5-b]piridinilo, benzotiazolilo, dihidroindolilo, dihidropiridinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, isoindolinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiridinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo y similares. Los grupos heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos a menos que se prohíban específicamente.

El término "hidrazinilo" como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a dos grupos amino unidos por un enlace, es decir, -N-N-.

El término "ácido hidroxámico" como se usa en la presente, se refiere a $-C(O)ON(R)O(R')$, en donde R y R' son como se definen en la presente, o el correspondiente anión "hidroxamato", que incluye cualquier sal de ácido hidroxámico correspondiente.

El término "hidroxi," como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a -OH.

El término "hidroxialquilo," como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a a hidroxí group unido al residuo molecular original a través de un grupo alquilo.

El término "imino," como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a =N-.

El término "iminohidroxi," como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a =N(OH) y =N-O-.

El término "isocianato" se refiere a un grupo -NCO.

El término "isotiocianato" se refiere a un grupo -NCS.

La frase "cadena lineal de átomos" se refiere a la cadena lineal más larga de átomos seleccionados de modo independiente de carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre.

El término "inferior" como se usa en la presente, solo o en combinación, significa que contiene de 1 a e incluso 6 átomos de carbono.

El término "mercaptil" como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo RS-, donde R es como se define en la presente.

El término "nitro," como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a -NO_2 .

Los términos "oxi" u "oxa" como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a -O- .

El término "oxo," como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a =O .

El término "perhaloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi donde todos los átomos de hidrógeno están reemplazados con átomos de halógeno.

El término "perhaloalquilo" como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo donde todos los átomos de hidrógeno están reemplazados con átomos de halógeno.

El término "fosfoamida" como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo fosfato $[(\text{OH})_2\text{P}(\text{O})\text{O-}]$ en el que uno o más de los grupos hidroxilo se han reemplazado con nitrógeno, amino, o amido.

El término "fosfonato" como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo de la forma $\text{ROP}(\text{O}')(\text{O})\text{O-}$ en donde R y R' se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, acilo, heteroalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, algunos de los cuales pueden estar por sí mismos opcionalmente sustituidos. "Fosfonato" incluye "fosfato" $[(\text{OH})_2\text{P}(\text{O})\text{O-}]$ y aniones relacionados con ácido fosfórico que pueden formar sales.

Los términos "sulfonato" "ácido sulfónico" y "sulfónico" como se usan en la presente, solo o en combinación, se

refiere al grupo $-\text{SO}_3\text{H}$ y su anión como ácido sulfónico se usa en la formación de sales.

El término "sulfanilo," como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a $-\text{S}-$.

El término "sulfinilo," como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a $-\text{S}(\text{O})-$.

El término "sulfonilo," como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a $-\text{S}(\text{O})_2-$.

El término "N-sulfonamido" se refiere a a $\text{RS}(=\text{O})_2\text{NR}'$ -group with R y R' como se define en la presente.

Los términos "S-sulfonamido" se refiere al grupo $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NRR}'$, con R y R' como se define en la presente.

Los términos "tia" y "tio," como se usan en la presente, solos o en combinación, se refieren al grupo $-\text{S}-$ o un éter en donde el oxígeno se reemplaza con azufre. Los derivados oxidados del grupo tio, a saber sulfinilo y sulfonilo, se incluyen en la definición de tia y tio.

El término "tiol," como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo $-\text{SH}$.

El término "tiocarbonilo," como se usa en la presente, cuando está solo incluye tioformilo $-\text{C}(\text{S})\text{H}$ y en combinación es un grupo $-\text{C}(\text{S})-$.

El término "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo $\text{ROC}(\text{S})\text{NR}'$ -, con R y R' como se define en la presente.

El término "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo $-\text{OC}(\text{S})\text{NRR}'$, con R y R' como se definen en la presente.

El término "tiocianato" se refiere a un grupo $-\text{CNS}$.

El término "trihalometansulfonamido" se refiere a un grupo $\text{X}_3\text{CS}(\text{O})_2\text{NR}-$ con X es un halógeno y R como se define en la presente.

El término "trihalometansulfonilo" se refiere a un grupo $\text{X}_3\text{CS}(\text{O})_2-$ donde X es un halógeno.

El término "trihalomethoxi" se refiere a un grupo $\text{X}_3\text{CO}-$ donde X es un halógeno.

El término "sililo trisustituido" como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo silicona sustituido en sus tres valencias libres con grupos

como los listados en la presente bajo la definición de amino sustituido. Los ejemplos incluyen trimetilsililo, ter-butildimetilsililo, trifenilsilil y similares.

Cualquier definición de la presente se puede usar en combinación con cualquier otra definición para describir un grupo estructural del compuesto. Por convención, el elemento que sigue a dicha definición es el que se une al residuo original. Por ejemplo, el grupo del compuesto alquilamido debería representar un grupo alquilo unido a la molécula original a través de un grupo amido y el término alcoxialquilo debería representar un grupo alcoxi unido a la molécula original a través de un grupo alquilo.

Cuando un grupo se define como "nulo" significa que dicho grupo está ausente. Un grupo "nulo" que aparece entre dos grupos diferentes también se puede considerar que colapsa de los grupos flanqueantes. Por ejemplo, si en $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, el elemento G^2 fuera nulo, dicho grupo sería $-(CH_2)_sG^1G^3$.

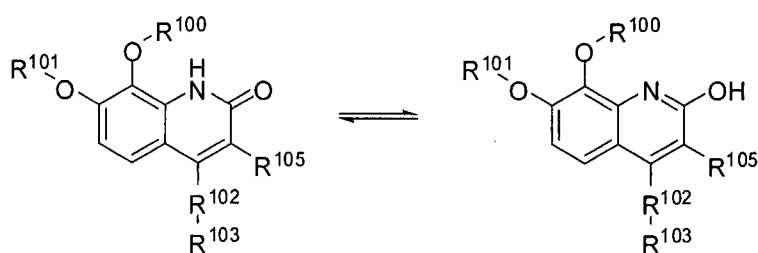
El término "opcionalmente sustituidos" significa que el grupo antecedente puede estar sustituido o no sustituido. Cuando esta sustituido, los sustituyentes de un grupo "opcionalmente sustituido" puede incluir, sin limitación, uno o más sustituyentes seleccionados de modo independiente del grupo siguiente o un conjunto de grupos designados particulares, solo o en combinación: alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcanóilo inferior, heteroalquilo inferior, heterocicloalquilo inferior, haloalquilo inferior, haloalquenilo inferior, haloalquinilo inferior, perhaloalquilo inferior, perhaloalcoxi inferior, cicloalquilo inferior, fenilo, arilo, ariloxi, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, oxo, aciloxi inferior, carbonilo, carboxilo, alquilo inferiorcarbonilo, carboxiéster inferior, carboxamido inferior, ciano, hidrógeno, halógeno, hidroxí, amino, alquilamino inferior, arilamino, amido, nitro, tiol, alquiltio inferior, haloalquiltio inferior, perhaloalquiltio inferior, ariltio, sulfonato, ácido sulfónico, trisililo sustituido, N_3 , SH , SCH_3 , $C(O)CH_3$, CO_2CH_3 , CO_2H , piridinilo, tiofeno, furanilo, carbamato inferior y

urea inferior. Dos sustituyentes se pueden unir juntos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico fusionado de cinco, seis o siete miembros que consiste en cero a tres heteroátomos, por ejemplo que forman metilendioxi o etilendioxi. Un grupo opcionalmente sustituido puede estar no sustituido (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), completamente sustituido (por ejemplo, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$), monosustituido (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$) o sustituido en un nivel en alguna parte entre completamente sustituido y monosustituido (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$). Cuando los sustituyentes se mencionan sin calificación como sustitución, están comprendidas las formas sustituidas y no sustituidas. Cuando un sustituyente se califica como "sustituido" la forma sustituida está específicamente comprendida. En forma adicional, se pueden definir como necesarios diferentes conjuntos de sustituyentes opcionales con un residuo particular; en estos casos, la sustitución opcional se definirá a menudo después de la frase, "opcionalmente sustituidos con".

El término R o el término R', que aparecen por sí mismos y sin una designación numérica, a menos que defina de otro modo, se refiere a un residuo seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, arilo, heteroaril y heterocicloalquilo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Se debe considerar que dichos grupos R y R' están opcionalmente sustituidos como se define en la presente. Si un grupo R tiene una designación en número o no, cada grupo R, que incluye R, R' y R^n donde $n=(1, 2, 3, \dots, n)$, cada sustituyente, y cada término se debe considerar que es independiente de los otros en términos de selección de un grupo. Cualquier variable, sustituyente, o término (por ejemplo arilo, heterociclo, R, etc.) debe aparecer más de una vez en una fórmula o estructura genérica, su definición en cada aparición es independiente de la definición en cada una de las otras apariciones. Los expertos en el arte además reconocerán que ciertos grupos pueden estar unidos a una molécula original o pueden ocupar una posición en una cadena

de elementos desde cada extremo escrito. En consecuencia, solo a modo de ejemplo, un grupo no simétrico tal como $-C(O)N(R)-$ puede estar unido al residuo original en tanto el carbono como el nitrógeno.

Los centros asimétricos existen en los compuestos de la presente invención. Estos centros se designan con los símbolos "R" o "S," de acuerdo con la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo del carbono quiral. Se debe considerar que la invención abarca todas las formas isoméricas estereoquímicas, que incluyen formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como isómeros d e isómeros l y sus mezclas. Los estereoisómeros individuales de compuestos se pueden preparar sintéticamente a partir de materiales iniciales disponibles en el comercio que contienen centros quirales o por la preparación de mezclas de productos enantioméricos seguido por la separación tal como la conversión en una mezcla de diastereómeros seguida por la separación o recristalización, técnicas cromatográficas, separación directa de enantiómeros en columnas cromatográficas quirales o cualquier otro método apropiado conocido en el arte. Los compuestos de partida de estereoquímica particular están disponibles en el comercio o se pueden preparar y resolver por técnicas conocidas en el arte. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden existir como isómeros geométricos. La presente invención incluye todos los isómeros cis, trans, syn, anti, entgegen (E), y zusammen (Z) así como sus mezclas apropiadas. En forma adicional, los compuestos existen como tautómeros, que incluyen tautómeros ceto-enol; todos los isómeros tautoméricos son provistos por esta invención. A modo de ejemplo, los siguientes pares de tautómeros ilustran como ambas formas están contempladas en la presente:



En forma adicional, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma no solvatada así como formas solvatadas con solventes aceptables para uso farmacéutico tales como agua, etanol, y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de la presente invención.

El término "enlace" se refiere a una unión covalente entre dos átomos, o dos residuos cuando los átomos unidos por el enlace se consideran parte de una subestructura más grande. Un enlace puede ser único, doble, o triple a menos que se especifique de otro modo. Una línea discontinua entre dos átomos en un dibujo de una molécula indica que un enlace adicional puede estar presente o ausente en esta posición.

El término "enfermedad" como se usa en la presente se considera generalmente sinónimo y se usa en forma indistinta con los términos "trastorno" y "condición patológica" (como una patología médica), ya que todas reflejan una condición anormal del cuerpo o de una de sus partes que altera el normal funcionamiento y normalmente se manifiesta por signos y síntomas distinguibles.

El término "terapia de combinación" significa la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar una condición o trastorno terapéutico en la presente descripción. Dicha administración abarca la coadministración de estos agentes terapéuticos en una forma sustancialmente simultánea, tal como en una cápsula única que tiene una relación fija de ingredientes activos o en múltiples cápsulas separadas para cada ingrediente activo. Además, dicha administración también abarca el uso de cada tipo de agente terapéutico en una forma secuencial. En cada caso, el régimen de tratamiento proporcionará efectos beneficiosos de la

combinación de fármacos para el tratamiento de las enfermedades o trastornos descritos en la presente.

"Inhibidor de PDE4" se usa en la presente para referirse a un compuesto que exhibe una IC_{50} con respecto a la actividad de PDE4 de no más de aproximadamente 100 μM y más normalmente de no más de aproximadamente 50 μM , medida en el ensayo de PDE4 descrito generalmente en la presente a continuación. La " IC_{50} " es la concentración de inhibidor que reduce la actividad de una enzima (por ejemplo, PDE4) al nivel de la mitad del máximo. Se ha descubierto que ciertos compuestos representativos de la presente invención exhiben inhibición contra PDE4. En ciertas realizaciones, los compuestos exhibirán una IC_{50} con respecto a PDE4 de no más de aproximadamente 10 μM ; en realizaciones adicionales, los compuestos que exhibirán una IC_{50} con respecto a PDE4 de no más de aproximadamente 5 μM ; en aún otras realizaciones, los compuestos que exhibirán una IC_{50} con respecto a PDE4 de no más de aproximadamente 1 μM , medido en el ensayo de PDE4 descrito en la presente. En aún otras realizaciones, los compuestos que exhibirán una IC_{50} con respecto a PDE4 de no más de aproximadamente 200 nM.

La frase "terapéuticamente efectiva" califica la cantidad de ingredientes activos usados en el tratamiento de una enfermedad o trastorno. Esta cantidad logrará el objetivo de reducir o eliminar dicha enfermedad o trastorno.

Como se usa en la presente, la referencia a "tratamiento" de un paciente se considera que incluye la profilaxis. El término "paciente" significa todos los mamíferos que incluyen seres humanos. Los ejemplos de pacientes incluyen seres humanos, vacas, perros, cabras, ovejas, cerdos y conejos. Con preferencia, el paciente es un ser humano.

El término "profármaco" se refiere a un compuesto que se vuelve más activo in vivo. Algunos de los compuestos presentes también pueden existir como profármacos, como se describe en *Hidrolisis in Drug and Prodrugs Metabolism* :

Chemistry, Biochemistry, and Enzymology (Testa, Bernard y Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zurich, Switzerly 2003). Los profármacos de los compuestos descritos en la presente son formas estructuralmente modificadas del compuesto que fácilmente experimentan cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar el compuesto. Adicionalmente, los profármacos pueden convertir al compuesto por métodos químicos o bioquímicos en un ambiente *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos se pueden convertir lentamente en un compuesto cuando se colocan en un reservorio tipo parche transdérmico con una enzima o reactivo químico adecuado. Los profármacos a menudo son útiles porque, en algunas situaciones, estos pueden ser más fáciles de administrar que el compuesto o fármaco original. Estos pueden, por ejemplo, estar biodisponibles por administración oral mientras que el fármaco original no lo es. El profármaco también puede tener solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas respecto del fármaco original. Una amplia variedad de derivados de profármacos son conocidos en el arte, tales como los que dependen de la escisión hidrolítica o activación oxidativa del profármaco. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco debería ser un compuesto que se administra como un éster (el "profármaco"), pero luego se hidroliza metabólicamente al ácido carboxílico, la entidad activa. Los ejemplos adicionales incluyen derivados de peptidilo de un compuesto. El término "profármaco terapéuticamente aceptable," se refiere a los profármacos o zwitteriones que son adecuados para usar en contacto con los tejidos de pacientes sin toxicidad, irritación, y respuesta alérgica excesiva son proporcionales con una relación riesgo/beneficio razonable y son efectivos para su uso esperado.

Los compuestos de la presente invención pueden existir como sales terapéuticamente aceptable. La presente invención incluye los compuestos enumerados anteriormente en la forma de sales, que incluyen las sales de adición. Las sales adecuadas incluyen las formadas con ácidos orgánicos e inorgánicos. Dichas sales de adición de ácidos normalmente

serán farmacéuticamente aceptables. Sin embargo las sales no farmacéuticamente aceptables pueden ser de utilidad en la preparación y purificación del compuesto en cuestión. Las sales de adición de bases también se pueden formar y son farmacéuticamente aceptables. Para un discusión más completa de la preparación y selección de sales, referirse a *Pharmaceutical Salts: Properties, Selección, y Use* (Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCHA, Zurich, Suiza, 2002).

El término "sal terapéuticamente aceptable" como se usa en la presente, representa las sales o formas zwitteriónicas de los compuestos de la presente invención que son solubles o dispersables en agua o aceite y terapéuticamente aceptables como se define en la presente. Las sales se pueden preparar durante el aislamiento y purificación final de los compuestos o por separado por la reacción del compuesto apropiado en la forma de base libre con un ácido adecuado. Las sales de adición de ácidos representativas incluyen acetato, adipato, alginato, L-ascorbato, aspartato, benzoato, bencensulfonato (besilato), bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, digluconato, formato, fumarato, gentisato, glutarato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato (isetionato), lactato, maleato, malonato, DL-mielato, mesitilensulfonato, metansulfonato, naftilensulfonato, nicotinato, 2-naftalensulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfonato, picrato, pivalato, propionato, piroglutamato, succinato, sulfonato, tartrato, L-tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluensulfonato (p-tosilato), y undecanoato. También, los grupos básicos de los compuestos de la presente invención se pueden cuaternizar con cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo; sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo, y estearilo; y bromuros de bencilo y fenetilo. Los ejemplos de ácidos que se pueden emplear para formar sales de adición

terapéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, y fosfórico, y ácidos orgánicos tales como oxálico, maleico, succínico, y cítrico. Las sales también se pueden formar por la coordinación de los compuestos con un ion metálico alcalino o alcalinotérreo. En consecuencia, la presente invención contempla sales de sodio, potasio, magnesio y calcio de los compuestos descriptos en la presente y similares.

Las sales de adición básicas se pueden preparar durante el aislamiento y purificación final de los compuestos por la reacción de un grupo carboxilo con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico o con amoníaco o una amina primaria, secundaria o terciaria. Los cationes de sales terapéuticamente aceptables incluyen litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, así como cationes de amina cuaternaria no tóxicos tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, *N,N*-dimetilanilina, *N*-metilpiperidina, *N*-metilmorfolinae, diciclohexilamina, procaine, dibenzilamina, *N,N*-dibenzilfenetilamina, 1-efenamina, y *N,N'*-dibenziletildiamina. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, y piperazina.

Si bien puede ser posible para los compuestos de la presente invención administrarlos como materia bruta, también es posible presentarlos como una farmacéutica. Por consiguiente, se proporcionan formulaciones farmacéuticas que comprenden uno o más de ciertos compuestos de la presente invención, o uno o más de sus sales, ésteres, profármacos, amidas o solvatos farmacéuticamente aceptables, junto con uno o más de sus compuestos aceptables para uso farmacéutico y opcionalmente uno o más ingredientes terapéuticos diferentes. El/los vehículo(s) deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de estos. La formulación

apropiada depende de la vía de administración elegida. Cualquiera de las técnicas, los vehículos y excipientes bien conocidos se pueden usar como adecuados y como se entienden en el arte; *por ejemplo*, en Remington's Pharmaceutical Sciences. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden fabricar de cualquier manera conocida en el arte, *por ejemplo*, por medio de procesos de mezclado, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsión, encapsulado, captura o compresión.

Las formulaciones incluyen las adecuadas para la administración oral, parenteral (que incluyen subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarticular, e intramedular), intraperitoneal, transmucosa, transdérmica, rectal y tópica (que incluye dérmica, bucal, sublingual e intraocular) si bien la vía más adecuada puede depender por ejemplo de la enfermedad y trastorno del receptor. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se puede preparar por cualquier método bien conocido en el arte de la farmacia. Normalmente, estos métodos incluyen el paso de poner en contacto un compuesto de la presente invención o una de sus sales, ésteres, amidas, profármacos o solvatos farmacéuticamente aceptables ("ingrediente activo") con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan al poner en asociación en forma uniforme e íntima el ingrediente activo con vehículos líquidos o sólidos finamente divididos o ambos y luego, si es necesario, configurar el producto en la formulación deseada.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos que contienen una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida aceite en agua o una emulsión agua en aceite. El ingrediente activo también se puede presentar como bolo, electuario o pasta.

Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen comprimidos, cápsulas duras hechas de gelatina, así como blandas, cápsulas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Los comprimidos se pueden preparar por la compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos presionados se pueden preparar por la compresión en una máquina adecuada del ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente se mezcla con aglutinantes, diluyentes inertes o lubricantes, agentes tensioactivos o dispersantes. Los comprimidos moldeados se pueden preparar por el moldeado en una máquina adecuada de una mezcla de compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos opcionalmente se pueden recubrir y ranurar y se pueden formular de modo de proporcionar allí liberación lenta o controlada del ingrediente activo. Todas las formulaciones para administración oral pueden estar en dosis adecuadas para dicha administración. Las cápsulas duras pueden contener los ingredientes activos en mezcla con relleno tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En cápsulas blandas, los compuestos activos se pueden disolver o suspender en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden agregar estabilizantes. Se proporcionan núcleos de grageas se proporcionan con cubiertas adecuadas. Para este fin, se pueden usar soluciones de azúcar concentrada, que pueden contener opcionalmente goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, carbopol gel, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y solventes orgánicos o mezclas de solventes adecuados. Los materiales colorantes o pigmentos se pueden agregar a las cubiertas de los comprimidos o grageas para la identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

Los compuestos se pueden formular para la administración parenteral por inyección, *por ejemplo*, por inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosis unitaria, *por ejemplo*, en ampollas o en recipientes multidosis, con un conservante agregado. Las composiciones pueden adoptar dichas formas como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Las formulaciones se pueden presentar como recipientes de dosis única o multidosis, *por ejemplo* ampollas o viales sellados, y se pueden conservar en forma de polvo o en condición seca por congelamiento (liofilizado) que requiere solo la adición del vehículo líquido estéril, *por ejemplo*, solución salina o agua libre de pirógenos estéril, inmediatamente antes de usar. Las soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y suspensiones estériles de la clase previamente descripta.

Las formulaciones para administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas (oleosas) de los compuestos activos que pueden contener antioxidantes, buffer, bacteriostáticos y solutos que convierten la formulación isotónica con la sangre del receptor deseado; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Los solventes o vehículos lipofílicos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones inyectables acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetil celulosa sódica, sorbitol, o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

Además de las formulaciones descriptas previamente, los compuestos también se pueden formular como una preparación en

depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar por implantación (por ejemplo subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. En consecuencia, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

Para la administración bucal o sublingual, las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos, pastillas de disolución oral, pastillas o geles formulados en forma convencional. Dichas composiciones pueden comprender el ingrediente activo en una base saborizada tal como sacarosa y acacia o tragacanto.

Los compuestos también se pueden formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, *por ejemplo*, que contienen bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao, polietilenglicol, u otros glicéridos.

Ciertos compuestos de la presente invención se pueden administrar tópicamente, es decir por administración no sistémica. Esto incluye la aplicación de un compuesto de la presente invención en forma externa a la epidermis o la cavidad bucal y la instilación de dicho compuesto en ojo, oreja y nariz, de modo que el compuesto no ingresa significativamente en el torrente sanguíneo. En contraste, la administración sistémica se refiere a administración oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para la penetración a través de la piel al sitio de inflamación tales como geles, linimentos, lociones, cremas, ungüentos o pastas, y gotas adecuadas para la administración en ojo, oreja y nariz. El ingrediente activo para la administración tópica puede comprender, por ejemplo, de 0,001% a 10% p/p (en peso) de la formulación. En ciertas realizaciones, el ingrediente activo puede comprender tanto

como 10% p/p. En otras realizaciones, puede comprender menos de 5% p/p. En ciertas realizaciones, el ingrediente activo puede comprender de 2% p/p a 5% p/p. En otras realizaciones, puede comprender de 0,1% a 1% p/p de la formulación.

Los geles para administración tópica o transdérmica pueden comprender, generalmente una mezcla de solventes volátiles, solventes no volátiles y agua. En ciertas realizaciones, el componente del solvente volátil del sistema de solventes buffer puede incluir alcoholes de alquilo inferior (C1-C6), glicoles de alquilo inferior y polímeros de glicol inferior. En realizaciones adicionales, el solvente volátil es etanol. Se considera que el componente de solvente actúa como un potenciador de la penetración, a la vez que también produce un efecto refrigerante en la piel a medida que se evapora. La porción de solvente no volátil porción del sistema de solventes buffer se selecciona de glicoles de alquilo inferior y polímeros de glicol inferior. En ciertas realizaciones, se usa propilenglicol. El solvente no volátil lentifica la evaporación del solvente volátil y reduce la presión de vapor del sistema de solventes buffer. La cantidad de este componente de solvente no volátil, como con el solvente volátil, se determina por el compuesto farmacéutico o fármaco usado. Cuando demasiado poco del solvente no volátil está en el sistema, el compuesto farmacéutico puede cristalizar debido a la evaporación del solvente volátil, mientras que un exceso puede producir falta de biodisponibilidad debida a poca liberación del fármaco de la mezcla de solventes. El componente buffer del sistema de solventes buffer se puede seleccionar de cualquier buffer comúnmente usado en el arte; en ciertas realizaciones, se usa agua. Una relación común de ingredientes es aproximadamente 20% del solvente no volátil, aproximadamente 40% del solvente volátil, y aproximadamente 40% de agua. Existen varios ingredientes opcionales que se pueden agregar a la composición tópica. Estos incluyen, pero sin limitación, agentes quelantes y gelificantes. Los agentes gelificantes apropiados pueden incluir, pero sin limitación, derivados de

celulosa semisintéticos (tales como hidroxipropilmetilcelulosa) y polímeros sintéticos y agentes cosméticos.

Las lociones incluyen las adecuadas para la aplicación en la piel o ojo. Una loción ocular puede comprender una solución acuosa estéril que opcionalmente contiene un bactericida y se puede preparar por métodos similares a los de la preparación de gotas. Las lociones o linimentos para aplicación en la piel también pueden incluir un agente para acelerar el secado y enfriar la piel, tal como un alcohol o acetona y/o un humectante tal como glicerol o un aceite tal como aceite de ricino o aceite de maní.

Las cremas, ungüentos o pastas son formulaciones semisólidas del ingrediente activo para aplicación externa. Estos se pueden preparar por la mezcla del ingrediente activo en forma finamente dividida o en polvo, solo o en solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, con la ayuda de la maquinaria adecuada, con una base grasa o no grasa. La base puede comprender hidrocarburos tales como parafina dura, suave o líquida, glicerol, cera de abejas, un jabón metálico; un mucílago; un aceite de origen natural tales como aceite de almendra, maíz, maní, ricino o oliva; grasa de lana o sus derivados o un ácido graso tal como ácido esteárico u oleico junto con un alcohol tal como propilenglicol o un macrogel. La formulación puede incorporar cualquier agente tensioactivo adecuado tal como un tensioactivo aniónico, catiónico o no iónico tal como un éster de sorbitano o un derivado de polioxietileno de este. También se pueden incluir agentes de suspensión tal como las gomas naturales, derivados de celulosa o materiales inorgánicos tales como sílices silicáceos y otros ingredientes tales como lanolina.

Las gotas pueden comprender soluciones o suspensiones acuosas u oleosas estériles y se pueden preparar por la disolución del ingrediente activo en una solución acuosa adecuada de agente bactericida y/o fungicida y/o cualquier otro conservante adecuado y, en ciertas realizaciones, que incluye un agente tensioactivo. La solución resultante luego

se puede clarificar por filtración, transferencia a un recipiente adecuado que luego se sella y esteriliza por autoclavado o mantenimiento a 98-100°C durante hora y medio. En forma alternativa, la solución se puede esterilizar por filtración y transferencia al recipiente por una técnica aséptica. Los ejemplos de agentes bactericidas y fungicidas adecuados para la inclusión en las gotas son nitrato o acetato fenilmercúrico (0,002%), cloruro de benzalconio (0,01%) y acetato de clorhexidina (0,01%). Los solventes adecuados para la preparación de una solución oleosa incluyen glicerol, alcohol diluido y propilenglicol.

Las formulaciones para administración tópica en la boca, por ejemplo por vía bucal o sublingual, incluye pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base saborizada tal como sacarosa y acacia o tragacanto y pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia.

Para la administración por inhalación, los compuestos se pueden administrar en forma conveniente de un insuflador, envases presurizados nebulizadores u otro medio conveniente de administración un spray aerosol. Los envases presurizados pueden comprender un propelente adecuado tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosis se puede determinar por la provisión una válvula para administrar una cantidad medida. Alternativamente, para la administración por inhalación o insuflación, los compuestos de acuerdo con la invención pueden adoptar la forma de una composición en polvo seca, por ejemplo una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo adecuado tal como lactosa o almidón. La composición se puede presentar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en cápsulas, cartuchos, gelatina o envases de blíster del cual se puede administrar el polvo con la ayuda de un inhalador o insuflador.

Las formulaciones de dosis unitarias preferidas son las que contienen una dosis efectiva, como se menciona en la

presente a continuación o una fracción apropiada de este, del ingrediente activo.

Se debe considerar que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones descritas anteriormente pueden incluir otros agentes convencionales en el arte que tienen con respecto al tipo de formulación en cuestión, por ejemplo los adecuados para la administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

Los compuestos se pueden administrar por vía oral o por medio de inyección a una dosis de 0,1 a 500 mg/kg por día. El rango de dosis para humanos adultos es generalmente de 5 mg a 2 g/día. Los comprimidos u otras formas de presentación provistas en unidades diferenciadas pueden contener convenientemente una cantidad de uno o más compuestos que es efectivo en tales dosis o como múltiples de ellas, por ejemplo, unidades que contienen 5 mg a 500 mg, usualmente alrededor de 10 mg a 200 mg.

La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales del vehículo para producir una forma de dosis única variará de acuerdo con el huésped tratado y el modo de administración particular.

Los compuestos se pueden administrar en varios modos, *por ejemplo* por vía oral, tópica o por inyección. La cantidad precisa de compuesto administrado a un paciente será responsabilidad del médico asistente. El nivel de dosis específica para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dietas, tiempo de administración, vía de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, el trastorno exacto tratado y la gravedad de la indicación o enfermedad tratada. También, la vía de administración puede variar de acuerdo con la enfermedad y su gravedad.

En ciertos casos, puede ser apropiado administrar al menos uno de los compuestos descriptos en la presente (o una de sus sales, ésteres o profármacos farmacéuticamente aceptables) en combinación con otro agente terapéutico. Solo

a modo de ejemplo, si uno de los efectos secundarios experimentados por un paciente recibe uno de los compuestos de la presente es hipertensión, luego puede ser apropiado administrar un agente antihipertensivo en combinación con el agente terapéutico inicial. O, solo a modo de ejemplo, la efectividad terapéutica de uno de los compuestos descriptos en la presente se puede aumentar por la administración de un adyuvante (es decir, el adyuvante por sí mismo solo tiene mínimo beneficio terapéutico, pero en combinación con otro agente terapéutico, aumenta el beneficio terapéutico global al paciente). O, solo a modo de ejemplo, el beneficio experimentado por un paciente puede aumentar por la administración de los compuestos descriptos en la presente con otro agente terapéutico (que también incluye un régimen terapéutico) que también tiene beneficio terapéutico. Solo a modo de ejemplo, en un tratamiento para diabetes que involucra la administración de uno de los compuestos descriptos en la presente, el aumento de beneficio terapéutico puede resultar también por la provisión al paciente de otro agente terapéutico para la diabetes. En algún caso, independientemente de la enfermedad, trastorno o patología tratada, el beneficio global experimentado por el paciente puede ser simplemente aditivo de los dos agentes terapéuticos o el paciente puede experimentar un beneficio sinérgico.

En algún caso, se pueden administrar múltiples agentes terapéuticos (al menos uno de los cuales es un compuesto de la presente invención) en cualquier orden o incluso simultáneamente. Si es en forma simultánea, los múltiples agentes terapéuticos se pueden proporcionar en una forma única, unificada o en formas múltiples (solo a modo de ejemplo, como una pastilla única o como dos pastillas separadas). Uno de los agentes terapéuticos se puede dar en múltiples dosis, o ambos se pueden dar como dosis múltiples. Si no es simultánea, la programación entre las dosis múltiples puede ser cualquier espacio de tiempo que varía de unos pocos minutos a cuatro semanas.

En consecuencia, en otro aspecto, la presente invención proporciona métodos para tratar los trastornos mediados por PDE4 en un sujeto humano o animal que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de compuesto de la presente invención efectiva para reducir o prevenir dicho trastorno en el sujeto en combinación con al menos un agente adicional para el tratamiento de dicho trastorno que es conocido en el arte. En un aspecto relacionado, la presente invención proporciona composiciones terapéuticas que comprenden al menos un compuesto de la presente invención en combinación con uno o más agentes adicionales para el tratamiento de los trastornos mediados por PDE4.

Los compuestos de la presente invención puede ser útil para tratar enfermedades, trastornos y patologías mediadas por PDE4. En ciertas realizaciones, dichos compuestos se pueden usar en el tratamiento de dolor e inflamación agudo y crónico. Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para tratar pacientes con neuropatía, dolor neuropático o dolor inflamatorio tal como distrofia/causalgia refleja (lesión nerviosa), neuropatía periférica (que incluyen neuropatía diabética), dolor del cáncer intratable, síndrome de dolor regional complejo y neuropatía compresiva (síndrome del túnel carpiano). Los compuestos también pueden ser útiles para el tratamiento del dolor asociado con herpes zoster agudo (culebrilla), neuralgia posherpética (PHN), y síndromes dolorosos asociados tales como dolor ocular. Los compuestos también pueden ser útiles como analgésicos en el tratamiento del dolor tal como analgesia quirúrgica o como antipirético para el tratamiento de la fiebre. Las indicaciones del dolor incluyen, pero sin limitación, dolor quirúrgico para varios procedimientos posquirúrgicos que incluyen cirugía poscardíaca, dolor dental/extracción dental, dolor resultante del cáncer, dolor muscular, mastalgia, dolor resultante de las lesiones dérmicas, dolor lumbar, cefaleas de varias etiologías, que incluyen migrañas y similares. Los compuestos también pueden ser útiles para el tratamiento de

trastornos relacionados con el dolor tales como alodinia táctil e hiperalgesia. El dolor puede ser somatogénico (sea nociceptivo o neuropático), agudo y/o crónico. Los inhibidores de PDE4 de la presente invención también pueden ser útiles en enfermedades donde se administrarías tradicionalmente NSAID, morfina o fentanilo, opiáceos y/u otros analgésicos opioides.

Además, los compuestos de la presente invención se pueden usar en el tratamiento o prevención de la tolerancia a opiáceos en pacientes que necesitan analgésicos opiáceos en forma prolongada y tolerancia a benzodiacepina en pacientes que toman benzodiacepinas y otras conductas adictivas ejemplo, adicción a nicotina, alcoholismo y trastornos alimentarios. Además, los compuestos y métodos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de los síntomas de abstinencia a fármaco, por ejemplo tratamiento o prevención de síntomas de abstinencia de opiáceos, alcohol, o adicción a tabaco.

Además, los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar resistencia a insulina y otros trastornos metabólicos tales como aterosclerosis que están normalmente asociados con una señalización inflamatoria exagerada.

La presente invención abarca métodos terapéuticos que usan nuevos inhibidores de PDE4 selectivos para tratar o prevenir enfermedades o patologías respiratorias, que incluyen métodos terapéuticos de uso en medicina para prevenir y tratar una enfermedad o patología respiratoria que incluye: patologías asmáticas que incluyen asma inducido por alergenitos, asma inducido por ejercicio, asma inducido por contaminación, asma inducido por frío y asma inducido por virus; enfermedades relacionadas con asma tales como hiperreactividad de las vías respiratorias y enfermedad de las vías respiratorias; enfermedades pulmonares obstructiva crónica que incluyen bronquitis crónica con vías respiratorias normales, bronquitis crónica con obstrucción de vías aéreas (bronquitis obstructiva crónica), enfisema,

bronquitis asmática y enfermera bullosa y otras enfermedades pulmonares que involucra inflamación que incluye bronquiolitis, bronquioectasia, fibrosis quística, enfermedad del cuidador de palomas, pulmón del granjero, síndrome de distrés respiratorio, neumonía, neumonitis, aspiración o lesión por inhalación, embolismo graso de pulmón, inflamación por acidosis del pulmón, edema pulmonar agudo, enfermedad de montaña aguda, hipertensión pulmonar aguda, hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, síndrome de aspiración perinatal, enfermedad de la membrana hialina, tromboembolismo pulmonar agudo, reacciones de heparina-protamina, sepsis, estado asmático, hipoxia, disnea, hipercapnea, hiperinflación, hipoxemia y tos. Además, los compuestos descritos en la presente serán de utilidad en el tratamiento de trastornos alérgicos tales como reacción de hipersensibilidad de tipo retardada, dermatitis alérgica por contacto, rinitis alérgica y sinusitis crónica.

Otros trastornos o enfermedades que se pueden tratar con los compuestos de la presente invención incluyen inflamación y trastornos relacionados. Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles como agentes antiinflamatorios con el beneficio adicional de tener menos efectos secundarios perjudiciales significativamente menores. Los compuestos pueden ser útiles para tratar artritis, que incluyen pero sin limitación artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis gotosa, osteoartritis, artritis juvenil, artritis reumática aguda, artritis enteropática, artritis neuropática, artritis psoriática, artritis reactiva (síndrome de Reiter), y artritis piogénica y enfermedades autoinmunes, que incluyen lupus eritematoso sistémico, síndromes hemolíticos, hepatitis autoinmune, neuropatía autoinmune, vitiligo (tiroiditis autoinmune), tiroiditis de Hashimoto, anemias, miositis que incluyen polimiositis, alopecia areata, síndrome de Goodpasture, hipofitis y fibrosis pulmonar.

Los compuestos también pueden ser útiles para tratar osteoporosis y otros trastornos relacionados con el hueso.

Estos compuestos también se pueden usar para tratar enfermedades gastrointestinales tales como esofagitis por reflujo, diarrea, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome de colon irritable, enfermedad de Graves (hipertiroidismo), enterocolitis necrotizante y colitis ulcerativa. Los compuestos también se pueden usar en el tratamiento de la inflamación pulmonar tales como las asociadas con infecciones virales y fibrosis quística.

Además, los compuestos de la invención también pueden ser útiles en los pacientes con trasplante de órgano solo o en combinación con inmunomoduladores convencionales. Los ejemplos de enfermedades tratadas en dichos pacientes incluyen la reacción injerto versus huésped (es decir, enfermedad injerto versus huésped), rechazos de trasplante (por ejemplo, rechazo de aloinjerto agudo y rechazo de aloinjerto crónico), lesión por repercusión de trasplante y rechazo de trasplante temprano (por ejemplo, rechazo de aloinjerto agudo).

Aún otros compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de prurito y vitiligo.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para tratar daño tisular en enfermedades tales como enfermedades vasculares, cefaleas migrañosas, periarteritis nudosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, escleroderma, fiebre reumática, diabetes tipo I, enfermedad de la unión neuromuscular que incluye miastenia gravis, enfermedad de materia blanca que incluye esclerosis múltiple, sarcoidosis, nefritis, síndrome nefrótico, histiocitosis de células de Langerhans, glomerulonefritis, lesión de repercusión, pancreatitis, cistitis intersticial, síndrome de Behcet, polimiositis, gingivitis, periodontitis, hipersensibilidad, edema producido después de la lesión, isquemias que incluyen isquemia miocárdica, isquemia cardiovascular e isquemia secundaria a paro cardíaco, cirrosis, shock séptico, shock endotóxico, sepsis por gramnegativos, síndrome de shock tóxico, accidente

cerebrovascular, lesión por repercusión isquémica, disfunción multiorgánica, restenosis que incluyen restenosis después de la cirugía de bypass coronario, y similares.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para el tratamiento de ciertas enfermedades y trastornos del sistema nervioso. Los trastornos del sistema nervioso central en que la inhibición de PDE4 puede ser útil incluyen demencias corticales que incluye enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo leve (MCI), daño del sistema nervioso central resultante del accidente cerebrovascular, isquemias que incluye isquemia cerebral (isquemia focal, accidente cerebrovascular trombótico e isquemia global (por ejemplo, secundario al paro cardíaco), y trauma. Los trastornos neurodegenerativos en que la inhibición de PDE4 puede ser útil incluyen degeneración nerviosa o necrosis nerviosa en trastornos tales como hipoxia, hipoglucemia, epilepsia y en casos de trauma del sistema nervioso central (CNS) (tales como lesión de médula espinal y cabeza), convulsiones de oxígeno hiperbárico y toxicidad, demencia por ejemplo demencia presenil y demencia relacionada con el SIDA, caquexia, corea de Sydenham, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), síndrome de Korsakoff e imbecilidad relacionada con un trastorno de vasos cerebrales. Otros trastornos en que la inhibición de PDE4 podría ser útil incluyen neuropatías del sistema nervioso central y periférico (que incluye, por ejemplo, neuropatía IgA, neuropatía membranosa y neuropatía idiopática), polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, mielitis transversa, enfermedad de Gullain-Barre, encefalitis y cánceres del sistema nervioso. Los trastornos de la función del SNC en que los inhibidores de PDE4 pueden ser de utilidad incluyen trastornos del sueño, esquizofrenia, depresión, depresión u otros síntomas asociados con el síndrome premenstrual (PMS), y ansiedad

Además, los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para inhibir la actividad de PDE4 para la mejora de los trastornos sistémicos que incluye hipotensión

sistémica asociada con shock séptico y/o shock hemorrágico tóxico inducido por una amplia variedad de agentes; como una terapia con citoquinas tales como TNF, IL-1 e IL-2; y como adyuvante para la inmunosupresión a corto plazo en la terapia de trasplante.

Aún otros trastornos o enfermedades que se pueden tratar con los compuestos de la presente invención incluyen la prevención o tratamiento del cáncer, tales como cáncer colorrectal y cáncer de mamas, de pulmón, próstata, vejiga, cuello uterino y piel. Los compuestos de la invención se puede usar en el tratamiento y prevención de neoplasias que incluye pero sin limitación cáncer cerebral, cáncer de hueso, leucemia, linfoma, neoplasia derivada de células epiteliales (carcinoma epitelial) tales como carcinoma de células basales, adenocarcinoma, cáncer gastrointestinal tales como cáncer de labio, cáncer de boca, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado y cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer de de pulmón, cáncer de mamas y cáncer de piel, tales como cánceres de células escamosas y células basales, cáncer de próstata, carcinoma de células renales y otros cánceres conocidos que afectan las células epiteliales de todo el cuerpo. La neoplasia se puede seleccionar del cáncer gastrointestinal, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer de mamas y cáncer de piel, tales como cánceres de células escamosas y células basales. Los presentes compuestos y métodos también se pueden usar para tratar la fibrosis que se produce con la terapia de radiación. Los presentes compuestos y métodos se pueden usar para tratar sujetos que tienen pólipos adenomatosos, que incluyen poliposis adenomatosa familiar (FAP). En forma adicional, los presentes compuestos y métodos se pueden usar para prevenir la formación de pólipos en los pacientes con riesgo de FAP.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en el tratamiento de las enfermedades oftálmicas, tales como ojo seco, glaucoma, neovascularización corneana, neuritis óptica, síndrome de Sjogren, degeneración ganglionar retiniana, isquemia ocular, retinitis, retinopatías, uveítis, fotofobia ocular, y de inflamación y dolor asociado con lesión aguda asociada con lesión aguda del tejido ocular. En forma específica, los compuestos se pueden usar para tratar retinopatía glaucomatosa y/o retinopatía diabética. Los compuestos también se pueden usar para tratar inflamación o dolor posoperatorio como de cirugía oftálmica tales como cirugía catarata y cirugía refractiva.

Además, los compuestos de la presente invención se pueden usar en el tratamiento de calambres menstruales, dismenorrea, parto prematuro, endometriosis, tendinitis, bursitis, enfermedades relacionadas con la piel tales como psoriasis, eczema, quemaduras, quemadura de sol, dermatitis, pancreatitis, hepatitis, lichen planus, escleritis, escleroderma, dermatomiositis, y similares. Otras enfermedades en que los compuestos de la presente invención se pueden usar incluyen diabetes (tipo I o tipo II), arterosclerosis, insuficiencia cardíaca congestiva, miocarditis, aterosclerosis, isquemia cerebral, angiogénesis, hipertensión pulmonar y aneurisma aórtico.

Los presentes compuestos también se pueden usar en coterapias, en forma parcial o completa, en lugar de otras terapias antiinflamatorias convencionales, tales como junto con esteroides, NSAID, inhibidores selectivos de COX-2, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas de LTB₄ e inhibidores de LTA₄ hidrolasa. Los compuestos de la presente invención también se pueden usar para prevenir el daño tisular cuando se combina terapéuticamente con agentes antibacteriales o antivirales.

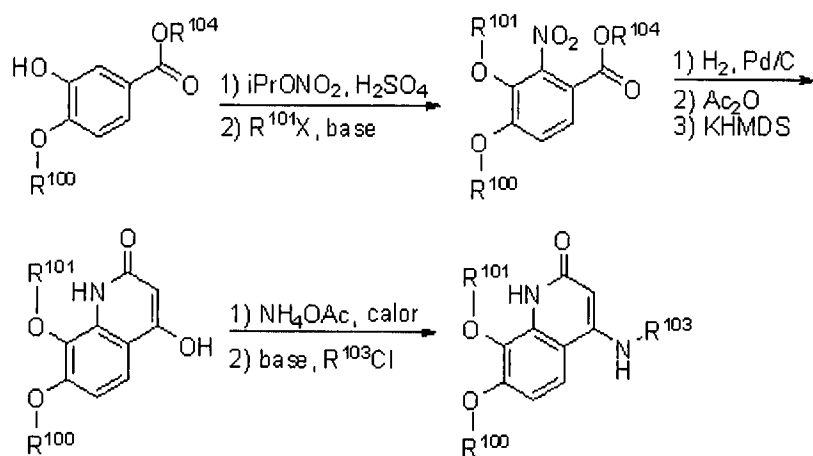
Además de ser útiles para el tratamiento humano, los compuestos y formulaciones de la presente invención también son útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, que

incluyen mamíferos, roedores y similares. Los animales más preferidos incluyen caballos, perros y gatos.

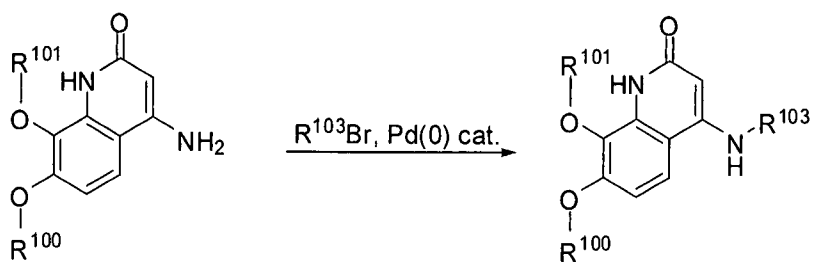
MÉTODOS DE SÍNTESIS GENERAL PARA PREPARAR COMPUESTOS

Los siguientes esquemas se pueden usar para practicar la presente invención.

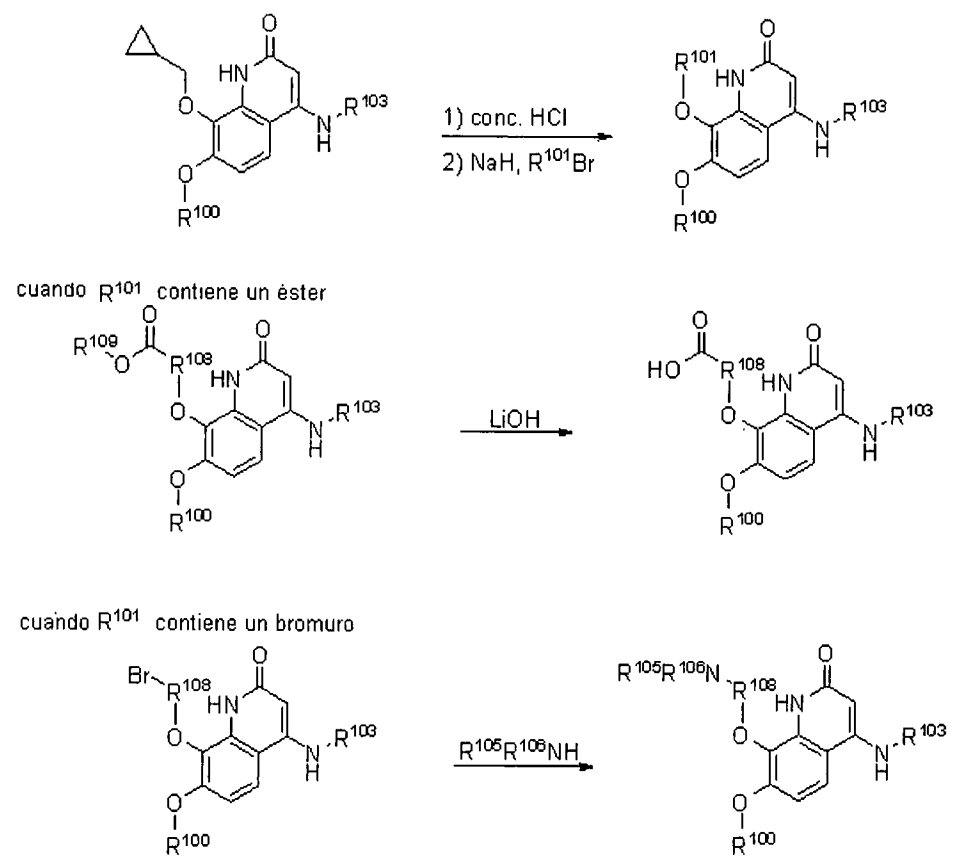
Esquema 1



Esquema 2



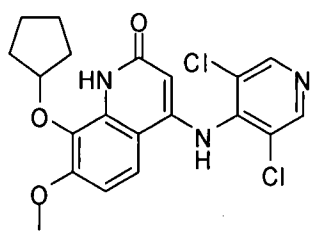
Esquema 3



La invención se ilustra adicionalmente con los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

8-(Ciclopentiloxi)-4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona



Paso 1

Se agregó gota a gota ácido sulfúrico (3,0 ml, 56 mmol) durante 2 min a una solución de 3-hidroxi-4-metoxibenzoato de metilo (3,64 g, 20 mmol), hidrógenosulfato de tetrabutylamonio (340 mg, 1,0 mmol), nitrato de isopropilo (5,0 ml, 50 mmol), y diclorometano (40 ml) a 0°C. La reacción se dejó calentar a ta, se mantuvo durante 45 min, y luego se inactivó con agua helada (100 ml). Esta mezcla se extrajo con diclorometano (250 ml × 2). Los extractos combinados se secaron, filtraron, concentraron y purificaron por cromatografía en gel de sílice (4:1→3:7; hexanos: acetato de etilo) para dar 3-hidroxi-4-metoxi-2-nitrobenzoato de metilo: EM (ESI): 228,4.

Paso 2

Una mezcla de 3-hidroxi-4-metoxi-2-nitrobenzoato de metilo (1,14 g, 5,0 mmol), bromociclopentano (0,7 ml, 6,5 mmol), carbonato de potasio (2,0 g, 14 mmol), y acetonitrilo anhidro (15 ml) se reflujo bajo N₂. Después de 19 h, la reacción se dejó enfriar a ta, se concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice (4:1→3:2; hexanos: acetato de etilo) para dar 3-(ciclopentiloxi)-4-metoxi-2-nitrobenzoato de metilo: EM (ESI): 296,5.

Paso 3

Una mezcla de 3-(ciclopentiloxi)-4-metoxi-2-nitrobenzoato de metilo (750 mg, 2,54 mmol), 10% Pd/C (50 % H₂O, 500 mg, 0,23 mmol Pd), y metanol (10 ml) se agitó vigorosamente a ta bajo atmósfera de H₂. Después de 21 h, la mezcla se filtró a través de celite y concentró para dar 2-amino-3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibenzoato de metilo: EM (ESI): 266,5.

Paso 4

Una solución de 2-amino-3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibenzoato de metilo (5,54 g, 20,9 mmol), anhídrido acético (21,0 ml, 222 mmol), y dioxano (35 ml) se calentó a 40°C bajo N₂ durante 17 h y luego se dejó enfriar a ta. Se agregó agua (10 ml), y después de 15 min de agitación, la

reacción se concentró para dar 2-acetamido-3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibenzoato de metilo: EM (ESI): 307,9.

Paso 5

Una solución de 2-acetamido-3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibenzoato de metilo (6,42 g, 20,9 mmol) y THF anhidro (60 ml) se agregó por medio de bomba de jeringa (1 ml/min) a una solución de KHMDS (150 ml, 0,5M PhMe, 75 mmol) a -78°C bajo N₂. La reacción se dejó calentar lentamente a ta a medida que el baño espiraba toda la noche. Después de 17 h, la reacción se vertió en hielo/agua (250 ml), se dejó agitar durante 10 min, y las fases se separaron. La fase acuosa se lavó con éter (150 ml), se acidificó con HCl concentrado (7 ml), y se filtró para dar 8-(ciclopentiloxi)-4-hidroxi-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona: EM (ESI): 276,0.

Paso 6

Una mezcla de 8-(ciclopentiloxi)-4-hidroxi-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona (350 mg, 1,3 mmol), acetato de amonio (4,0 g, 52 mmol), y m-xileno anhidro (10 ml) se calentó a 150°C bajo N₂ durante 48 h y luego se dejó enfriar a ta. La mezcla se concentró a sequedad, se diluyó con agua (25 ml), se agitó durante 2 min, se sonicó durante 1 min, y luego se agitó durante 5 min. El sólido de flujo libre se filtró, se lavó con agua (25 ml), y se bombeó a sequedad para dar 4-amino-8-(ciclopentiloxi)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona: EM (ESI): 274,9.

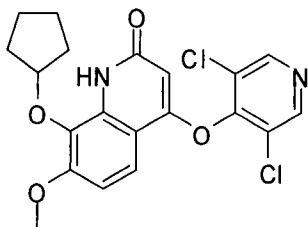
Paso 7

4-Amino-8-(ciclopentiloxi)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona (340 mg, 1,24 mmol) se agregó en 3 porciones durante 5 min a una mezcla de hidruro de sodio (110 mg, 60%, 2,75 mmol) y DMSO (4 ml) a ta bajo N₂. Después de 5 min, se agregó 3,4,5-tricloropiridina (271 mg, 1,49 mmol). Después de 19 h, se agregó más hidruro de sodio (100 mg, 60%, 2,5 mmol) seguido por más 3,4,5-tricloropiridina (250 mg, 1,37 mmol). Después de 4 h adicionales, la reacción se vertió en KH₂PO₄ 1 M (75 ml) y se agitó durante 5 min. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua (25 ml), y luego se purificaron por HPLC en fase reversa (3:7→1:0; acetonitrilo:agua). En algunos casos,

se necesitó una purificación adicional por cromatografía en gel de sílice (1:0-9:1; diclorometano:metanol) para dar 8-(ciclopentiloxi)-4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,39 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,78 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,83-1,48 (m, 8H); EM (ESI): 419,7.

EJEMPLO 2

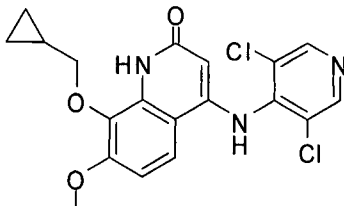
8-(Ciclopentiloxi)-4-(3,5-dicloropiridin-4-iloxi)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona



El compuesto del título se aisló de la purificación del Ejemplo 1, Paso 7. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,28 (s, 1H), 8,84 (s, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,97 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,86-1,43 (m, 8H); EM (ESI): 420,7.

EJEMPLO 3

8-(Ciclopropilmetoxi)-4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona

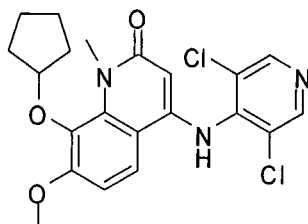


El compuesto del título se preparó a partir de 3-hidroxibenzoyl 4-methoxy-2-nitrobenzoate de metilo (Ejemplo 1, Paso 1) y (bromometil)ciclopropano siguiendo los procedimientos descriptos en el Ejemplo 1. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,91 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,03 (d,

1H), 4,78 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (d, 2H), 1,27 (m, 1H), 0,45 (m, 2H), 0,25 (m, 2H); EM (ESI): 405,8.

EJEMPLO 4

8-(Ciclopentiloxi)-4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-7-metoxi-1-metilquinolin-2(1H)-ona



Paso 1

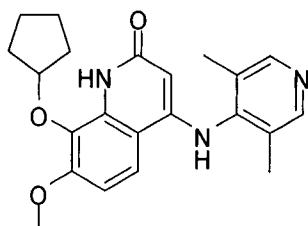
Una solución de 2-acetamido-3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibenzoato de metilo (1,6 g, 5,2 mmol, Ejemplo 1, Paso 4) y THF anhidro (30 ml) se agregó durante 5 min a una mezcla de hidruro de sodio (230 mg, 5,75 mmol) y THF anhidro (10 ml) a 0°C bajo N₂. La reacción se dejó calentar a ta y después de 20 min, se enfrió de nuevo a 0°C. Una solución de yodometano (1,06 g, 0,0075 mol) y THF anhidro (10 ml) se agregó durante 3 min. La reacción se dejó calentar a ta y después de 30 min, se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y se lavó con salmuera (10 ml × 2). La fase orgánica se secó, filtró y concentró para dar 3-(ciclopentiloxi)-4-metoxi-2-(N-metilacetamido)benzoato de metilo: EM (ESI): 322,1.

Paso 2

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(ciclopentiloxi)-4-metoxi-2-(N-metilacetamido)benzoato de metilo siguiendo los procedimientos descriptos en el Ejemplo 1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,75 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 1,80-1,48 (m, 8H); EM (ESI): 433,9.

EJEMPLO 5

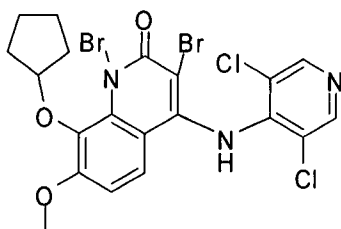
8-(Ciclopentiloxi)-4-(3,5-dimetilpiridin-4-ilamino)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona



El compuesto del título se preparó a partir de 4-bromo-3,5-dimetilpiridina y 4-amino-8-(ciclopentiloxi)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona (Ejemplo 1, Paso 6) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 8. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,08 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,40 (s, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,13 (s, 6H), 1,80-1,54 (m, 8H); EM (ESI): 380,2.

EJEMPLO 6

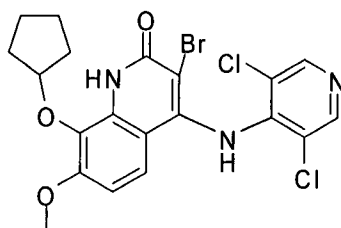
1,3-Dibromo-8-(ciclopentiloxi)-4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona



Se agregó N-Bromosuccinimida (0,118 g, 0,61 mmol) a una solución de 4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-8-(ciclopentiloxi)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona (0,100 g, 0,240 mmol, Ejemplo 1) y DMF anhidro (2 ml) a 0°C. Después de 2 h a 0°C, la mezcla se vertió en agua, y el precipitado se filtró para dar 1,3-dibromo-8-(ciclopentiloxi)-4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,5 (s, 1H), 8,59 (s, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 4,87 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,82-1,51 (m, 8H); EM (ESI): 575,8.

EJEMPLO 7

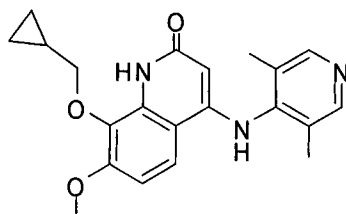
3-Bromo-8-(ciclopentiloxi)-4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona



Se agregó *N*-Bromosuccinimida (0,104 g, 0,585 mmol) a una solución de 4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-8-(ciclopentiloxi)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona (0,246 g, 0,585 mmol, Ejemplo 1) y DMF anhidro (3 ml) at 0 °C. Después de 4 h at 0 °C, la mezcla se vertió en agua, y el precipitado se filtró. Solución de tiosulfato de sodio saturada (1 ml) se agregó a una solución de la torta de filtrado y metanol (5 ml). Después de que se consumió el intermediario dibromo por LCMS, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó, filtró y concentró para dar 3-bromo-8-(ciclopentiloxi)-4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,56 (s, 1H), 8,88 (br s, 1H), 8,42 (s, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 4,98 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,84-1,51 (m, 8H); EM (ESI): 497,8.

EJEMPLO 8

8-(Ciclopropilmetoxi)-4-(3,5-dimetilpiridin-4-ilamino)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona

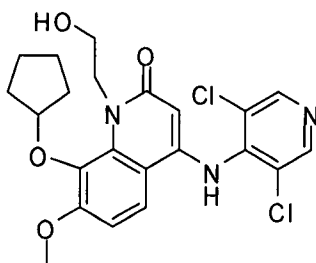


Una solución de 4-bromo-3,5-dimetilpiridina (1,16 g, 6,21 mmol) y tolueno desgasificado (5 ml) se agregó a una mezcla de 4-amino-8-(ciclopropilmetoxi)-7-metoxiquinolin-

2(1H)-ona (1,94 g, 7,45 mmol, intermediario del ejemplo 3), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,28 g, 0,31 mmol), 2,2-diciclohexilfosforano triisopropilbifenilo (0,59 g, 1,24 mmol), ter-butóxido de sodio (1,20 g, 12,4 mmol), y tolueno desgasificado (20 ml) bajo N_2 . La mezcla se calentó a 110°C durante 2 h, se dejó enfriar a ta, se sonicó hasta que se disgregaron los sólidos y luego se filtró a través de celite con EtOAc (500 ml). El filtrado se concentró, se purificó por cromatografía en gel de sílice (0→8% MeOH/ CH_2Cl_2), y luego se repurificó por HPLC en fase reversa (25→100% MeCN/ H_2O) para dar 8-(ciclopropilmetoxi)-4-(3,5-dimetilpiridin-4-ilamino)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona: ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,64 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,42 (s, 2H), 7,89 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,85 (d, 2H), 2,15 (s, 6H), 1,28 (m, 1H), 0,47 (m, 2H), 0,28 (m, 2H); EM (ESI): 365,8.

EJEMPLO 9

8-(Ciclopentiloxi)-4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-1-(2-hidroxietil)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona



Paso 1

Se preparó 3-(ciclopentiloxi)-4-metoxi-2-(N-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)acetamido)benzoato de metilo a partir de 2-acetamido-3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibenzoato de metilo (Ejemplo 1, Paso 4) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 4 (excepto: el solvente fue DMF; temp fue 33°C ; tiempo toda la noche). EM (ESI): 458,2 (M+Na).

Paso 2

8-(Ciclopentiloxi)-4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-7-metoxi-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)quinolin-2(1H)-

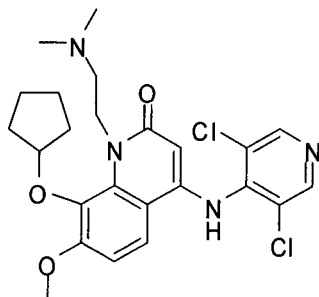
ona se preparó a partir de metilo 3-(ciclopentiloxi)-4-metoxi-2-(N-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)acetamido)benzoato de metilo siguiendo los procedimientos descriptos en el Ejemplo 1. EM (ESI): 570 (M+Na).

Paso 3

Se agregó ácido p-toluensulfónico (172 mg, 1,0 mmol) a una solución de 8-(ciclopentiloxi)-4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-7-metoxi-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)quinolin-2(1H)-ona (2,4 g, 4,4 mmol) y metanol (100 ml). Después de agitar toda la noche, la reacción se concentró, se diluyó con diclorometano (100 ml), y luego se lavó con NaHCO₃ saturado (20 ml) seguido por agua (20 ml). La fase orgánica se secó, filtró, concentró, y se recrystalizó en diclorometano/éter de petróleo (1:2) para dar 8-(ciclopentiloxi)-4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-1-(2-hidroxietil)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,74 (s, 2H), 8,73 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,65 (t, 2H), 4,59 (m, 1H), 4,50 (t, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,32 (m 2H), 1,80-1,48 (m, 8H); EM (ESI): 463,9.

EJEMPLO 10

8-(Ciclopentiloxi)-4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-1-(2-(dimetilamino)etil)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona



Paso 1

Se agregó peryodinano de Dess-Martin (933 mg, 2,2 mmol) a una solución de 8-(ciclopentiloxi)-4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-1-(2-hidroxietil)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona (500

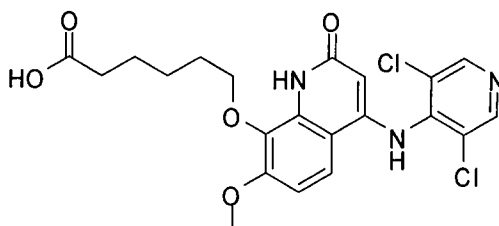
mg, 1,08 mmol, Ejemplo 9) y CH_2Cl_2 (30 ml) a 0°C . Después de 30 min, la mezcla se dejó calentar a ta. Cuando el material de partida se consumió, la reacción se diluyó con diclorometano (25 ml), se lavó con NaOH acuoso (20 ml $\times$ 2), y luego se lavó con agua (20 ml). La fase orgánica se secó, se filtró, se concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice (1:2 $\rightarrow$ 1:1; acetato de etilo:éter de petróleo) para dar 2-(8-(ciclopentiloxi)-4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-7-metoxi-2-oxoquinolin-1(2H)-il)acetaldehído: EM (ESI): 462,2.

Paso 2

Se agregaron isopropóxido de titanio (IV) (496 mg, 1,74mmol) y 2-(8-(ciclopentiloxi)-4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-7-metoxi-2-oxoquinolin-1(2H)-il)acetaldehído (400 mg, 0,87 mmol) en forma sucesiva a una solución de clorhidrato de dimetilamina (144 mg, 1,74 mmol), trietilamina (176 mg, 1,74 mmol), y etanol absoluto (20 ml). Después de agitar toda la noche, se agregó borohidruro de sodio (50 mg, 1,3 mmol). Después de 3 h adicionales, la reacción se vertió en amoníaco acuoso (30 ml) y luego se filtró por lavado con diclorometano. El filtrado se extrajo con diclorometano (50 ml $\times$ 3). Los extractos combinados se secaron, filtraron, concentraron y purificaron por HPLC en fase reversa para dar 8-(ciclopentiloxi)-4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-1-(2-(dimetilamino)etil)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona: ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,75 (s, 1H), 8,73 (s, 2H), 7,91 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,71 (t, 2H), 4,58 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,22 (m, 2H), 2,04 (s, 6H), 1,80-1,50 (m, 8H); EM (ESI): 491,0.

EJEMPLO 11

Ácido 6-(4-(3,5-Dicloropiridin-4-ilamino)-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-8-iloxi)hexanoico



Paso 1

Se agregó HCl concentrado (15 ml) a una solución de 8-(ciclopropilmetoxi)-4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona (1,2 g, 2,90 mmol, Ejemplo 3) y metanol (8 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se neutralizó con NaHCO₃, saturado, se filtró (se lavó con etanol y éter), y se secó para dar 4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-8-hidroxi-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona: EM (ESI): 352.

Paso 2

Se agregó hidruro de sodio (54 mg, 1,35 mmol) a una solución de 4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-8-hidroxi-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona (380 mg, 1,08 mmol) y DMSO (20 ml) a ta bajo N₂. Después de 1 h, se agregó 6-bromohexanoato de etilo (770 mg, 3,45 mmol) y la mezcla se calentó a 30°C durante 5 h. La reacción se inactivó con gotas de agua, se vertió en KH₂PO₄ 0,5 M, y se extrajo con EtOAc (100ml × 3). Los extractos combinados se lavaron con agua y luego salmuera, se secaron, filtraron, se concentraron y purificaron por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo) para dar 6-(4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-8-iloxi)hexanoato de etilo: EM (ESI): 494,0.

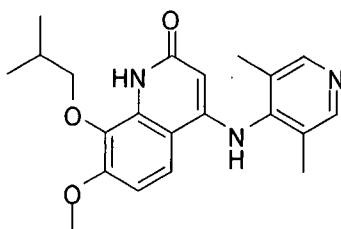
Paso 3

Se agregó hidróxido de litio (2,0 ml, 1M, 2,0 mmol) a una solución de 6-(4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-8-iloxi)hexanoato de etilo (100 mg, 0,20 mmol), MeOH (2 ml), y THF (8 ml). La mezcla se agitó durante 24 h, se inactivó con HCl 1 N (30 ml), y se extrajo con EtOAc (40 ml × 2). Los extractos orgánicos se secaron, filtraron y concentraron para dar ácido 6-(4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-

8-iloxi)hexanoico: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,10 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,77 (s, 2H), 7,89 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,80 (s, 1H), 3,95 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,22 (t, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,39 (m, 2H); EM (ESI): 465,8.

EJEMPLO 12

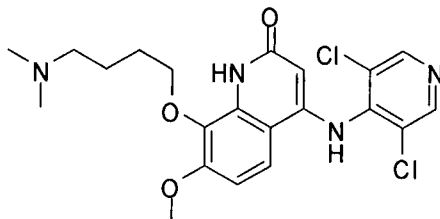
4-(3,5-Dimetilpiridin-4-ilamino)-8-isobutoxi-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona



El compuesto del título se preparó a partir de 3-hidroxi-4-metoxi-2-nitrobenzoato de metilo (Ejemplo 1, Paso 1) y 1-bromo-2-metilpropano siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 1 & 8. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,39 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,39 (s, 2H), 7,89 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,74 (d, 2H), 2,13 (s, 6H), 2,13 (m, 1H), 0,97 (d, 6H); EM (ESI): 368,2.

EJEMPLO 13

4-(3,5-Dicloropiridin-4-ilamino)-8-(4-(dimetilamino)butoxi)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona



Paso1

8-(4-Bromobutoxi)-4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona se preparó a partir de 4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-8-hidroxi-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona (Ejemplo 11, Paso 1) y 1,4-dibromobutano siguiendo el

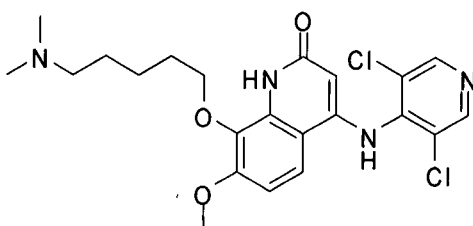
procedimiento descrito en el Ejemplo 11, Paso 2. EM (ESI): 485,8.

Paso2

Una solución de dimetilamina (1,5 ml, THF 2 M, 3 mmol) se agregó a una solución de 8-(4-bromobutoxi)-4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona (146 mg, 0,3 mmol) y DMSO (3 ml). Después de 2,5 h, la reacción se vertió en 10% de K₂CO₃ (30 ml) y se extrajo con diclorometano (40 ml × 2). Los extractos combinados se secaron, filtraron, concentraron y purificaron por cromatografía en gel de sílice (1:0→4:1; diclorometano:metanol p/1% solución de NH₄OH concentrada) y luego HPLC en fase reversa (1:9→1:1; acetonitrilo:agua) para dar 4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-8-(4-(dimetilamino)butoxi)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,29 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 4,77 (s, 1H), 3,99 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,27 (t, 2H), 2,13 (s, 6H), 1,73 (m, 2H), 1,54 (m, 2H); EM (ESI): 451,0.

EJEMPLO 14

4-(3,5-Dicloropiridin-4-ilamino)-8-(5-(dimetilamino)pentiloxi)-7-metoxiquinolin-2(1H)-ona



El compuesto del título se preparó a partir de 4-(3,5-dicloropiridin-4-ilamino)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (Ejemplo 11, Paso 1) y 1,5-dibromopentano siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 13. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,91 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 4,77 (s, 1H), 3,96 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,19 (t, 2H), 2,10 (s, 6H), 1,76 (m, 2H), 1,48-1,32 (m, 4H) EM (ESI): 465,0.

Los siguientes compuestos generalmente se pueden preparar usando los métodos descritos anteriormente. Se espera que cuando estos compuestos se preparen tendrán actividad similar a la de los que se prepararon en los ejemplos anteriores.

Los siguientes compuestos se representan en la presente usando el sistema Simplified Molecular Input Line Entry System, o SMILES. SMILES es un moderno sistema de notación química, desarrollado por David Weininger y Daylight Chemical Information Systems, Inc., que está incorporado en todos los principales paquetes de programa de computación de dibujos de estructura química comerciales. No se necesita programa de computación para interpretar las cadenas de texto de SMILES y se puede hallar una explicación de cómo traducir SMILES en estructuras en Weininger, D., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 1988, 28, 31-36. Todas las cadenas SMILES usadas en la presente se generaron usando Accelrys's Pipeline Pilot 6,0. Muchos nombres IUPAC usados en la presente se generaron usando CambridgeSoft's ChemDraw 10,0.

```
O=C1C=C(NC2=C(C)C=NC=C2C)C3=C(N1)C(OCCCCN(C)C)=C(OC)C=C3
O=C1C=C(NC2=C(C)C=NC=C2C)C3=C(N1)C(OCCCCCN(C)C)=C(OC)C=C3
O=C1C=C(NC2=C(C)C=NC=C2C)C3=C(N1)C(OCCCCC(O)=O)=C(OC)C=C3
O=C1C=C(NC2=C(C)C=NC=C2C)C3=C(N1)C(OCCCCN4CCN(C)CC4)=C(OC)C=C3
3
```

```
O=C1C=C(NC2=C(C)C=NC=C2C)C3=C(N1)C(OCCCCN4CCOCC4)=C(OC)C=C3
O=C1C=C(NC2=C(C)C=NC=C2C)C3=C(N1)C(OCCCCCC(O)=O)=C(OC)C=C3
O=C1C=C(NC2=C(C)C=NC=C2C)C3=C(N1)C(OCC(N)=O)=C(OC)C=C3
O=C1C=C(NC2=C(C)C=NC=C2C)C3=C(N1)C(OCCCCC(N)=O)=C(OC)C=C3
O=C1C=C(NC2=C(C)C=NC=C2C)C3=C(N1)C(OCCCCCCC(O)=O)=C(OC)C=C3
```

```
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN)Nc3c(C)cncc3C
CNCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN)Nc3c(C)cncc3C
Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N)c(OCF)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N)Nc3c(C)cncc3C
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN)Nc3c(C)cncc3F
```

COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(C)cncc3F
 Cc1cncc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N)c(OCF)ccc23
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(C)cncc3Cl
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN)Nc3c(F)cncc3F
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(F)cncc3F
 NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(F)cncc3Cl
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN)Nc3c(C)cccc3C
 Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN)c(OCF)ccc23
 CNCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3C
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN)Nc3c(C)cccc3C
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(C)cccc3C
 Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N)c(OCF)ccc23
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N)Nc3c(C)cccc3C
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN)Nc3c(C)cccc3F
 CNCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3F
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN)Nc3c(C)cccc3F
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(C)cccc3F
 Cc1cccc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N)c(OCF)ccc23
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N)Nc3c(C)cccc3F
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(C)cccc3Cl
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(C)cc(F)cc3C
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(C)cc(F)cc3F
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN)Nc3c(C)cc(O)cc3C
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(C)cc(O)cc3C
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(C)cc(O)cc3F
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN)Nc3c(F)cccc3F
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(F)cccc3F
 NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(F)cccc3Cl
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(F)cc(F)cc3F
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N)Nc3c(F)cc(O)cc3F
 CN(C)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3C
 CCCN(C)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3C
 Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cccn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
 COCCOCCOCCOCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3C
 Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN)c(OC(F)F)ccc23

COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3ccnc3)Nc4c(C)cccc4C
Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCNC(=N)N)c(OC(F)(F)F)ccc23
Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCNC4CCCC4)c(OC(F)F)ccc23
Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4ccnn4)c(OCF)ccc23
CC(C)[C@H](NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3C)C(=O)O
Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](Cc4ccccc4)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](CCSC)C(=O)O)Nc3c(C)cccc3C
Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CCNC(=N)N)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)NCC(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)Nc3c(C)cccc3C
Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)c(OCF)ccc23
Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc4cnc[nH]4)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
CN1CCN(CC1)C(=O)CCCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C)cccc4C
Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc4ccc(O)cc4)C(=O)O)c(OCF)ccc23
Cc1cccc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc4ccc(O)cc4)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
CCNCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3F
CCN(C)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3F
COCCN(C)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3F
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCNC(=N)N)Nc3c(C)cccc3F
Cc1cccc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4cnn4)c(OC(F)F)ccc23
Cc1cccc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOC4ccncc4)c(OCF)ccc23
CCNCCCCCOCc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3F
Cc1cccc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCNC4CCCC(F)C4)c(OCF)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOC3ccnc3)Nc4c(C)cccc4F
Cc1cccc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N)c(OC(F)(F)F)ccc23
CN(C)CCOC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3F

Cc1cccc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23

Cc1cccc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](Cc4c[nH]c5cccc45)C(=O)O)c(OCF)ccc23

Cc1cccc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](Cc4c[nH]c5cccc45)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23

Cc1cccc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OC(F)(F)F)ccc23

CC(C)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)ccc3F)C(=O)O

COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCN)C(=O)O)Nc3c(C)c3ccc3F

Cc1cccc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N)c(OCF)ccc23

CN1CCN(CC1)C(=O)CCCCOc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C)ccc4F

CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)ccc3F)C(=O)O

COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCOCC3)Nc4c(C)cccc4C1

Cc1cccc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCC(F)CC4)c(OC(F)F)ccc23

Cc1cccc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOc4cccn4)c(OC(F)(F)F)ccc23

Cc1cccc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCNC(=N)N)c(OCF)ccc23

CCCCCN(C)CCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3C1

Cc1cccc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOc4cccn4)c(OC(F)F)ccc23

COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN)Nc3c(C)cccc3C1

Cc1cccc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCOCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23

COCCOCCOCCCCCOc1c2NC(=O)C=C(Nc3c(C)cccc3C1)c2ccc1OC(F)F

COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](C(C)C)C(=O)O)Nc3c(C)cccc3C1

CC(C)C[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)ccc3C1)C(=O)O

COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](Cc3c[nH]c4cccc34)C(=O)O)Nc5c(C)cccc5C1

Cc1cccc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](CCNC(=N)N)C(=O)O)c(OCF)ccc23

CC(C)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)ccc3C1)C(=O)O

COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCN(C(=N)N)C(=O)O)Nc3
c(C)cccc3Cl
CC(C)C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc
3Cl)C(=O)O
Cc1cccc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN)c(OC(F)F)ccc23
COCCN(C)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)C3)Nc4c(C)cccc4Br
Cc1cccc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC(F)C4)c(OC(F)F)ccc23
Cc1cccc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4cccc4)c(OC(F)(F)F)ccc23
CCCNCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3cnnn3)Nc4c(C)cccc4Br
COCCOCCOCCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cccc3Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)Nc3c(C)cccc3Br
Cc1cccc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CCCN)C(=O)O)c(OC(F)
F)F)ccc23
Cc1cccc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CCC(=O)O)C(=O)O)c(
OCF)ccc23
CN(C)CCN(C)C(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc
cc3Br
CN1CCN(CC1)C(=O)CCCOc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C)cccc4
Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)Nc3c(C)cccc3
Br
CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)ccc
c3Br
CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)N
c3c(C)cccc3Br
CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3
c(C)cccc3Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc3ccc(O)cc3)C(=O)O)
Nc4c(C)cccc4Br
CCCN(C)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3C
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCCC3)Nc4c(C)cc(F)cc4C
Cc1cc(F)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC4)c(OCF)ccc23
CCCCCN(C)CCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3C
Cc1cc(F)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4nccn4)c(OC(F)F)ccc23

Cc1cc(F)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCoc4ccncc4)c(OC(F)(F)F)ccc23
Cc1cc(F)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCcn4ccncc4)c(OC(F)F)ccc23
Cc1cc(F)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OCF)ccc23
CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3C
Cc1cc(F)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OC(F)(F)F)ccc23
Cc1cc(F)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N4CCC[C@H]4C(=O)O)c(OCF)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N(C)CCN(C)C)Nc3c(C)cc(F)cc3C
Cc1cc(F)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N4CCC[C@H]4C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
Cc1cc(F)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc4ccccc4)C(=O)O)c(OCF)ccc23
Cc1cc(F)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cnnn4)c(OC(F)F)ccc23
Cc1cc(F)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOc4ccncc4)c(OC(F)(F)F)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCO[C@H]3O[C@H](CO)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]3O)Nc4c(C)cc(F)cc4F
CCCN(C)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3F
Cc1cc(F)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCoc4ccncc4)c(OCF)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN)Nc3c(C)cc(F)cc3F
COCCN(C)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3F
Cc1cc(F)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC4)c(OCF)ccc23
Cc1cc(F)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4nccn4)c(OC(F)F)ccc23
CC(C)C[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3F)C(=O)O
CC(C)[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3F)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CCCN)C(=O)O)Nc3c(C)cc(F)cc3F
CN(C)CCN(C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3F
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(C)cc(F)cc4F

Cc1cc(F)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc4ccc(O)cc4)C(=O)O)c(OCF)ccc23
Cc1cc(F)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CCC(=O)N)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
CC(C)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3F)C(=O)O
Cc1cc(F)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc4ccccc4)C(=O)O)c(OCF)ccc23
CCCCN(C)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3C1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCn3ccnc3)Nc4c(C)cc(F)cc4C1
Cc1cc(F)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOc4cccn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
COCCN(C)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3C1
Cc1cc(F)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4ncnn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCOc3cccn3)Nc4c(C)cc(F)cc4C1
Cc1cc(F)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOc4ccncc4)c(OC(F)F)ccc23
CCCCN(C)CCCCCc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3C1
Cc1cc(F)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCC(F)C4)c(OCF)ccc23
Cc1cc(F)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4cccc4)c(OC(F)F)ccc23
Cc1cc(F)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)NCC(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
Cc1cc(F)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OCF)ccc23
CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3C1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)Nc3c(C)cc(F)cc3C1
Cc1cc(F)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
Cc1cc(F)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OCF)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H]([C@@H](C)O)C(=O)O)Nc3c(C)cc(F)cc3C1
Cc1cc(F)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23

Cc1cc(F)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCNC(=N)N)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
Cc1cc(F)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OC(F)F)ccc23
Cc1cc(F)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
COCCN(C)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3Br
Cc1cc(F)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4ccnn4)c(OC(F)F)ccc23
CCCCCN(C)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)CC3)Nc4c(C)cc(F)cc4Br
COCCOCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(F)cc3Br
Cc1cc(F)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC(F)(F)C4)c(OC(F)(F)F)ccc23
Cc1cc(F)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4ccnc4)c(OC(F)F)ccc23
Cc1cc(F)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CCC(=O)O)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CCC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(C)cc(F)cc3Br
Cc1cc(F)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OCF)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)Nc3c(C)cc(F)cc3Br
Cc1cc(F)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
Cc1cc(F)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
Cc1cc(F)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OCF)ccc23
Cc1cc(F)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCNC(=N)N)C(=O)O)Nc3c(C)cc(F)cc3Br
CCCNCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3C
Cc1cc(O)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCC(F)(F)C4)c(OCF)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCn3cnnc3)Nc4c(C)cc(O)cc4C
CCCNCCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3C

Cc1cc(O)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4cncn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
Cc1cc(O)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4cnnn4)c(OC(F)F)ccc23
Cc1cc(O)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOc4ccncc4)c(OCF)ccc23
COCCN(C)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3C
Cc1cc(O)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCCN4CCOCC4)c(OC(F)F)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCCN3CCCCC3)Nc4c(C)cc(O)cc4C
Cc1cc(O)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CC(=O)O)C(=O)O)c(OCF)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](CC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(C)cc(O)cc3C
CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3C
CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3C
C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3C)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc3ccccc3)C(=O)O)Nc4c(C)cc(O)cc4C
Cc1cc(O)cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
Cc1cc(O)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cccn4)c(OCF)ccc23
COCCOCCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3F
CCCN(C)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3F
Cc1cc(O)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4cccn4)c(OC(F)F)ccc23
Cc1cc(O)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4ncnn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
CNCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3F
COCCOCCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3F
Cc1cc(O)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N)c(OC(F)(F)F)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](CC(C)C)C(=O)O)Nc3c(C)cc(O)cc3F
Cc1cc(O)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OCF)ccc23
Cc1cc(O)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N4CCNCC4)c(OC(F)F)ccc23
CN1CCN(CC1)C(=O)CCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C)cc(O)cc4F

Cc1cc(O)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](CCCN(=N)N)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(C)cc(O)cc4F
CC(C)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)c3F)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)NCC[N+](C)(C)C)Nc3c(C)cc(O)c3F
Cc1cc(O)cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc4ccc(O)cc4)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
CCN(CC)CCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3Cl
Cc1cc(O)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23
Cc1cc(O)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCC(F)C4)c(OC(F)F)ccc23
CCNCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3Cl
CCCN(C)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3cnnc3)Nc4c(C)cc(O)cc4Cl
Cc1cc(O)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOCCOCCOCCO)c(OC(F)(F)F)ccc23
CCN(CC)CCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3Cl
Cc1cc(O)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4ccnc4)c(OCF)ccc23
Cc1cc(O)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OC(F)F)ccc23
Cc1cc(O)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N4CCC[C@H]4C(=O)O)c(OCF)ccc23
C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3Cl)C(=O)O
C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3Cl)C(=O)O
CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3Cl
Cc1cc(O)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N4CCNCC4)c(OC(F)F)ccc23
Cc1cc(O)cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(C)cc(O)cc3Cl
Cc1cc(O)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4nccn4)c(OC(F)(F)F)ccc23

COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCOCCOCCOCCO)Nc3c(C)cc(O)cc3Br
Cc1cc(O)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4cnn4)c(OC(F)F)ccc23
Cc1cc(O)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC0c4ccccn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC0c3ccncc3)Nc4c(C)cc(O)cc4Br
CCN(C)CCCCC0c1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3Br
Cc1cc(O)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4ncnn4)c(OCF)ccc23
Cc1cc(O)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC0CCOCCOCCO) c(OC(F)(F)F)ccc23
CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3Br)C(=O)O
Cc1cc(O)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](Cc4ccc(O)cc4)C(=O)O)c(OCF)ccc23
Cc1cc(O)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CCCNC(=N)N)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
Cc1cc(O)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N4CCC[C@H]4C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
CN(C)CCN(C)C(=O)CCCC0c1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(O)cc3Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CC(=O)O)C(=O)O)Nc3c(C)cc(O)cc3Br
Cc1cc(O)cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCNC(=N)N)C(=O)O)c(OCF)ccc23
Cc1cc(cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cncn4)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
Cc1cc(cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cnn4)c(OC(F)(F)F)ccc23)C(=O)O
Cc1cc(cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOCCO) c(OCF)ccc23)C(=O)O
COCCOCCOCCOCCCC0c1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3C)C(=O)O
Cc1cc(cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4cccn4)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
Cc1cc(cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4ncnn4)c(OCF)ccc23)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC0c3ccncc3)Nc4c(C)cc(cc4C)C(=O)O
Cc1cc(cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4CCOCC4) c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O

Cc1cc(cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOCCO)c(OC(F)(F)F)ccc23)C(=O)O
CN(C)CCNC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3C)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N(C)CCCN(C)C)Nc3c(C)cc(cc3C)C(=O)O
Cc1cc(cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N4CCNCC4)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
Cc1cc(cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23)C(=O)O
Cc1cc(cc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](CCCNC(=N)N)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3C)C(=O)O)C(=O)O
CN(C)CCOC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3C)C(=O)O
CN(C)CCNC(=O)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3C)C(=O)O
Cc1cc(cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC(F)(F)C4)c(OCF)ccc23)C(=O)O
Cc1cc(cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOc4cccn4)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOc3cccn3)Nc4c(C)cc(cc4F)C(=O)O
Cc1cc(cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOc4ccncc4)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
CCCNCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3F)C(=O)O
Cc1cc(cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4cnnc4)c(OC(F)(F)F)ccc23)C(=O)O
Cc1cc(cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOc4cccn4)c(OCF)ccc23)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOc3ccncc3)Nc4c(C)cc(cc4F)C(=O)O
Cc1cc(cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
Cc1cc(cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](Cc4ccc(O)cc4)C(=O)O)c(OCF)ccc23)C(=O)O
CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3F)C(=O)O

COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CC(C)C)C(=O)O)Nc3c(C)
cc(cc3F)C(=O)O

Cc1cc(cc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N4CCC[C@H]4C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23)C(=O)O

CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3F)C(=O)O

CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3F)C(=O)O

CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3F)C(=O)O)C(=O)O

CCCN(C)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3Cl)C(=O)O

CCCCCN(C)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3Cl)C(=O)O

COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCCC3)Nc4c(C)cc(cc4Cl)C(=O)O

Cc1cc(cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cnnc4)c(OCF)ccc23)C(=O)O

Cc1cc(cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4cccc4)c(OCF)ccc23)C(=O)O

Cc1cc(cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4cnnc4)c(OC(F)(F)F)ccc23)C(=O)O

COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3cnnc3)Nc4c(C)cc(cc4Cl)C(=O)O

CN(C)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3Cl)C(=O)O

CCN(C)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3Cl)C(=O)O

COCCOCCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3Cl)C(=O)O

Cc1cc(cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOCCOCCOCCO)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O

CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3Cl)C(=O)O

Cc1cc(cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N4CCNCC4)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O

Cc1cc(cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)NCC(=O)O)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O

Cc1cc(cc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc4ccccc4)C(=O)O)c(OCF)ccc23)C(=O)O

CSCC[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3Cl)C(=O)O)C(=O)O

CN1CCN(CC1)C(=O)CCCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C)cc(cc4
 C1)C(=O)O
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)Nc3c(C)cc(
 cc3C1)C(=O)O
 CN(C)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3Br)C(=O)O
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCOCC3)Nc4c(C)cc(cc4Br)C(=O)O
 Cc1cc(cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOCCOCCO)c(OCF)ccc23)C(=O)O
 Cc1cc(cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN)c(OC(F)F)ccc23)C(=O)O
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCCC3)Nc4c(C)cc(cc4Br)C(=O)O
 Cc1cc(cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4cnnn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
)C(=O)O
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](Cc3c[nH]c4cccc34)C(=O)O
)Nc5c(C)cc(cc5Br)C(=O)O
 Cc1cc(cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](Cc4c[nH]c5cccc45
)C(=O)O)c(OCF)ccc23)C(=O)O
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N3CCN(C)CC3)Nc4c(C)cc(cc4Br)C
 (=O)O
 Cc1cc(cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N)c(OC(F)F)ccc23)C(=O
)O
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)NCC(=O)O)Nc3c(C)cc(cc3Br)C(=
 O)O
 C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cc(cc3Br)
 C(=O)O)C(=O)O
 Cc1cc(cc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(O
 C(F)(F)F)ccc23)C(=O)O
 CCN(CC)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F
 NC(=N)NCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCOCCOCCOCCO)Nc3c(F)cccc3F
 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCOCC3)Nc4c(F)cccc4F
 FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3ccnn3)Nc4c(F)cccc4F
 COCCOCCOCCCCCOc1c2NC(=O)C=C(Nc3c(F)cccc3F)c2ccc1OC(F)(F)F
 FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3ccnc3)Nc4c(F)cccc4F
 COCCOCCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F
 NCCCC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)ccc
 c3F)C(=O)O
 NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc
 3F)C(=O)O

NC(=O)CC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)ccc3F)C(=O)O
NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(F)cccc4F
NC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F
C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)ccc3F
C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N(C)CC[N+](C)(C)C)Nc3c(F)cccc3F
NCCCC[C@H](NC(=O)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3F)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc3cnc[nH]3)C(=O)O)Nc4c(F)cccc4F
NCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Cl
Fc1cccc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4nccn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
COCCOCCOCCOCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN(C)C)Nc3c(F)cccc3Cl
Fc1cccc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC(F)(F)C4)c(OC(F)(F)F)ccc23
FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOc3cccn3)Nc4c(F)cccc4Cl
OCCOCCOCCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Cl
CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)ccc3Cl
CN1CCN(CC1)C(=O)COc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cccc4Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)Nc3c(F)cccc3Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](C)C(=O)O)Nc3c(F)cccc3Cl
OC(=O)[C@H](Cc1ccc(O)cc1)NC(=O)CCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cccc4Cl
C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Cl)C(=O)O
CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)ccc3Cl

OC(=O)CNC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Cl
C[C@H](O)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Cl)C(=O)O
OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)CCCCOc2c(OC(F)F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cccc4Cl
NC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Cl)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCOc3cccn3)Nc4c(F)cccc4Br
FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)CC3)Nc4c(F)cccc4Br
FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCOc3cccn3)Nc4c(F)cccc4Br
CNCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Br
COCCN(C)CCCCCOc1c(OC(F)F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Br
FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)F)C3)Nc4c(F)cccc4Br
NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Br
CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Br)C(=O)O
NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Br
CN(C)CCNC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Br
OC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)CCCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cccc4Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@H](CO)C(=O)O)Nc3c(F)cccc3Br
CN(C)CCNC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cccc3Br
OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2ccccc12)NC(=O)CCCCOc3c(OCF)ccc4C(=CC(=O)Nc34)Nc5c(F)cccc5Br
CCCN(C)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F
Fc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4ccnc4)c(OC(F)F)F)ccc23)c(F)c1
CCCNCCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F
NC(=N)NCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F
NC(=N)NCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F
CCCNCCCCCOc1c(OC(F)F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F
FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCCC(F)C3)Nc4c(F)cc(F)cc4F
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3ccnc3)Nc4c(F)cc(F)cc4F
CN(C)CCOC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)NCC[N+](C)(C)C)Nc3c(F)cc(F)cc3F

CN(C)CCCN(C)C(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)c
c3F
CN(C)CCNC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3F
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CC(C)C)C(=O)O)Nc3c(F)c
c(F)cc3F
C[N+](C)(C)CCOC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)c
c(F)cc3F
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc3ccc(O)cc3)C(=O)O)N
c4c(F)cc(F)cc4F
NC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(
F)cc(F)cc3F)C(=O)O
C[N+](C)(C)CCOC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(
F)cc3F
OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2cccc12)NC(=O)CCCCOc3c(OC(F)F)ccc4C(=C
C(=O)Nc34)Nc5c(F)cc(F)cc5F
NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)N
c3c(F)cc(F)cc3F)C(=O)O
CCCN(C)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Cl
FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCCC3)Nc4c(F)cc(F)cc4Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCCC(F)C3)Nc4c(F)cc(F)cc4Cl
CCN(C)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)(F)CC3)Nc4c(F)cc(F)cc4Cl
COCCOCCOCCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3
Cl
Fc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(
Cl)c1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCCC3)Nc4c(F)cc(F)cc4Cl
NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N(C)CCN(C)C)Nc3c(F)cc(F)cc3Cl
CN(C)CCN(C)C(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F
)cc3Cl
C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc
(F)cc3Cl
NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N(C)CCC[N+](C)(C)C)Nc3c(F)cc(
F)cc3Cl

C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3C1)C(=O)O
CN(C)CCOC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3C1
CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3C1
OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2cccc12)NC(=O)CCCCOc3c(OC(F)(F)F)ccc4C(=CC(=O)Nc34)Nc5c(F)cc(F)cc5C1
FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCCC3)Nc4c(F)cc(F)cc4Br
FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCOc3cccn3)Nc4c(F)cc(F)cc4Br
CCNCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Br
FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOc3cccn3)Nc4c(F)cc(F)cc4Br
OC[C@H]1O[C@H](OCCCCCOc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cc(F)cc4Br)[C@H](O)[C@H](O)[C@H]1O
COCCOCCOCCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Br
OCCOCCOCCOCCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H]([C@@H](C)O)C(=O)O)Nc3c(F)cc(F)cc3Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CCSC)C(=O)O)Nc3c(F)cc(F)cc3Br
NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Br)C(=O)O
CN(C)CCNC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Br
CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Br
CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(F)cc3Br
OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2cccc12)NC(=O)CCCCOc3c(OCF)ccc4C(=CC(=O)Nc34)Nc5c(F)cc(F)cc5Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCN)C(=O)O)Nc3c(F)cc(F)cc3Br
Oc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCN4CCCC(F)(F)C4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(F)c1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCOCCO)Nc3c(F)cc(O)cc3F
COCCOCCOCCOCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3F
CN(C)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3F

COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCCC(F)C3)Nc4c(F)cc(O)cc4F
Oc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC(F)C4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(F)c1
Oc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4ccnc4)c(OC(F)F)ccc23)c(F)c1
Oc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCC(F)(F)CC4)c(OC(F)F)ccc23)c(F)c1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOc3ccccc3)Nc4c(F)cc(O)cc4F
C[N+](C)(C)CCOC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3F
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](Cc3ccccc3)C(=O)O)Nc4c(F)cc(O)cc4F
C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3F
C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3F
CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3F
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)OCCN(C)C)Nc3c(F)cc(O)cc3F
C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3F
CN(C)CCOC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3F
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(F)cc(O)cc3F
NC(=O)CC[C@H](NC(=O)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3F)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN)Nc3c(F)cc(O)cc3Cl
Oc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4cccc4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Cl)c1
Oc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4cnnc4)c(OC(F)F)ccc23)c(Cl)c1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOc3ccccc3)Nc4c(F)cc(O)cc4Cl
OCCOCCOCCOCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3Cl
CCCCCN(C)CCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3Cl
Oc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4ncnn4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Cl)c1
CN(C)CCOC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3Cl

NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3C1)C(=O)O
CSCC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3C1)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)Nc3c(F)cc(O)cc3C1
OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)CCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cc(O)cc4C1
CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3C1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc3c[nH]c4cccc34)C(=O)O)Nc5c(F)cc(O)cc5C1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCSC)C(=O)O)Nc3c(F)cc(O)cc3C1
C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3C1)C(=O)O
NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3C1)C(=O)O
CCNCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3Br
NC(=N)NCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3Br
Oc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cnnn4)c(OCF)ccc23)c(Br)c1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3nccn3)Nc4c(F)cc(O)cc4Br
OCCOCCOCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCCN3CCC(F)C3)Nc4c(F)cc(O)cc4Br
C[N+](C)(C)CCOC(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3Br
OC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)COc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cc(O)cc4Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](Cc3ccc(O)cc3)C(=O)O)Nc4c(F)cc(O)cc4Br
OC(=O)CC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3Br)C(=O)O
NCCCC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3Br)C(=O)O
OC(=O)CC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(O)cc3Br)C(=O)O

CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)c
c(O)cc3Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCNC(=N)N)C(=O)O)Nc3
c(F)cc(O)cc3Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N)Nc3c(F)cc(O)cc3Br
Oc1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N4CCNCC4)c(OCF)ccc23)c(Br
)c1
CN1CCN(CC1)C(=O)CCCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)
cc(O)cc4Br
CSCC[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(
O)cc3Br)C(=O)O
CCCCN(C)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3F)C
(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCOCCOCCO)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O
COCCOCCOCCOCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O
)O
OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4ccnc4)c(OC(F)F)ccc23)c(
F)c1
OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4cnnc4)c(OCF)ccc23)c(F)c
1
COCCOCCOCCOCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O
)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCOCC3)Nc4c(F)cc(cc4F)C(=O)O
OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCOCC4)c(OC(F)F)ccc23)
c(F)c1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)NCC[N+](C)(C)C)Nc3c(F)cc(cc3F)C(
=O)O
CN(C)CCN(C)C(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3F)C(
=O)O
CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc
3c(F)cc(cc3F)C(=O)O
OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N4CCNCC4)c(OC(F)F)ccc2
3)c(F)c1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)Nc3c(F)cc(cc
3F)C(=O)O
OC(=O)[C@@H]1CCCN1C(=O)CCCCOc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c
(F)cc(cc4F)C(=O)O

C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O)C(=O)O

COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CC(C)C)C(=O)O)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O

CSCC[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O)C(=O)O

CSCC[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3F)C(=O)O)C(=O)O

COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCn3nccn3)Nc4c(F)cc(cc4Cl)C(=O)O

OCCOCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Cl)C(=O)O

OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCC(F)(F)CC4)c(OC(F)F)ccc23)c(Cl)c1

COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3cccn3)Nc4c(F)cc(cc4Cl)C(=O)O

OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOc4ccncc4)c(OCF)ccc23)c(Cl)c1

OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC(F)(F)C4)c(OC(F)F)ccc23)c(Cl)c1

OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4ncnn4)c(OC(F)F)ccc23)c(Cl)c1

COCCOCCOCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Cl)C(=O)O

COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(F)cc(cc4Cl)C(=O)O

CSCC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Cl)C(=O)O)C(=O)O

COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)NCC(=O)O)Nc3c(F)cc(cc3Cl)C(=O)O

C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Cl)C(=O)O)C(=O)O

NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Cl)C(=O)O)C(=O)O

OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)CCCOc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cc(cc4Cl)C(=O)O

C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Cl)C(=O)O

CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Cl)C(=O)O

CCCN(C)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCOCC3)Nc4c(F)cc(cc4Br)C(=O)O
OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cccc4)c(OC(F)F)ccc23)c(Br)c1
CCN(CC)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O
OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4ccnn4)c(OC(F)F)ccc23)c(Br)c1
OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4cncn4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Br)c1
OC(=O)c1cc(F)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4ccnn4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Br)c1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOCCOCCO)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O
CC(C)C[C@H](NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](Cc3ccc(O)cc3)C(=O)O)Nc4c(F)cc(cc4Br)C(=O)O
NC(=O)C[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O)C(=O)O
CC(C)[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O)C(=O)O
NCCCC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(F)cc(cc4Br)C(=O)O
CC(C)C[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O)C(=O)O
CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O)C(=O)O
CN(C)CCOC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O
C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(F)cc(cc3Br)C(=O)O

CCCNCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Cl
 CCCNCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Cl
 CCCNCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Cl
 OCCOCCOCCOCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Cl
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCNC(=N)N)Nc3c(Cl)cccc3Cl
 FC(F)(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCOCC3)Nc4c(Cl)cccc4Cl
 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3cccc3)Nc4c(Cl)cccc4Cl
 CCCC(C)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Cl
 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOc3ccnnc3)Nc4c(Cl)cccc4Cl
 CN(C)CCOC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Cl
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N(C)CCCN(C)C)Nc3c(Cl)cccc3Cl
 OC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)COc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)cccc4Cl
 NC(=O)CC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Cl)C(=O)O
 C[C@H](O)[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Cl)C(=O)O
 C[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Cl)C(=O)O
 CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Cl)C(=O)O
 OC(=O)[C@H](Cc1ccc(O)cc1)NC(=O)CCCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)cccc4Cl
 NCCCC[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Cl)C(=O)O
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@H](CCC(=O)O)C(=O)O)Nc3c(Cl)cccc3Cl
 NC(=N)NCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Br
 FC1CCCN(CCCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)cccc4Br)C1
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3ccnnc3)Nc4c(Cl)cccc4Br
 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)CC3)Nc4c(Cl)cccc4Br
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3cnnn3)Nc4c(Cl)cccc4Br
 FC(F)(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3cnnn3)Nc4c(Cl)cccc4Br
 CNCCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Br
 CCCC(C)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Br
 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3cnnnc3)Nc4c(Cl)cccc4Br

COCCOCCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Br
 C[N+](C)(C)CCNC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Br
 r
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)NCC(=O)O)Nc3c(Cl)cccc3Br
 NC(=O)CC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Br)C(=O)O
 CN(C)CCNC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Br
 CC(C)C[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Br)C(=O)O
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](C)C(=O)O)Nc3c(Cl)cccc3Br
 C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Br)C(=O)O
 OC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Br)C(=O)O
 CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cccc3Br
 COCCOCCOCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Cl
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCOCCOCCOCCO)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Cl
 Fc1cc(Cl)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCC(F)(F)C4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Cl)c1
 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3cccn3)Nc4c(Cl)cc(F)cc4Cl
 OCCOCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Cl
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCNC(=N)N)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Cl
 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3nccn3)Nc4c(Cl)cc(F)cc4Cl
 Fc1cc(Cl)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4nccn4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Cl)c1
 CN(C)CCOC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Cl
 OC(=O)CNC(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Cl
 OC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)COc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)cc(F)cc4Cl
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(Cl)cc(F)cc4Cl
 OC(=O)[C@@H]1CCCN1C(=O)CCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)cc(F)cc4Cl
 OC[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Cl)C(=O)O

Fc1cc(Cl)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N4CCNCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Cl)c1
NC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Cl)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N3CCC[C@H]3C(=O)O)Nc4c(Cl)cc(F)cc4Cl
OC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)CCCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)cc(F)cc4Cl
OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2ccccc12)NC(=O)CCCCOc3c(OC(F)F)ccc4C(=CC(=O)Nc34)Nc5c(Cl)cc(F)cc5Cl
CCCN(C)CCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Br
COCCOCCOCCOCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Br
CCNCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCCC(F)C3)Nc4c(Cl)cc(F)cc4Br
CCN(CC)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Br
FC1CCN(CCCCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)cc(F)cc4Br)CC1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOC3ccncc3)Nc4c(Cl)cc(F)cc4Br
FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(Cl)cc(F)cc4Br
NCCCC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Br)C(=O)O
CN(C)CCOC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Br
CSCC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Br)C(=O)O
C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N(C)CCCN(C)C)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Br
CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Br
NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Br
NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(F)cc3Br)C(=O)O
Oc1cc(Cl)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4nccn4)c(OCF)ccc23)c(Cl)c1
OCCOCCOCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Cl
NCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Cl

CCN(CC)CCCCCOC1C(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(O)cc3C1
CN(C)CCCCCOC1C(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(O)cc3C1
CCCNCCCCCOC1C(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(O)cc3C1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)CC3)Nc4c(C1)cc(O)cc4C1
Oc1cc(C1)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOC4cccnc4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(C1)c1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)OCCN(C)C)Nc3c(C1)cc(O)cc3C1
OC(=O)CNC(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(O)c3C1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)NCC(=O)O)Nc3c(C1)cc(O)cc3C1
CSCC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(O)cc3C1)C(=O)O
NCCCC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(O)cc3C1)C(=O)O
OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)CCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C1)cc(O)cc4C1
NC(=O)CCCCOC1C(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(O)cc3C1
OC(=O)CNC(=O)CCCCOC1C(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(O)c3C1
C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCCCOC1C(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(O)cc3C1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)NCC(=O)O)Nc3c(C1)cc(O)cc3C1
OC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)CCCCOC2C(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C1)cc(O)cc4C1
CCN(CC)CCCCOC1C(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(O)cc3Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCC(F)(F)C3)Nc4c(C1)cc(O)cc4Br
Oc1cc(C1)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOC4cccnc4)c(OC(F)F)ccc23)c(Br)c1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN)Nc3c(C1)cc(O)cc3Br
Oc1cc(C1)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC(F)C4)c(OC(F)F)ccc23)c(Br)c1
COCCOCCCCCOC1C(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(O)cc3Br
CCCCN(C)CCCCCOC1C(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C1)cc(O)cc3Br
Oc1cc(C1)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOC4ccccn4)c(OCF)ccc23)c(Br)c1

Oc1cc(Cl)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N4CCNCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Br)c1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](CCSC)C(=O)O)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Br
NC(=O)CC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Br)C(=O)O
CN1CCN(CC1)C(=O)CCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)cc(O)cc4Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](C)C(=O)O)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Br
CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Br
OC(=O)CNC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCC(=O)O)C(=O)O)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Br
CN(C)CCN(C)C(=O)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Br
CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(O)cc3Br
OC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)CCCCCOc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)cc(O)cc4Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN(C)C)Nc3c(Cl)cc(cc3Cl)C(=O)O
OC(=O)c1cc(Cl)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOc4cccn4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Cl)c1
COCCOCCOCCOCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(cc3Cl)C(=O)O
NC(=N)NCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(cc3Cl)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCCC(F)C3)Nc4c(Cl)cc(cc4Cl)C(=O)O
OC(=O)c1cc(Cl)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCC(F)(F)C4)c(OC(F)F)ccc23)c(Cl)c1
CNCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(cc3Cl)C(=O)O
CCN(C)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(cc3Cl)C(=O)O
COCCOCCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(cc3Cl)C(=O)O

COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N3CCC[C@H]3C(=O)O)Nc4c(Cl)cc(cc4Cl)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)NCC(=O)O)Nc3c(Cl)cc(cc3Cl)C(=O)O
OC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)CCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)cc(cc4Cl)C(=O)O
CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(cc3Cl)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CC(C)C)C(=O)O)Nc3c(Cl)cc(cc3Cl)C(=O)O
C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(cc3Cl)C(=O)O)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCNC(=N)N)Nc3c(Cl)cc(cc3Br)C(=O)O
OC(=O)c1cc(Cl)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCC(F)(F)C4)c(OC(F)F)ccc23)c(Br)c1
CN(C)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(cc3Br)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCOCC3)Nc4c(Cl)cc(cc4Br)C(=O)O
OC(=O)c1cc(Cl)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4ncnn4)c(OCF)ccc23)c(Br)c1
COCCOCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(cc3Br)C(=O)O
NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(cc3Br)C(=O)O
CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(cc3Br)C(=O)O
CN1CCN(CC1)C(=O)COc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)cc(cc4Br)C(=O)O
C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(cc3Br)C(=O)O
CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cc(cc3Br)C(=O)O
OC(=O)[C@@H]1CCCN1C(=O)CCCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)cc(cc4Br)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCNC(=N)N)C(=O)O)Nc3c(Cl)cc(cc3Br)C(=O)O
CCCN(C)CCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cccc3Br
FC(F)(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCn3cncn3)Nc4c(Br)cccc4Br

COCCOCCOCCOCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cccc3Br
 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCOCC3)Nc4c(Br)cccc4Br
 COCCOCCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cccc3Br
 CCN(CC)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cccc3Br
 FC(F)(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCOCC3)Nc4c(Br)cccc4Br
 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3cccn3)Nc4c(Br)cccc4Br
 CN1CCN(CC1)C(=O)COc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cccc4B
 r
 C[C@H](NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cccc3Br)C(=O)
)O
 C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cccc
 3Br
 C[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cccc3Br
)C(=O)O
 OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2cccc12)NC(=O)CCCOc3c(OC(F)(F)F)ccc4C(=CC(=O)Nc34)Nc5c(Br)cccc5Br
 C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)ccc
 c3Br
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CC(C)C)C(=O)O)Nc3c(Br
)cccc3Br
 CN(C)CCN(C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br
)cccc3Br
 CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c
 (Br)cccc3Br
 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(Br)cccc4Br
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(
 Br)cccc3Br
 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCCC(F)(F)C3)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br
 FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCC(F)(F)CC3)Nc4c(Br)cc(F)cc
 4Br
 COCCN(C)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(F)cc3Br
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCOCC3)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br
 Fc1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4cccc4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(B
 r)c1
 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3cnnn3)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br
 CNCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(F)cc3Br
 FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3ccnn3)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br

NCCCC[C@H](NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(F)cc3Br)C(=O)O

OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)COc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br

COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)NCCN(C)C)Nc3c(Br)cc(F)cc3Br
CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(F)cc3Br

OC(=O)[C@H](Cc1cccc1)NC(=O)CCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br

NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(F)cc3Br
CN(C)CCNC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(F)cc3Br

COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N3CCN(C)CC3)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br

OC(=O)CNC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(F)cc3Br

COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br
C[C@H](O)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(F)cc3Br)C(=O)O

OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)CCCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cc(F)cc4Br

CCNCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br
Oc1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Br)c1

COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)CC3)Nc4c(Br)cc(O)cc4Br
CCCNCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br
Oc1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Br)c1

COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)(F)C3)Nc4c(Br)cc(O)cc4Br
Oc1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOc4ccccc4)c(OCF)ccc23)c(Br)c1
CN(C)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br
Oc1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCOCC4)c(OCF)ccc23)c(Br)c1
Oc1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4cccc4)c(OC(F)(F)F)ccc23)c(Br)c1

COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N(C)CCCN(C)C)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br
CN1CCN(CC1)C(=O)COc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cc(O)cc4Br

NCCCC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br)C(=O)O
OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)COc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cc(O)cc4Br
OC(=O)CNC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br
CSCC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br)C(=O)O
NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br
CN(C)CCNC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br
C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(O)cc3Br)C(=O)O
OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)CCCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cc(O)cc4Br
CNCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
CCN(C)CCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
OC(=O)c1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCC(F)C4)c(OC(F)(F)F)cc23)c(Br)c1
OC(=O)c1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC(F)(F)C4)c(OCF)ccc23)c(Br)c1
OC(=O)c1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4cnnn4)c(OC(F)F)ccc23)c(Br)c1
COCCOCCOCCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
CNCCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
COCCN(C)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCCC(F)(F)C3)Nc4c(Br)cc(cc4Br)C(=O)O
OCCOCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
CN(C)CCNC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O

OC(=O)c1cc(Br)c(NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N4CCNCC4)c(OC(F)F)ccc23)c(Br)c1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
CN(C)CCNC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
C[C@H](NC(=O)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCN)C(=O)O)Nc3c(Br)cc(cc3Br)C(=O)O
CCN(CC)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C
CCCN(C)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCCC(F)(F)C3)Nc4c(C)cncc4C
Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4nccn4)c(OC(F)F)ccc23
Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCn4cnccn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
CNCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C
COCCN(C)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)CC3)Nc4c(C)cncc4C
Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4nccn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOc4cccncc4)c(OC(F)F)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN(C)C)Nc3c(C)cncc3C
CCNCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C
CCN(C)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C
CCCN(C)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C
C[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C)C(=O)O
Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N4CCC[C@H]4C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](Cc3ccccc3)C(=O)O)Nc4c(C)cncc4C
C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C)C(=O)O
Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OC(F)F)ccc23

CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3
 c(C)cncc3C
 CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N3CCN(C)CC3)Nc4c(C)cncc4C
 Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N)c(OC(F)F)ccc23
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(C)cncc4C
 Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OCF)
 ccc23
 C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc
 3c(C)cncc3C)C(=O)O
 Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N4CCNCC4)c(OCF)ccc23
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)NCC(=O)O)Nc3c(C)cncc3C
 Cc1cncc(C)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N4CCC[C@H]4C(=O)O)c(OC(
 F)F)ccc23
 CSCC[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)
 cncc3C)C(=O)O
 Cc1cncc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC4)c(OC(F)F)ccc23
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCC(F)(F)CC3)Nc4c(C)cncc4F
 COCCOCCOCCOCCCCOc1c2NC(=O)C=C(Nc3c(C)cncc3F)c2ccc1OCF
 COCCOCCOCCOCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3F
 CN(C)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3F
 Cc1cncc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCC(F)(F)CC4)c(OCF)ccc23
 Cc1cncc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4cccn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCOCCO)Nc3c(C)cncc3F
 CNCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3F
 CCN(CC)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3F
 Cc1cncc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23
 COCCOCCOCCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3F
 Cc1cncc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OCF)ccc23
 CN1CCN(CC1)C(=O)COc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C)cncc4F
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](C(C)C)C(=O)O)Nc3c(C)cncc
 3F
 Cc1cncc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](Cc4c[nH]c5ccccc45)C
 (=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
 Cc1cncc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)NCC[N+](C)(C)C)c(OC(F)F)c
 cc23
 CN1CCN(CC1)C(=O)CCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C)cncc4F

CN1CCN(CC1)C(=O)CCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C)cncc4F

COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](C)C(=O)O)Nc3c(C)cncc3F

CN(C)CCN(C)C(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3F

CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3F

CN1CCN(CC1)C(=O)CCCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(C)cncc4F

CSCC[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3F)C(=O)O

COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(C)cncc3F

CN(C)CCN(C)C(=O)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3F

Cc1cncc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OCF)ccc23

Cc1cncc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23

COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CCCCN)C(=O)O)Nc3c(C)cncc3F

Cc1cncc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCOCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23

Cc1cncc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCC(F)CC4)c(OC(F)F)ccc23

COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)(F)C3)Nc4c(C)cncc4C1

Cc1cncc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOc4ccncc4)c(OCF)ccc23

CCN(CC)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C1

Cc1cncc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4ccncc4)c(OC(F)F)ccc23

COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3ccnn3)Nc4c(C)cncc4C1

Cc1cncc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOc4ccncc4)c(OCF)ccc23

CNCCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3C1

Cc1cncc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC(F)(F)C4)c(OC(F)(F)F)ccc23

Cc1cncc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOc4ccncc4)c(OC(F)F)ccc23

Cc1cncc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOCCO)c(OCF)ccc23

COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)OCCN(C)C)Nc3c(C)cncc3C1

Cc1cncc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OC(F)F)ccc23

Cc1cncc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)c(OC(F)(F)F)ccc23
C[C@H](O)[C@H](NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Cl)C(=O)O
CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cnc3Cl
CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@H](C(C)C)C(=O)O)Nc3c(C)cncc3Cl
Cc1cncc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@H](CCC(=O)N)C(=O)O)c(OCF)ccc23
CN(C)CCNC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)NCC[N+](C)(C)C)Nc3c(C)cncc3Cl
Cc1cncc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@H](CCCNC(=N)N)C(=O)O)c(OCF)ccc23
Cc1cncc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@H](CC(=O)O)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
CN(C)CCOC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Cl
Cc1cncc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)NCC(=O)O)c(OCF)ccc23
C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Cl)C(=O)O
Cc1cncc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@H](Cc4c[nH]c5cccc45)C(=O)O)c(OCF)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@H](Cc3cnc[nH]3)C(=O)O)Nc4c(C)cncc4Cl
Cc1cncc(C1)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N[C@H](Cc4cnc[nH]4)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC(F)C4)c(OC(F)(F)F)ccc23
Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC(F)(F)C4)c(OC(F)F)ccc23
Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCC(F)(F)C4)c(OCF)ccc23
Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCOc4ccncc4)c(OCF)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCOCCO)Nc3c(C)cncc3Br

CN(C)CCCCCOC1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br
 CCN(CC)CCCCCOC1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br
 CCCCCN(C)CCCCCOC1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br
 Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCOCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23
 COCCOCCOCCOCCCCCOC1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br
 Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCC(F)CC4)c(OCF)ccc23
 Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC(F)(F)C4)c(OC(F)F)ccc23
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3ccnn3)Nc4c(C)cncc4Br
 Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOC4ccncc4)c(OC(F)F)ccc23
 COCCOCCOCCCCCOC1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br
 CN(C)CCOC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N(C)CC[N+](C)(C)C)Nc3c(C)cncc3Br
 Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](Cc4c[nH]c5ccccc45)C(=O)O)c(OC(F)(F)F)ccc23
 Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCC(=O)N[C@@H](CC(=O)O)C(=O)O)c(OC(F)F)ccc23
 CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)CCCCOC1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br)C(=O)O
 CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)CCCCOC1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br)C(=O)O
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N3CCC[C@H]3C(=O)O)Nc4c(C)cncc4Br
 Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCC(=O)N[C@@H](CCNC(=N)N)C(=O)O)c(OCF)ccc23
 CC(C)[C@H](NC(=O)CCCCOC1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br)C(=O)O
 C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCCOC1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br)C(=O)O
 C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCCOC1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br)C(=O)O
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](Cc3cnc[nH]3)C(=O)O)Nc4c(C)cncc4Br
 CN(C)CCNC(=O)CCCCCOC1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br
 CN(CCC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCCCOC1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C)cncc3Br

Cc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCC(=O)N4CCNCC4)c(OCF)ccc23
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N3CCC[C@H]3C(=O)O)Nc4c(C)cnc
 c4Br
 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCCCC3)Nc4c(F)cncc4F
 FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCCC(F)C3)Nc4c(F)cncc4F
 FC1CCN(CCCCOC2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cncc4F)C1
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCn3nccn3)Nc4c(F)cncc4F
 CCCNCCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F
 CCN(C)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F
 COCCN(C)CCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F
 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3cnnc3)Nc4c(F)cncc4F
 COCCN(C)CCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F
 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)CC3)Nc4c(F)cncc4F
 Fc1cncc(F)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCn4ncnn4)c(OC(F)(F)F)ccc23
 FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOc3ccccc3)Nc4c(F)cncc4F
 COCCOCCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F
 C[N+](C)(C)CCNC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N(C)CCC[N+](C)(C)C)Nc3c(F)cncc3F
 CC(C)C[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cn
 cc3F)C(=O)O
 OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2cccc12)NC(=O)COc3c(OCF)ccc4C(=CC(=O)Nc
 34)Nc5c(F)cncc5F
 OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)COc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc
 23)Nc4c(F)cncc4F
 NC(=O)CC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cnc
 c3F)C(=O)O
 CC(C)[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc
 3F)C(=O)O
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N3CCC[C@H]3C(=O)O)Nc4c(F)cncc4
 F
 OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2cccc12)NC(=O)CCCOc3c(OCF)ccc4C(=CC(=O)
 Nc34)Nc5c(F)cncc5F
 OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)CCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)
 Nc23)Nc4c(F)cncc4F
 NC(=O)CC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc
 3F)C(=O)O
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)NCCN(C)C)Nc3c(F)cncc3F

CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F)C(=O)O

CSCC[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F)C(=O)O

CSCC[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F)C(=O)O

NC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F

CN(C)CCN(C)C(=O)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F

COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N(C)CCCN(C)C)Nc3c(F)cncc3F

NCCCC[C@H](NC(=O)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3F)C(=O)O

CCCCN(C)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Cl

CCCCCN(C)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Cl

FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCn3cnnn3)Nc4c(F)cncc4Cl

COCCOCCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Cl

OCCOCCOCCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Cl

COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN(C)C)Nc3c(F)cncc3Cl

CN(C)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Cl

CCN(C)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Cl

CCN(C)CCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Cl

NC(=N)NCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Cl

COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3cccc3)Nc4c(F)cncc4Cl

Fc1cncc(Cl)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCOc4cccn4)c(OC(F)(F)F)ccc23

COCCOCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Cl

C[C@H](NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Cl)C(=O)O

COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](CC(C)C)C(=O)O)Nc3c(F)cncc3Cl

NCCCC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Cl)C(=O)O

NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Cl)C(=O)O

NC(=N)NCCC[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Cl)C(=O)O

CN(C)CCN(C)C(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Cl

COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](C)C(=O)O)Nc3c(F)cncc3C1
OC(=O)[C@@H]1CCCN1C(=O)CCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cncc4C1
NC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3C1)C(=O)O
OC(=O)[C@@H]1CCCN1C(=O)CCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cncc4C1
OC(=O)[C@H](Cc1cccc1)NC(=O)CCCOc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cncc4C1
OC(=O)[C@H](Cc1cnc[nH]1)NC(=O)CCCOc2c(OCF)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cncc4C1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(F)cncc3C1
NC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3C1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](CC(C)C)C(=O)O)Nc3c(F)cncc3C1
OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2cccc12)NC(=O)CCCCOc3c(OC(F)(F)F)ccc4C(=CC(=O)Nc34)Nc5c(F)cncc5C1
OC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3C1)C(=O)O
Fc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3nccn3)Nc4c(F)cncc4Br
COCCOCCOCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br
OCCOCCOCCOCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN(C)C)Nc3c(F)cncc3Br
Fc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCN4CCCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23
FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)(F)C3)Nc4c(F)cncc4Br
FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOc3ccncc3)Nc4c(F)cncc4Br
OCCOCCOCCCOCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br
NCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCNC(=N)N)Nc3c(F)cncc3Br
Fc1cncc(Br)c1NC2=CC(=O)Nc3c(OCCCCCN4CCCC4)c(OC(F)(F)F)ccc23
FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOc3ccncc3)Nc4c(F)cncc4Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)NCC[N+](C)(C)C)Nc3c(F)cncc3Br
CC(C)C[C@H](NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br)C(=O)O

CC[C@H](C)[C@H](NC(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br)C(=O)O
OC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)COc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(F)cncc4Br
NCCCC[C@H](NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br)C(=O)O
CN(CC[N+](C)(C)C)C(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br
CC(C)[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CCCNC(=N)N)C(=O)O)Nc3c(F)cncc3Br
NC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N(C)CCC[N+](C)(C)C)Nc3c(F)cncc3Br
C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br)C(=O)O
C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br)C(=O)O
CC(C)C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br)C(=O)O
C[N+](C)(C)CCOC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br
CN(C)CCNC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)NCC[N+](C)(C)C)Nc3c(F)cncc3Br
C[N+](C)(C)CCNC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(F)cncc3Br
CN(C)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCOCCO)Nc3c(Cl)cncc3Cl
OCCOCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Cl
OCCOCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN)Nc3c(Cl)cncc3Cl
FC(F)(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCCC(F)(F)C3)Nc4c(Cl)cncc4Cl

FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)C3)Nc4c(Cl)cncc4Cl
FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3nccn3)Nc4c(Cl)cncc4Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3cnnc3)Nc4c(Cl)cncc4Cl
FC1CCN(CCCCCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)cncc4Cl)CC1
FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCC(F)(F)CC3)Nc4c(Cl)cncc4Cl
OCCOCCOCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCOCCOCCOCCO)Nc3c(Cl)cncc3Cl
CN(C)CCOC(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Cl
C[N+](C)(C)CCNC(=O)COc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Cl
FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N3CCNCC3)Nc4c(Cl)cncc4Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](Cc3c[nH]c4cccc34)C(=O)O)Nc5c(Cl)cncc5Cl
OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2cccc12)NC(=O)COc3c(OC(F)F)ccc4C(=CC(=O)Nc34)Nc5c(Cl)cncc5Cl
OC(=O)[C@H](Cc1c[nH]c2cccc12)NC(=O)CCCOc3c(OCF)ccc4C(=CC(=O)Nc34)Nc5c(Cl)cncc5Cl
OC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Cl)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H]([C@@H](C)O)C(=O)O)Nc3c(Cl)cncc3Cl
OC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Cl)C(=O)O
OC(=O)CNC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Cl
NCCCC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Cl)C(=O)O
OC(=O)CC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Cl)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@@H](CCC(=O)N)C(=O)O)Nc3c(Cl)cncc3Cl
NC(=O)CCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Cl
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)OCCN(C)C)Nc3c(Cl)cncc3Cl

C[C@H](O)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Cl)C(=O)O
NC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Cl)C(=O)O
CCCCN(C)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Br
FC1CCN(CCCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)cncc4Br)C1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCn3cccc3)Nc4c(Cl)cncc4Br
FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCn3ccnc3)Nc4c(Cl)cncc4Br
FC1CCN(CCCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)cncc4Br)C1
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCn3cnnc3)Nc4c(Cl)cncc4Br
FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCn3ncnn3)Nc4c(Cl)cncc4Br
COCCOCCOCCCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Br
NCCCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Br
COCCN(C)CCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Br
FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCN3CCCCC3)Nc4c(Cl)cncc4Br
COCCOCCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Br
NC(=O)COc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)Nc3c(Cl)cncc3Br
CC(C)[C@H](NC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Br)C(=O)O
OC(=O)[C@H](Cc1ccc(O)cc1)NC(=O)COc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)cncc4Br
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)N[C@H](C)C(=O)O)Nc3c(Cl)cncc3Br
OC(=O)[C@H](Cc1ccc(O)cc1)NC(=O)CCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Cl)cncc4Br
OC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Br)C(=O)O
OC(=O)CC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Br)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)OCC[N+](C)(C)C)Nc3c(Cl)cncc3Br
CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3Br

CSCC[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cnc
 c3Br)C(=O)O
 OC[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cn
 cc3Br)C(=O)O
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc3ccc(O)cc3)C(=O)O)
 Nc4c(Cl)cncc4Br
 CSCC[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Cl)cncc3
 Br)C(=O)O
 OC(=O)C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c
 (Cl)cncc3Br)C(=O)O
 NC(=O)CC[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(C
 l)cncc3Br)C(=O)O
 NC(=N)NCCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br
 FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCN3CCC(F)CC3)Nc4c(Br)cncc4Br
 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCn3ccnn3)Nc4c(Br)cncc4Br
 COCCOCCOCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br
 CCCNCCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br
 CCCC(C)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br
 FC1CCN(CCCCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cncc4Br)
 C1
 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3ccnn3)Nc4c(Br)cncc4Br
 CCCC(C)CCCCCOc1c(OC)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br
 FC(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3CCCC3)Nc4c(Br)cncc4Br
 FC(F)(F)Oc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3cccc3)Nc4c(Br)cncc4Br
 FCOc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCCn3ncnn3)Nc4c(Br)cncc4Br
 OC(=O)CNC(=O)COc1c(OCF)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCC(=O)N[C@@H](C)C(=O)O)Nc3c(Br)cncc3Br
 OC(=O)[C@H](Cc1cccc1)NC(=O)COc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23
)Nc4c(Br)cncc4Br
 OC(=O)[C@H](Cc1ccc(O)cc1)NC(=O)COc2c(OC(F)F)ccc3C(=CC(=O)Nc23
)Nc4c(Br)cncc4Br
 COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCC(=O)NCCN(C)C)Nc3c(Br)cncc3Br
 CN(C)CCCN(C)C(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cnc
 c3Br
 OC(=O)[C@H](Cc1ccc(O)cc1)NC(=O)CCCOc2c(OC(F)(F)F)ccc3C(=CC(=O)
)Nc23)Nc4c(Br)cncc4Br

OC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br)C(=O)O
OC[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cnc3Br)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N(C)CC[N+](C)(C)C)Nc3c(Br)cnc3Br
CC(C)C[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br)C(=O)O
OC(=O)[C@@H]1CCCN1C(=O)CCCOc2c(OC(F)ccc3C(=CC(=O)Nc23)Nc4c(Br)cncc4Br
C[C@@H](O)[C@H](NC(=O)CCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br)C(=O)O
CN(C)CCN(C)C(=O)CCCCOc1c(OC(F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br
C[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br)C(=O)O
CC(C)[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br)C(=O)O
COc1ccc2C(=CC(=O)Nc2c1OCCCCC(=O)N[C@@H](Cc3ccccc3)C(=O)O)Nc4c(Br)cncc4Br
NC(=O)CC[C@H](NC(=O)CCCCOc1c(OC(F)(F)F)ccc2C(=CC(=O)Nc12)Nc3c(Br)cncc3Br)C(=O)O

La actividad de los compuestos de los Ejemplos 1-14 como inhibidores de PDE4 se ilustra en el siguiente ensayo. Se predice que otros compuestos listados anteriormente, que todavía no se han preparado y/o analizado, también tienen actividad en este ensayo.

Protocolo de ensayo de actividad biológica de nuevas PDE/AK

Las fosfodiesterasas regulan la actividad del segundo mensajero monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) por la hidrólisis de AMPC a monofosfato de adenosina (AMP). Nosotros desarrollamos un nuevo ensayo bioluminiscente de alto rendimiento de PDE/AK acoplado para medir la actividad de fosfodiesterasas. En el ensayo de PDE/AK, el AMP producido a

partir de la hidrólisis del AMPc por la fosfodiesterasa se convierte a difosfato de adenosina (ADP) por la actividad de fosfotransferasa de la adenilato quinasa (también conocida como ADK o mioquinasa). La adenilato quinasa catalizará la conversión de 1 mol de AMP 1 mol de ATP en 2 moles de ADP. En consecuencia la conversión de AMP a ADP producirá la subsiguiente pérdida de ATP. La disminución de la concentración de ATP se puede controlar como la emisión de luz usando luciferasa en una reacción que requiere ATP para producir luz. El ensayo de PDE/AK usa luciferasa que cataliza la producción de luz del ATP presente en la mezcla de reacción. La cantidad de luz emitida es inversamente proporcional al nivel de AMP presente en la reacción. Los compuestos de ensayo que se incuban con los inhibidores de fosfodiesterasas y fosfodiesterasa disminuyen la tasa de hidrólisis de AMPc y reducen la posterior producción de AMP. En consecuencia, los inhibidores de fosfodiesterasa reducirán la conversión de ATP a ADP y producen la mayor emisión de luz.

Los compuestos se pueden analizar para determinar la potencia funcional en ensayos bioquímicos *in vitro* para determinar su capacidad de inhibir la actividad de las enzimas fosfodiesterasa (PDE). Se utilizó un nuevo ensayo acoplado PDE/AK para medir la actividad inhibidora de los mpuestos sobre las isoformas de PDE. El dominio catalítico de PDE4B se fusionó en una marca de afinidad de seis histidinas del extremo amino terminal y se purificaron. La enzima de PDE4B se incubó con los compuestos durante 10 minutos. Luego se agregaron sustrato de AMP cíclico, ATP y adenilato quinasa a la mezcla de enzima PDE y se incubaron durante 45 minutos a temperatura ambiente. En un ensayo de detección de ATP comercial, luego se agregó reactivo de detección de ATP de Perkin Elmer easilite para medir la cantidad relativa de ATP presente en la reacción. Después de 10 minutos de incubación, la señal luminiscente se cuantificó con Perkin Elmer Viewlux o Molecular Devices Acquest o Analyst. Roflumilast y Rolipram son los controles positivos usados en el ensayo.

El ensayo de PDE/AK se puede realizar con cualquier fosfodiesterasa dependiente de AMPc en placas de 96, 384, o 1536 pocillos. A diferencia de otros ensayos de actividad de fosfodiesterasa, el ensayo de PDE/AK no requiere sustratos radiactivos, sustratos modificados, microesferas o anticuerpos, cada uno de los cuales tiene desventajas. En forma específica, el uso de sustratos radiactivos en un ensayo de actividad de fosfodiesterasa requiere protocolos especiales para la manipulación y desecho de residuos, y redujo el rendimiento. Los sustratos modificados añaden la complejidad adicional de alterar potencialmente la unión al sitio catalítico de la fosfodiesterasa. Los sustratos modificados con fluorescencia pueden causar artefactos que pueden interferir en la interpretación de los resultados del ensayo. El uso de microesferas que unen selectivamente al AMPc o AMP puede producir una complejidad adicional en la manipulación de los reactivos. El uso de anticuerpos que se unen selectivamente a AMPc o AMP puede ser extremadamente costoso con una relación señal a ruido relativamente pequeña. En consecuencia, el nuevo ensayo PDE/AK representa una alternativa simple y rentable a los métodos conocidos.

Adicionalmente, el mecanismo del ensayo de PDE/AK ofrece ventajas que lo hacen de utilidad para la comparación con otros ensayos de actividad de fosfodiesterasa. En ensayos convencionales en los que la concentración de AMPc es inversamente proporcional a la emisión de bioluminiscencia (tal como Cambrex Biosciences's PDELight), la fosfodiesterasa cataliza la hidrólisis de AMPc a AMP que posteriormente se convierte a ATP, es consumido por una enzima luciferasa y produce una emisión de bioluminiscencia aumentada. Un inhibidor de fosfodiesterasa previene la hidrólisis de AMPc a AMP y en consecuencia produce una reducción de la emisión de bioluminiscencia. Sin embargo, los compuestos que exhiben actividad de inhibición de luciferasa deberían clasificarse como falso positivos para la inhibición de PDE en el ensayo convencional. En contraste, el nuevo ensayo de PDK/AK no debería clasificarse como falso positivo para la inhibición

de PDE porque la inhibición de la actividad de PDE debería producir aumento de bioluminiscencia. Sin embargo, los compuestos que son capaces de inhibir PDE y luciferasa serían falsos negativos. Los compuestos que inhiben adenilato quinasa deberían clasificarse como falsos positivos en el nuevo ensayo de PDE/AK. El uso de ambos tipos de ensayo y la comparación de los datos de ambos, debería producir un conjunto de datos más rico y más confiable.

Conforme a ello, en la presente se contempla un método para la detección y cuantificación de la inhibición de PDE que usa adenilato quinasa acoplada a un ensayo de reducción de ATP.

En ciertas realizaciones, dicho método comprende los pasos de:

1. Una primera incubación, de PDE, o una forma aislada de esta con un compuesto para analizar;
2. Adición de sustratos de ATP, AMPc, y AK;
3. Una segunda incubación de dicha PDE;
4. Acoplamiento a un medio para la lectura de la reducción de ATP y
5. Lectura.

En realizaciones adicionales, dicha primera incubación es durante entre aproximadamente 5 y aproximadamente 15 minutos; en aún otras realizaciones, dicha primera incubación es durante aproximadamente 10 minutos.

En realizaciones adicionales, dicha segunda incubación es durante un tiempo mayor de aproximadamente 30 minutos; en aún otras realizaciones, dicha extensión de tiempo suficiente es de entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente una hora; en aún otras realizaciones, una extensión de tiempo suficiente es aproximadamente 45 minutos.

En realizaciones adicionales, dicho medio de lectura es un ensayo de luciferasa. En aún otras realizaciones, dicho ensayo de luciferasa es un ensayo de Perkin Elmer easilite.

En realizaciones adicionales, dicha lectura se realiza en una máquina para detectar una señal luminiscente. En aún otras realizaciones, dicha máquina se selecciona del grupo

que consiste en un Perkin Elmer Viewlux, un Molecular Devices Acquest, y un Molecular Devices Analyst.

Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Actividad biológica

Ejemplo No.	IC ₅₀
	+ indica $\leq 1 \mu\text{M}$
	- indica $> 1 \mu\text{M}$
1	+
2	+
3	+
4	+
5	+
6	+
7	+
8	+
9	+
10	+
11	+
12	+
13	+
14	+

Ensayo in vivo

Ojo seco inducido por la inflamación de glándula lacrimal en conejos

Una descripción más detallada del ensayo usado en la presente se puede hallar en Naglehout, TJ et al. 2005, "Preservation of Tear Film Integrity and Inhibition of Corneal Injury by Dexametasone in a Rabbit Model of Lacrimal Gland Inflammation-Induced Dry Eye" *J. Ocular Pharm.Ther.*, 21:2. 139-148, cuya descripción se incorpora en la presente como referencia como se escribe en la presente en su totalidad.

Iniciación del ojo seco y tratamiento

Se aleatorizaron conejos (n=4/grupo) en grupos de tratamiento y se dosificaron tópicamente BID con vehículo maxidex o fármaco de ensayo comenzando un día antes de la iniciación del ojo seco. Cada conejo recibió inyecciones en las glándulas lacrimales bilaterales de solución salina o ConA (300 µg/30 µl) y la dosificación ocular tópica continuó BID a lo largo del estudio.

Tinción de la córnea

La desecación se inició 1-2 después de la inyección en la glándula lacrimal por la colocación de los conejos conscientes en la cámara ambiental (10-15% de humedad/ 72°F). Después de 72 horas consecutivas de exposición a este ambiente seco, los animales se anestesiaron y se colocaron suturas en cada párpado superior e inferior y se elevaron para formar una copa corneana/ conjuntival. Se agregó colorante de azul de metileno (1 ml, 1% en dH₂O) a la copa durante tres minutos y el exceso se eliminó por la lavado con 200 ml de BSS®. Lugo se tiñó el ojo contralateral usando el mismo procedimiento. Los conejos se sacrificaron inmediatamente después del procedimiento de la tinción y se extrajeron los ojos. Se aislaron las córneas con un trépano y el recorte de 9,5-mm de la córnea se colocó en 2 ml de acetona/sulfato de sodio saturado (7:3, vol. / vol.). Se determinó la absorbancia del colorante extraído a 660 nm.

Tiempo de ruptura del lagrimal (TBUT)

Se cuantificó TBUT en un grupo separado de animales tratados. El TBUT se determinó por la instilación de 5 µL de fluoresceína de sodio en el fondo de ojo y se cegaron manualmente los párpados para distribuir la fluoresceína dentro de la película lagrimal. Bajo observación de la lámpara de hendidura, se mantuvo el ojo abierto y se registró el tiempo en que uno o más manchas o tiras negras aparecieron en la película lagrimal precorneana. Los conejos se sacrificaron 3 días después de la inyección de ConA.

Los datos registrados como NT se refiere a que el ejemplo no ha sido analizado.

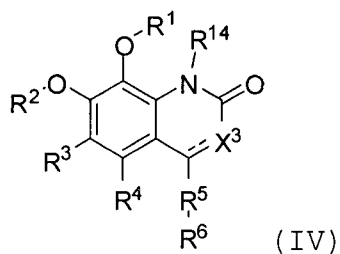
Tabla 2. Actividad in vivo

Ejemplo No.	Actividad en por ciento de concentración analizada						
	1×10^{-6}	1×10^{-5}	1×10^{-4}	1×10^{-3}	1×10^{-2}	1×10^{-1}	1
1	NT	NT	NT	NT	Inactiva	Inactiva	Inactiva
5	Inactiva	NT	Inactiva	NT	Inactiva	NT	NT
8	Inactiva	NT	Inactiva	NT	Inactiva	NT	NT

A partir de la siguiente descripción, los expertos en el arte pueden establecer fácilmente las características esenciales de esta invención, y sin apartarse de su espíritu y alcance pueden realizar varios cambios y modificaciones de la invención para adaptarla a varios usos y condiciones.

REIVINDICACIONES

1. Un método de inhibición de PDE4 que comprende poner en contacto PDE4 con un compuesto de Fórmula estructural IV



o una de sus sales, ésteres o profármacos, en donde:

X^3 is $(CR^{18} R^{19})$;

R^1 y R^2 se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en $-(CH_2)_s G^1 G^2 G^3$, acilo, acilalquilo, carboxialquilo, cianoalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amidoalquilo, amino, alquilo, alquilalcoxi, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, carboxilo, carboxialquilo, éter, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, aralquilo, arilo, guanidina, heteroarilo, heteroaralquilo, hidrógeno y hidroxialquilo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

s es 1-8;

G^1 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi, amino, amido, carbonilo, hidroxilo, éter, un aminoácido, y nulo;

G^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amino, arilo, halo, haloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, carboxilalquilamino, guanidina, un aminoácido, y nulo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

G^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amino, hidroxilo, éter, carboxilo, ácido hidroxámico, un aminoácido, fosfonato, fosfoamida, y nulo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R^3 y R^4 se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi y alquilo inferior;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en $-(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n-$ y $-(CR^{12}R^{13})_p-$;

W se selecciona del grupo que consiste en O, $N(R^7)$, $C(O)N(R^7)$, y SO_q ;

m, n, y q son de modo independiente 0, 1 o 2;

p es 1 o 2;

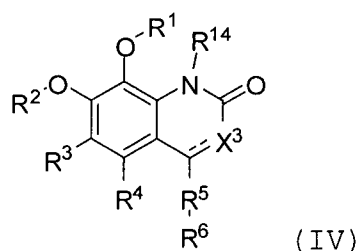
R^6 se selecciona del grupo que consiste en carboxilo, alquilcarboxi, amido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo, heteroalquilo, acilo, y ácido hidroxámico, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior opcionalmente sustituido;

R^{14} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, hidroxialquilo, aminoalquilo, y haloalquilo; y

R^{18} y R^{19} se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, amino, aminoalquilo, aminoalcoxi y un enlace.

2. Un método de tratamiento de una enfermedad mediada por PDE4 que comprende la administración a un paciente que lo necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula IV



o una de sus sales, ésteres o profármacos, en donde:

X^3 es $(CR^{18}R^{19})$;

R^1 y R^2 se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, acilo, acilalquilo, carboxialquilo, cianoalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amidoalquilo, amino, alquilo, alquilalcoxi, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, carboxilo, carboxialquilo, éter, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, aralquilo, arilo, guanidina, heteroarilo, heteroaralquilo, hidrógeno y hidroxialquilo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

s es 1-8;

G^1 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi, amino, amido, carbonilo, hidroxilo, éter, un aminoácido, y nulo;

G^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amino, arilo, halo, haloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, carboxilalquilamino, guanidina, un aminoácido, y nulo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

G^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amino, hidroxilo, éter, carboxilo, ácido hidroxámico, un aminoácido, fosfonato, fosfoamida, y nulo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R^3 y R^4 se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi y alquilo inferior;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en $-(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n-$ y $-(CR^{12}R^{13})_p-$;

W se selecciona del grupo que consiste en O, $N(R^7)$, $C(O)N(R^7)$, y SO_q ;

m, n, y q son de modo independiente 0, 1 o 2;

p es 1 o 2;

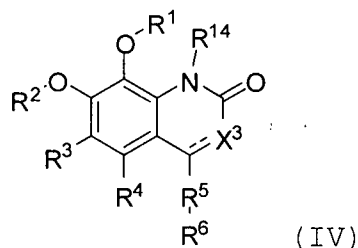
R^6 se selecciona del grupo que consiste en carboxilo, alquilcarboxi, amido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo, heteroalquilo, acilo, y ácido hidroxámico, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior opcionalmente sustituido;

R^{14} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, hidroxialquilo, aminoalquilo, y haloalquilo; y

R^{18} y R^{19} se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, amino, aminoalquilo, aminoalcoxi y un enlace.

3. El método mencionado en la reivindicación 2 en donde dicha enfermedad mediada por PDE4 es una enfermedad oftálmica.
4. El método mencionado en la reivindicación 3 en donde dicha enfermedad oftálmica se selecciona del grupo que consiste en ojo seco, glaucoma, neovascularización corneana, neuritis óptica, síndrome de Sjogren, degeneración ganglionar retiniana, isquemia ocular, retinitis, retinopatía, uveítis, fotofobia ocular, e inflamación y dolor asociado con lesión aguda en cada tejido ocular.
5. El método mencionado en la reivindicación 2, en donde dicho PDE4 es el subtipo PDE4B.
6. Un método de tratamiento de una enfermedad mediada por PDE4 que comprende la administración de:
 - a. una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula estructural IV



o una de sus sales, ésteres o profármacos, en donde:

X^3 es $(CR^{18} R^{19})$;

R^1 y R^2 se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, acilo, acilalquilo, carboxialquilo, cianoalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amidoalquilo, amino, alquilo, alquilalcoxi, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, carboxilo, carboxialquilo, éter, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, aralquilo, arilo, guanidina, heteroarilo, heteroaralquilo, hidrógeno y hidroxialquilo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; s es 1-8;

G^1 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi, amino, amido, carbonilo, hidroxilo, éter, un aminoácido, y nulo;

G^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amino, arilo, halo, haloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, carboxilalquilamino, guanidina, un aminoácido, y nulo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

G^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amino, hidroxilo, éter, carboxilo, ácido hidroxámico, un aminoácido, fosfonato, fosfoamida, y nulo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R^3 y R^4 se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi y alquilo inferior;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en $-(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n-$ y $-(CR^{12}R^{13})_p-$;

W se selecciona del grupo que consiste en O , $N(R^7)$, $C(O)N(R^7)$, y SO_q ;

m , n , y q son de modo independiente 0, 1 o 2;

p es 1 o 2;

R^6 se selecciona del grupo que consiste en carboxilo, alquilcarboxi, amido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo, heteroalquilo, acilo, y ácido hidroxámico, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

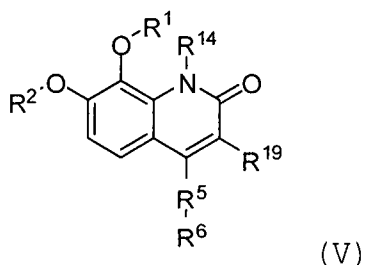
R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior opcionalmente sustituido;

R^{14} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, hidroxialquilo, aminoalquilo, y haloalquilo; y

R^{18} y R^{19} se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, amino, aminoalquilo, aminoalcoxi y un enlace; y

b. otro agente terapéutico.

7. Un compuesto de Fórmula estructural V



o una de sus sales, ésteres o profármacos, en donde:

R^1 y R^2 se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en $-(CH_2)_s G^1 G^2 G^3$, acilo, acilalquilo, carboxialquilo, cianoalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amidoalquilo, amino, alquilo, alquilalcoxi, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, carboxilo, carboxialquilo, éter, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, aralquilo, arilo, guanidina, heteroarilo, heteroaralquilo, e hidroxialquilo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

s es 1-8;

G^1 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi, amino, amido, carbonilo, hidroxilo, éter, un aminoácido, y nulo;

G^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amino, arilo, halo, haloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, carboxilalquilamino, guanidina, un aminoácido, y nulo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

G^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amino, hidroxilo, éter, carboxilo, ácido hidroxámico, un aminoácido, fosfonato, fosfoamida, y nulo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en $-(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n-$ y $-(CR^{12}R^{13})_p-$;

W se selecciona del grupo que consiste en O, $N(R^7)$, $C(O)N(R^7)$, y SO_q ;

m, n, y q son de modo independiente 0, 1 o 2;

p es 1 o 2;

R^6 se selecciona del grupo que consiste en carboxilo, alquilcarboxi, amido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo, heteroalquilo, acilo, y ácido hidroxámico, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R^7 y R^{14} se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, hidroxialquilo, haloalquilo, y aminoalquilo;

R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior opcionalmente sustituido;

y R^{19} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y haloalquilo.

8. El compuesto mencionado en la reivindicación 7, en donde R^7 y R^{14} se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo inferior opcionalmente sustituido.

9. El compuesto mencionado en la reivindicación 8, en donde R^6 se selecciona del grupo que consiste en arilo y

heteroarilo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

10. El compuesto mencionado en la reivindicación 9, en donde R^{19} es hidrógeno.

11. El compuesto mencionado en la reivindicación 10, en donde R^6 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridina, pirimidina, piridazina, y pirazina, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

12. El compuesto mencionado en la reivindicación 11, en donde R^{14} es hidrógeno.

13. El compuesto mencionado en la reivindicación 12, en donde:

R^5 es $-(CR^8R^9)_mW(CR^{10}R^{11})_n^-$;

m y n son ambos 0;

W es $N(R^7)$; y

R^7 es hidrógeno.

14. El compuesto mencionado en la reivindicación 13, en donde R^2 es alquilo inferior.

15. El compuesto mencionado en la reivindicación 14, en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

s es 1-6;

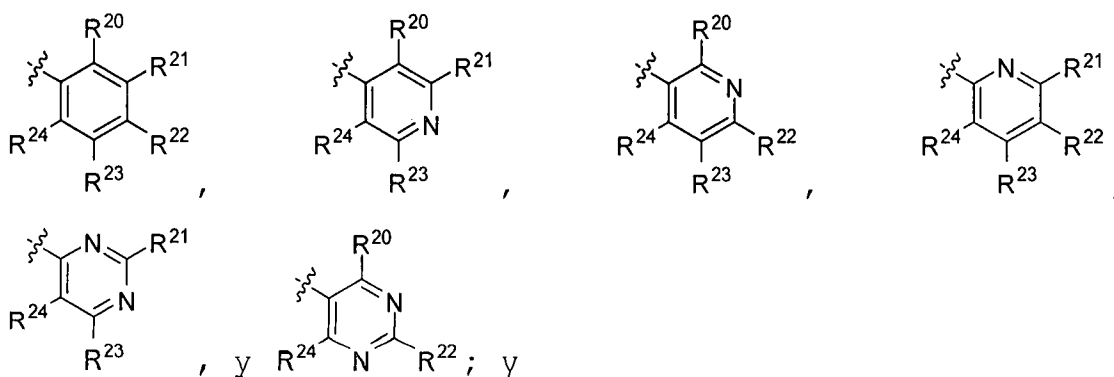
G^1 se selecciona del grupo que consiste en amino, amido, y nulo;

G^2 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi, arilo, halo, heterocicloalquilo, y nulo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y

G³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, carboxilo, y nulo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

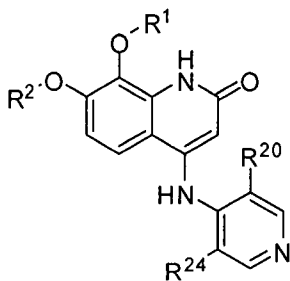
16. El compuesto mencionado en la reivindicación 15, en donde R² es metilo.

17. El compuesto mencionado en la reivindicación 16, en donde R⁶ tiene una fórmula seleccionada del grupo que consiste en



R²⁰, R²¹, R²², R²³ y R²⁴ se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxi inferior, amino, y carboxilo.

18. Un compuesto de Fórmula estructural VI



(VI)

o una de sus sales, ésteres o profármacos, en donde:

R^1 y R^2 se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, acilo, acilalquilo, carboxialquilo, cianoalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amidoalquilo, amino, alquilo, alquilalcoxi, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, carboxilo, carboxialquilo, éter, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, aralquilo, arilo, guanidina, heteroarilo, heteroaralquilo, y hidroxialquilo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

s es 1-8;

G^1 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi, amino, amido, carbonilo, hidroxilo, éter, un aminoácido, y nulo;

G^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amino, arilo, halo, haloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, carboxilalquilamino, guanidina, un aminoácido, y nulo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

G^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amino, hidroxilo, éter, carboxilo, ácido hidroxámico, un aminoácido, fosfonato, fosfoamida, y nulo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y

R^{20} y R^{24} se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxi inferior, amino, y carboxilo.

19. El compuesto mencionado en la reivindicación 18, en donde R^{20} y R^{24} se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, y alquilo inferior.

20. El compuesto mencionado en la reivindicación 19, en donde R^2 es alquilo inferior.

21. El compuesto mencionado en la reivindicación 20, en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

s es 1-6;

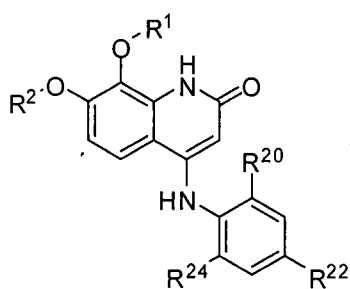
G^1 se selecciona del grupo que consiste en amino, amido, y nulo;

G^2 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi, arilo, halo, heterocicloalquilo, y nulo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y

G^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, carboxilo, y nulo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

22. El compuesto mencionado en la reivindicación 21, en donde R^2 es metilo.

23. Un compuesto de Fórmula estructural VII



(VII)

o una de sus sales, ésteres o profármacos, en donde:

R^1 y R^2 se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en $-(CH_2)_sG^1G^2G^3$, acilo, acilalquilo, carboxialquilo, cianoalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amidoalquilo, amino, alquilo, alquilalcoxi, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo, carboxilo, carboxialquilo, éter, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo,

heterocicloalquilalquilo, aralquilo, arilo, guanidina, heteroarilo, heteroaralquilo, y hidroxialquilo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

s es 1-8;

G¹ se selecciona del grupo que consiste en alcoxi, amino, amido, carbonilo, hidroxilo, éter, un aminoácido, y nulo;

G² se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amino, arilo, halo, haloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, carboxilalquilamino, guanidina, un aminoácido, y nulo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

G³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amino, hidroxilo, éter, carboxilo, ácido hidroxámico, un aminoácido, fosfonato, fosfoamida, y nulo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y

R²⁰, R²², y R²⁴ se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxi inferior, amino, y carboxilo.

24. El compuesto mencionado en la reivindicación 23, en donde R²⁰, R²², y R²⁴ se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, y alquilo inferior.

25. El compuesto mencionado en la reivindicación 24, en donde R² es alquilo inferior.

26. El compuesto mencionado en la reivindicación 25, en donde:

R¹ se selecciona del grupo que consiste en -(CH₂)_sG¹G²G³, alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

s es 1-6;

G¹ se selecciona del grupo que consiste en amino, amido, y nulo;

G² se selecciona del grupo que consiste en alcoxi, arilo, halo, heterocicloalquilo, y nulo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y

G³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, carboxilo, y nulo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

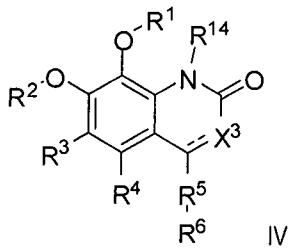
27. El compuesto mencionado en la reivindicación 26, en donde R² es metilo.
28. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los Ejemplos 1 a 14.
29. Un compuesto o composición mencionados en la reivindicación 7 para uso como un medicamento.
30. Un compuesto mencionado en la reivindicación 7 para usar en la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de una enfermedad o patología mejorada por la inhibición de PDE4.
31. El compuesto mencionado en la reivindicación 30, en donde dicha PDE4 es el subtipo PDE4B.
32. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto mencionado en la reivindicación 7 junto con un compuesto aceptable para uso farmacéutico.

RESUMEN

La presente invención se refiere a los compuestos y métodos que pueden ser útiles como inhibidores de fosfodiesterasa 4 (PDE4) para el tratamiento o la prevención de las enfermedades inflamatorias y otras enfermedades que involucran niveles elevados de citoquinas y mediadores proinflamatorios.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 31/4704 , A61K 45/06, A61P 27/02	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) GOVEK, Steven, P; SHIAU, Andrew, K; NOBLE, Stewart, A; THOMAS, David, J.	
(30) Prioridad	(31) No. 60/819,509 60/886,825	32) Fecha 07.07.2006 26.01.2007	(33) País US US
		(72) Inventor(es) GOVEK, Steven, P; SHIAU, Andrew, K; NOBLE, Stewart, A; THOMAS, David, J.	
		(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 07/02/2009		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 10.01.2008
	Fecha de presentación de la solicitud: 06.07.2007		N° publicación: WO/2008/006050
	No. de solicitud : PCT/US2007/072919		
(54) Título: INHIBIDORES HETEROARIL BICÍCLICOS DE PDE4			

Reivindicación(es):
1. Un método de inhibición de PDE4 que comprende poner en contacto PDE4 con un compuesto de Fórmula estructural IV



o una de sus sales, ésteres o profármacos, en donde:
X3 is (CR18 R19);
R1 y R2 se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en -(CH2)sG1G2G3, acilo, acilalquilo, carboxialquilo, cianoalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amidoalquilo, amino, alquilo, alquilalcoxi, aminoalquilo, alquenoilo, alquinoilo, carboxilo, carboxialquilo, éter, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, aralquilo, arilo, guanidina, heteroarilo, heteroaralquilo, hidrógeno y hidroxialquilo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;
s es 1-8;
G1 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi, amino, amido, carbonilo, hidroxilo, éter, un aminoácido, y nulo;
G2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amino, arilo, halo, haloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, carboxilalquilamino, guanidina, un aminoácido, y nulo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;
G3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, amino, hidroxilo, éter, carboxilo, ácido hidroxámico, un aminoácido, fosfonato, fosfoamida, y nulo, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;
R3 y R4 se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi y alquilo inferior;
R5 se selecciona del grupo que consiste en -(CR8R9)mW(CR10R11)n- y -(CR12R13)p-;
W se selecciona del grupo que consiste en O, N(R7), C(O)N(R7), y SOq;
m, n, y q son de modo independiente 0, 1 o 2;
p es 1 o 2;
R6 se selecciona del grupo que consiste en carboxilo, alquilcarboxi, amido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo, heteroalquilo, acilo, y ácido hidroxámico, alguno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;
R7, R8, R9, R10, R11, R12 y R13 se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior opcionalmente sustituido;
R14 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, hidroxialquilo, aminoalquilo, y haloalquilo; y
R18 y R19 se seleccionan de modo independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, amino, aminoalquilo, aminoalcoxi y un enlace.

262



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional : A61K 31/4704 , A61K 45/06, A61P 27/02

(71) Solicitante(s) GOVEK, Steven, P; SHIAU, Andrew, K; NOBLE, Stewart, A; THOMAS, David, J.

(72) Inventor(es) GOVEK, Steven, P; SHIAU, Andrew, K; NOBLE, Stewart, A; THOMAS, David, J.

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDÓÑEZ

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**

(32) **Fecha**

(33) **País**

60/819,509

07.07.2006

US

60/886,825

26.01.2007

US

(85) Fecha inicio fase nacional: 07/02/2009

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 10.01.2008

Fecha de presentación de la solicitud: 06.07.2007

N° publicación: WO/2008/006050

No. de solicitud : PCT/US2007/072919

(54) Título: INHIBIDORES HETEROARIL BICÍCLICOS DE PDE4

263

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
Industria y Comercio		DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	
SUPERINTENDENCIA		PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐	
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional : A61K 31/4704 , A61K 45/06, A61P 27/02			
(71) Solicitante(s) GOVEK, Steven, P; SHIAU, Andrew, K; NOBLE, Stewart, A; THOMAS, David, J.			
(72) Inventor(es) GOVEK, Steven, P; SHIAU, Andrew, K; NOBLE, Stewart, A; THOMAS, David, J.			
(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/819,509	07.07.2006	US
	60/886,825	26.01.2007	US
(86) Fecha límite inicio fase nacional: 07/02/2009		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 10.01.2008	
(86) Fecha de presentación de la solicitud: 06.07.2007		No. Publicación : WO/2008/006050	
(86) No. de solicitud : PCT/US2007/072919			
(54) Título: INHIBIDORES HETEROARIL BICICLICOS DE PDE4			
(57) Resumen: La presente invención se refiere a los compuestos y métodos que pueden ser útiles como inhibidores de fosfodiesterasa 4 (PDE4) para el tratamiento o la prevención de las enfermedades inflamatorias y otras enfermedades que involucran niveles elevados de citoquinas y mediadores proinflamatorios.			

264

2008/022

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-010461- -00000-0000

Fecha: 2009-02-04 15:57:50 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 267

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 95,723
FECHA : DICIEMBRE 10 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	97803145	10/12/2008	39,689,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

265

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 2,285
FECHA : ENERO 13 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-010461- -00000-0000

Fecha: 2009-02-04 15:57:50 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 267

109 / 001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	RECIBO DE CAJA			2233	09/01/2009	5,904,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA A#0 ANTR
		TOTAL :	\$ 39,000.00

SON: TREINTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

266

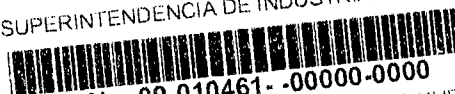
2008/022

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 95,729
FECHA : DICIEMBRE 10 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-010461- -00000-0000

Fecha: 2009-02-04 15:57:50
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 267

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	97803145	10/12/2008	39,689,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	420,000.00
		TOTAL :	\$ 420,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2008 / 023

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 08 - 100,317
FECHA : DICIEMBRE 26 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-010461- -00000-0000

Fecha: 2009-02-04 15:57:50 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 267

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	120646805	24/12/2008	46,377,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	5,000.00
		TOTAL :	\$ 5,000.00

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.



No. 09-010461- -00000-0000

Fecha: 2009-02-04 15:57:50 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 267



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ()	()	()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Descripción de la invención.	()	()
-Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ☒ INCOMPLETA	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()	()	()
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()	()	()
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA	()	()

Firma Responsable:

Claudia M. Neiva Cortes

Fecha:

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CORREA ORDOÑEZ ALVARO

REFERENCIA	Radicación No.	9 10461
	Solicitud internacional	PCT/US2007/072919
	Fecha inicio fase nacional	07/02/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	2261

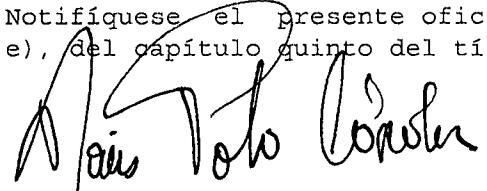
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular Única 5.2.9)

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de la división de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 27 FEB. 2009
adpall