

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012155278/04, 13.05.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
20.05.2010 US 61/346,767;
23.12.2010 US 61/426,716

(43) Дата публикации заявки: 27.06.2014 Бюл. № 18

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 20.12.2012(86) Заявка РСТ:
US 2011/036452 (13.05.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/146336 (24.11.2011)Адрес для переписки:
109012, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
"Союзпатент"

(71) Заявитель(и):

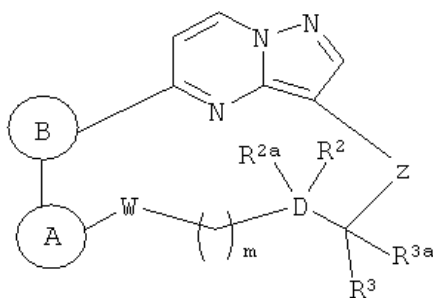
ЭРРЭЙ БИОФАРМА ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

ЭНДРЮС Стивен Вейд (US),
КОНДРОСКИ Кевин Рональд (US),
ХААС Юлия (US),
ЦЗЯН Юлия (US),
КОЛАКОВСКИ Габриель Р. (US),
СЕО Дзеонгбеоб (US),
ЯН Хун-Воон (US),
ЧЖАО Цянь (US)(54) **МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ КИНАЗЫ TRK**

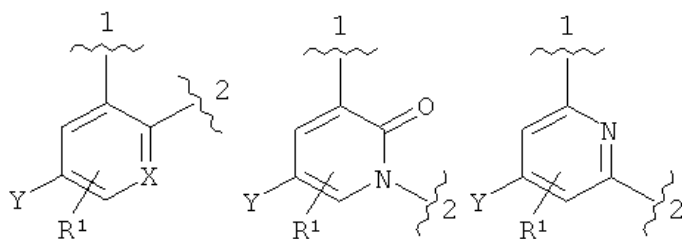
(57) Формула изобретения

1. Соединение общей Формулы I



I

или его фармацевтически приемлемые соли, где
кольцо А выбрано из колец А-1, А-2 и А-3, имеющих структуры:



A-1

A-2

A-3

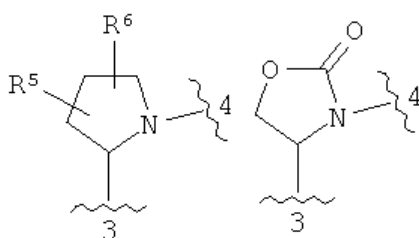
где волнистая линия, обозначенная 1, указывает точку присоединения кольца А к кольцу В, а волнистая линия, обозначенная 2, указывает точку присоединения кольца А к W;

X является N или CH;

Y является H или F;

R¹ является H, (1-3C)алкоксигруппой или галогеном;

кольцо В выбрано из колец В-1 и В-2, имеющих структуры:



B-1

B-2

где волнистая линия, обозначенная 3, указывает точку присоединения к кольцу А, а волнистая линия, обозначенная 4, указывает точку присоединения к пиразоло[1,5-а]пиримидиновому кольцу Формулы I;

W является O, NH или CH₂, при этом, когда кольцо А является А-2, то W является CH₂;

m является 0, 1 или 2;

D является углеродом, R² и R^{2a} независимо являются H, F, (1-3C)алкилом или OH (при условии, что R² и R^{2a} не являются одновременно OH), и R³ и R^{3a} независимо являются H, (1-3C)алкилом или гидрокс(1-3C)алкилом, или

D является углеродом или азотом, R² и R³ отсутствуют, а R^{2a} и R^{3a} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома кольца;

Z является *-NR^{4a}(=O)-, *-ONHC(=O)-, *-NR^{4b}CH₂- или *-OC(=O)-, где звездочка указывает точку присоединения Z к содержащему углерод R³;

R^{4a} является H, (1-6C)алкилом, фторо(1-6C)алкилом, дифторо(1-6C)алкилом, трифторо(1-6C)алкилом, гидрокс(1-6C алкилом) или дигидрокс(2-6C алкилом);

R^{4b} является H, (1-6C)алкилом, фторо(1-6C)алкилом, дифторо(1-6C)алкилом, трифторо(1-6C)алкилом, гидрокс(1-6C алкилом), дигидрокс(2-6C алкилом), (1-6C алкил)C(O)-, (3-6C циклоалкил)C(O)-, Ar¹C(O)-, HOCH₂C(O)-, (1-6C алкил)сульфонилом, (3-6C циклоалкил)сульфонилом, Ar²(SO₂)-, HO₂CCH₂- или (1-6C алкил)NH(CO)-;

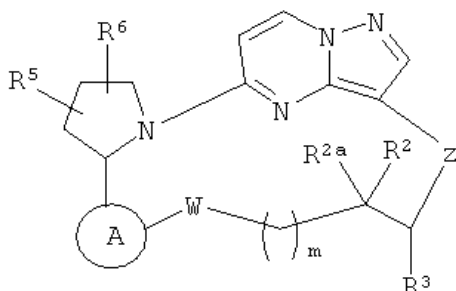
Ar¹ является фенилом, необязательно замещенным одним или более заместителями,

независимо выбранными из галогена, (1-6C)алкила и (1-6C)алкокси-группы;

Ar^2 является фенилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, (1-6C)алкила и (1-6C)алкоксигруппы; и

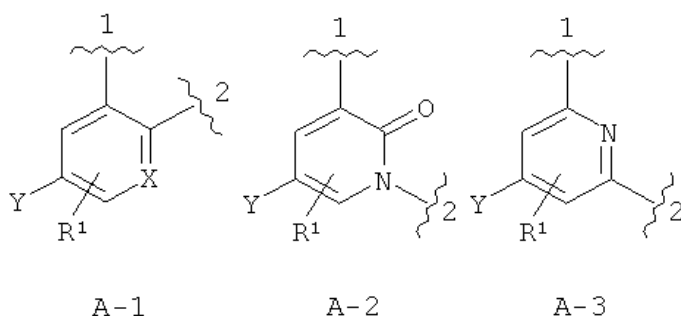
R^5 и R^6 независимо являются H, галогеном, OH, (1-6C)алкилом или гидроксигруппой (1-6C) алкилом.

2. Соединение по п.1, имеющее общую Формулу:



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо А выбрано из колец А-1, А-2 и А-3, имеющих структуры:



где волнистая линия, обозначенная 1, указывает точку присоединения кольца А к пирролидиновому кольцу в Формуле I, а волнистая линия, обозначенная 2, указывает на точку присоединения кольца А к W;

X является N или CH;

Y является H или F;

R^1 является H, (1-3C)алкоксигруппой или галогеном;

W является O, NH или CH_2 , при этом, когда кольцо А является А-2, то W является CH_2 ;

m является 0, 1 или 2;

R^2 и R^{2a} независимо являются H, F или OH, при условии, что R^2 и R^{2a} не являются одновременно OH;

R^3 является H, (1-3C)алкилом или гидроксигруппой (1-3C) алкилом;

Z является $^*NR^{4a}C(=O)-$, $^*ONHC(=O)-$, $^*NR^{4b}CH_2-$ или $^*OC(=O)-$, где звездочка указывает точку присоединения Z к содержащему углерод R^3 ;

R^{4a} является H, (1-6C)алкилом, фторо(1-6C)алкилом, дифторо(1-6C)алкилом, трифторо(1-6C)алкилом, гидроксигруппой (1-6C) алкилом) или дигидроксигруппой (2-6C алкилом);

R^{4b} является H, (1-6C)алкилом, фторо(1-6C)алкилом, дифторо(1-6C)алкилом, трифторо(1-6C)алкилом, гидроксигруппой (1-6C алкилом), дигидроксигруппой (2-6C алкилом), (1-6C алкил)C(O)-, (3-6C циклоалкил)C(O)-, $Ar^1C(O)-$, $HOCH_2C(O)-$, (1-6C алкил)сульфонилом, (3-6C циклоалкил)сульфонилом, $Ar^2(SO_2)-$, HO_2CCH_2- или (1-6C алкил)NH(CO)-;

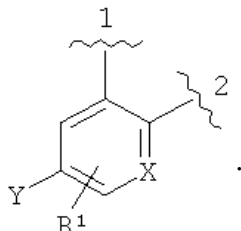
Ar^1 является фенилом, необязательно замещенным одним или более заместителями,

независимо выбранными из галогена, (1-6C)алкила и (1-6C)алкокси-группы;

Ar^2 является фенилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, (1-6C)алкила и (1-6C)алкокси-группы; и

R^5 и R^6 независимо являются H, галогеном, OH, (1-6C)алкилом или гидрокс(1-6C)алкилом.

3. Соединение по любому из пп.1 или 2, в котором кольцо А является кольцом А-1, имеющим структуру:

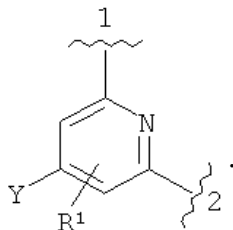


А-1

4. Соединение по п.3, где X является CH.

5. Соединение по п.3, где X является N.

6. Соединение по любому из пп.1 или 2, в котором кольцо А является кольцом А-3, имеющим структуру:



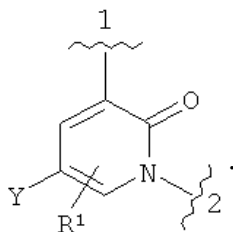
А-3

7. Соединение по п.1, в котором W является O.

8. Соединение по п.1, в котором W является NH.

9. Соединение по п.1, в котором W является CH.

10. Соединение по любому из пп.1 или 2, в котором кольцо А является кольцом А-2, имеющим структуру:



А-2

11. Соединение по п.1, в котором Y является F.

12. Соединение по п.1, в котором Y является H.

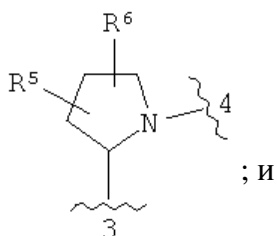
13. Соединение по п.1, в котором R^1 является H.

14. Соединение по п.1, в котором R^1 является (1-3C)алкилом или (1-3C)алкокси-группой.

15. Соединение по п.14, в котором R^1 является метилом или метоксигруппой.

16. Соединение по п.1, в котором R^1 является галогеном.

17. Соединение по п.16, в котором R^1 является фтором.
18. Соединение по п.1, в котором Z является $^*NR^{4a}C(=O)-$.
19. Соединение по п.18, в котором R^{4a} является водородом.
20. Соединение по п.18, в котором R^{4a} является (1-6C)алкилом, фторо(1-6C)алкилом, дифторо(1-6C)алкилом, трифторо(1-6C)алкилом, гидроксидо(1-6C)алкилом или дигидроксидо(2-6C)алкилом).
21. Соединение по п.20, в котором R^{4a} является (1-6C)алкилом.
22. Соединение по п.1, в котором Z является $^*ONHC(=O)-$.
23. Соединение по п.1, в котором Z является $^*NR^{4b}CH_2-$.
24. Соединение по п.23, в котором R^{4a} является H.
25. Соединение по п.23, в котором R^{4b} выбран из (1-6C)алкила, фторо(1-6C)алкила, дифторо(1-6C)алкила и трифторо(1-6C)алкила.
26. Соединение по п.25, в котором R^{4b} является (1-6C)алкилом.
27. Соединение по п.23, в котором R^{4b} выбран из (1-6C)алкилC(O)-, (3-6C)циклоалкилC(O)-, $Ar^1C(O)-$ и $HOCH_2C(O)-$.
28. Соединение по п.27, в котором R^{4b} является (1-6C)алкилC(O)-.
29. Соединение по п.23, в котором R^{4b} выбран из (1-6C)алкилсульфонила, (3-6C)циклоалкилсульфонила, и $Ar^2(SO_2)-$.
30. Соединение по п.29, в котором R^{4b} является (1-6C)алкилсульфонилом.
31. Соединение по п.23, в котором R^{4b} является NO_2CCH_2- .
32. Соединение по п.23, в котором R^{4b} является (1-6C)алкилNH(CO)-.
33. Соединение по п.1, в котором D является углеродом, R^2 и R^{2a} независимо являются H, F, (1-3C)алкилом или OH (при условии, что R^2 и R^{2a} не являются одновременно OH), и R^3 и R^{3a} независимо являются H, (1-3C)алкилом или гидроксидо(1-3C)алкилом.
34. Соединение по п.1, в котором R^2 и R^{2a} каждый является водородом.
35. Соединение по п.1, в котором R^2 и R^{2a} каждый является фтором.
36. Соединение по п.1, в котором R^2 является водородом и R^{2a} является фтором.
37. Соединение по п.1, в котором R^2 является водородом и R^{2a} является OH.
38. Соединение по п.1, в котором R^2 является H и R^{2a} является метилом, или R^2 и R^{2a} оба являются метилом.
39. Соединение по п.1, в котором:
 - R^3 и R^{3a} являются H; или
 - R^{3a} является метилом и R^3 является H; или
 - R^{3a} и R^3 оба являются метилом.
40. Соединение по п.1, в котором D является углеродом или азотом, R^2 и R^3 отсутствуют, а R^{2a} и R^{3a} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома.
41. Соединение по п.1, в котором кольцо B является кольцом B-1:



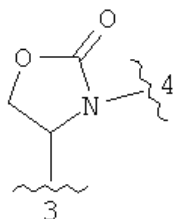
В-1

R5 и R6 независимо являются H, F, OH, метилом, этилом, HOCH₂- или HOCH₂CH₂-.

42. Соединение по п.41, в котором R⁵ является водородом и R⁶ является H, F, OH, метилом, этилом, HOCH₂- или HOCH₂CH₂-.

43. Соединение по п.42, в котором R⁶ является H.

44. Соединение по п.1, в котором кольцо В является кольцом В-2:



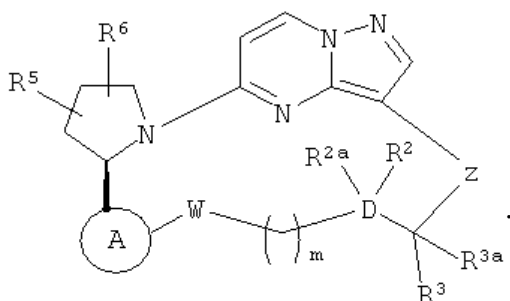
В-2

45. Соединение по п.1, в котором m является 0.

46. Соединение по п.1, в котором m является 1.

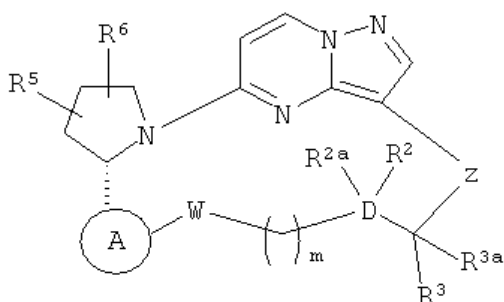
47. Соединение по п.1, в котором m является 2.

48. Соединение по п.1, имеющее абсолютную конфигурацию 1-а:



1-a

49. Соединение по п.1, имеющее абсолютную конфигурацию 1-b:



1-b

50. Фармацевтическая композиция, которая содержит соединение Формулы I по любому из пп.1-49 или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

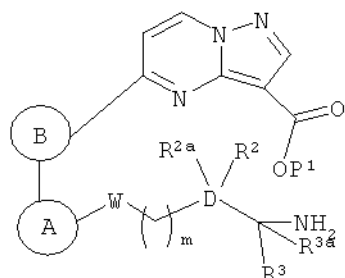
51. Способ лечения заболевания или нарушения, выбранного из боли, злокачественного онкологического заболевания, воспаления, нейродегенеративного заболевания или инфекции *Trypanosoma cruzi* у млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения Формулы I по любому из пп.1-49 или его фармацевтически приемлемой соли.

52. Способ по п.51, в котором заболевание или нарушение является болью.

53. Соединение Формулы I, как оно определено в любом из пп.1-49, или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении боли, злокачественного онкологического заболевания, воспаления, нейродегенеративного заболевания или инфекции *Trypanosoma cruzi*.

54. Способ получения соединения по п.1, включающий:

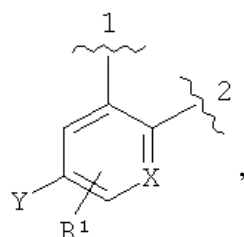
(а) в случае соединения Формулы I, в которой Z является *-NHC(=O)-, а кольцо A, кольцо B, W, D, R², R^{2a}, R³, R^{3a} и m определены также, как в Формуле I, - циклизацию соответствующего соединения, имеющего Формулу II



II

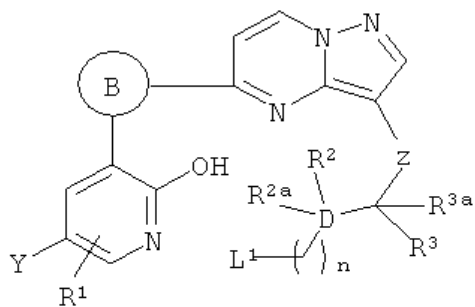
где R¹ является H или группой, защищающей карбоксигруппу, в присутствии реагента, способствующего реакции связывания, и основания; или

(б) в случае соединения Формулы I, в которой W является O, кольцо A имеет формулу A-1:



A-1

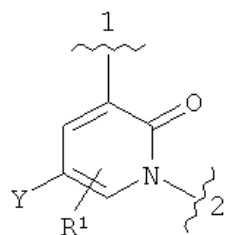
X является N, и кольцо B, D, Z, Y, R¹, R², R^{2a}, R³, R^{3a} и m определены также, как в Формуле I, - циклизацию соответствующего соединения, имеющего Формулу III



III

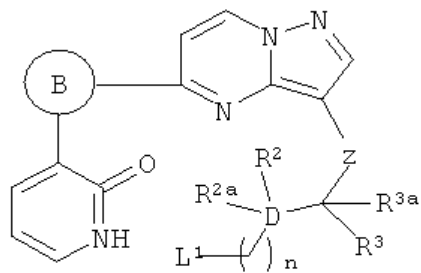
где n является 1, 2, 3 или 4, а L^1 является уходящей группой или атомом, в присутствии основания; или

(в) в случае соединения Формулы I, в которой W является CH_2 , кольцо А имеет формулу А-2:



A-2

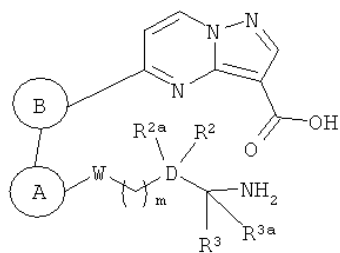
и кольцо В, Z, D, Y, R^1 , R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} и m определены также, как в Формуле I, - циклизацию соответствующего соединения, имеющего Формулу IV



IV

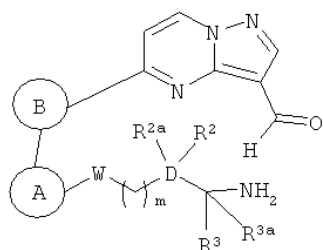
где L^2 является уходящей группой или атомом, в присутствии основания; или

(г) в случае соединения Формулы I, в которой Z является $^*-NHC(=O)-$, а кольцо А, кольцо В, W, D, R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} и m определены также, как в Формуле I, - циклизацию соответствующего соединения, имеющего Формулу V



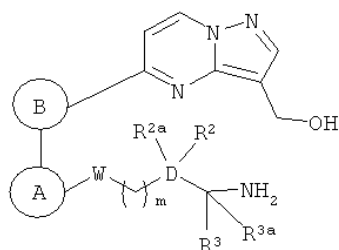
V

в присутствии основания и реагента, способствующего реакции связывания; или
(д) в случае соединения Формулы I, в которой Z является *-NHCH₂-, а кольцо А,
кольцо В, W, D, R², R^{2a}, R³, R^{3a} и m определены также, как в Формуле I, - циклизацию
соответствующего соединения, имеющего Формулу VI



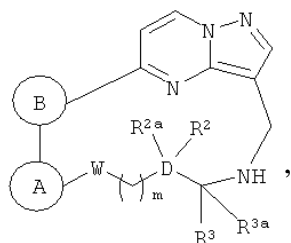
VI

в присутствии восстанавливающего агента; или
(е) в случае соединения Формулы I, в которой Z является *-NHCH₂-, а кольцо А,
кольцо В, W, D, R², R^{2a}, R³, R^{3a} и m определены также, как в Формуле I, - циклизацию
соответствующего соединения, имеющего Формулу VII



VII

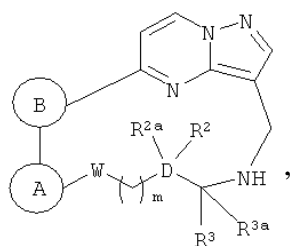
в присутствии трифенилфосфина; или
(ж) в случае соединения Формулы I, в которой кольцо А, кольцо В, W, D, m, R², R^{2a},
R³ и R^{3a} определены также, как в Формуле I, Z является *-NR^{4b}CH₂- и R^{4b} является (1-
6С алкил)C(O)-, (3-6С циклоалкил)C(O)-, Ar¹C(O)-, HOCH₂C(O)-, (1-6С алкил)
сульфонилом, (3-6С циклоалкил)сульфонилом, (1-6С алкил)сульфонилом, (3-6С
циклоалкил)сульфонилом или Ar²(SO₂)-, - реакцию связывания соответствующего
соединения, имеющего Формулу VIII



VIII

с реагентом, имеющим формулу (1-6С алкил)C(O)-L³, (3-6С циклоалкил)C(O)-L³,
Ar¹C(O)-L³, HOCH₂C(O)-L³, (1-6С алкил)(SO₂)-L³, (3-6С циклоалкил)(SO₂)-L³ или Ar²
(SO₂)-L³ соответственно, где L³ является уходящим атомом, в присутствии основания;
или

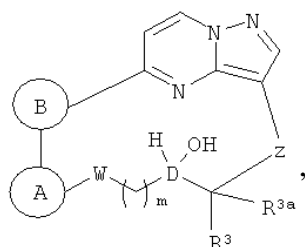
(з) в случае соединения Формулы I, в которой кольцо А, кольцо В, W, D, R², R^{2a}, R³, R^{3a} и m определены также, как в Формуле I, Z является *-NR^{4b}CH₂-, и R^{4b} является (1-6C алкил)NH(CO)-, - проведение реакции соединения, имеющего Формулу VIII



VIII

с реагентом, имеющим формулу (1-6C алкил)N=C=O, в присутствии основания; или

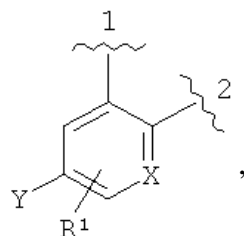
(и) в случае соединения Формулы I, в которой R² является F, R^{2a} является H, а кольцо А, кольцо В, Z, W, D, R³, R^{3a} и m определены также, как в Формуле I, - проведение реакции соответствующего соединения, имеющего Формулу IX



IX

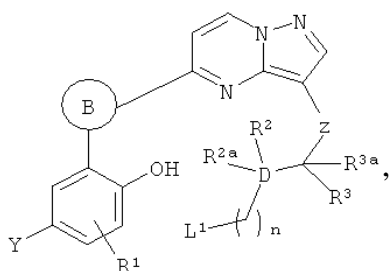
с фторирующим реагентом;

(к) в случае соединения Формулы I, в которой W является O, кольцо А имеет формулу А-1



A-1

Х является CH, а Y, R¹, D, кольцо В, Z, R², R^{2a}, R³ и m определены также, как в Формуле I, - циклизацию соответствующего соединения, имеющего Формулу X



X

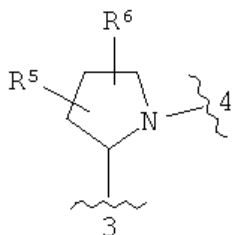
где n является 1, 2, 3 или 4, а L¹ является уходящей группой или атомом, в присутствии

основания; и

необязательное удаление любых защитных групп и, необязательно, получение солей этих соединений.

55. Способ по п.54, в котором:

кольцо В является кольцом В-1, имеющим структуру:



В-1

Д является углеродом;

R^2 и R^{2a} независимо являются H, F, (1-3C)алкилом или OH, при условии, что R^2 и R^{2a} не являются одновременно OH; и

R^3 и R^{3a} независимо являются H, (1-3C)алкилом или гидрокси(1-3C)алкилом.

56. Соединение, выбранное из:

(6R)-9-фторо-2,11,15,19,20,23-гексаазапентацикло[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]пентакоза-1(23),7,9,17(24),18,21-гексаен-16,25-диона;

(6R)-12-окса-2,16,20,21,24,26-гексаазапентацикло[16.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]гексакоза-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-гептаен-17-она;

(6R)-9-фторо-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаен-18-она;

(6R)-9-фторо-15-гидрокси-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаен-18-она;

(6R,13S)-9-фторо-13-гидрокси-2,11,15,19,20,23-гексаазапентацикло[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]пентакоза-1(23),7,9,17(24),18,21-гексаен-16,25-диона;

(6R)-фторо-15-гидрокси-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаен-18-она;

(6R,15R)-9-фторо-15-гидрокси-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаен-18-она;

(6R,13R)-9-фторо-13-гидрокси-2,11,15,19,20,23-гексаазапентацикло[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]пентакоза-1(23),7,9,17(24),18,21-гексаен-16,25-диона;

(6R)-9-фторо-13-окса-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаен-17-она;

(6R)-9-фторо-13-окса-2,11,18,22,23,26-гексаазапентацикло[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]гептакоза-1(26),7,9,11,20(27),21,24-гептаен-19-она;

(6R)-9-фторо-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло[16.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]гексакоза-1(24),7,9,18(25),19,22-гексаен-17,26-диона;

(6R)-9-фторо-2,11,13,16,20,21,24-гептаазапентацикло[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаен-17-она;

(6R)-9-фторо-2,11,13,17,21,22,25-гептаазапентацикло[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаен-18-она;

- (6R)-9-фторо-13,16-диокса-2,11,20,21,24-пентаазапентацикло[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаен-17-она;
- (6R)-9-фторо-14-окса-2,11,18,19,22-пентаазапентацикло[14.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{19,23}]тетракоза-1(22),7,9,16(23),17,20-гексаен-15,24-диола;
- (6R)-9-фторо-13,16-диокса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаен-18-она;
- (6R,13R)-9,13-дифторо-2,11,15,19,20,23-гексаазапентацикло[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]пентакоза-1(23),7,9,17(24),18,21-гексаен-16,25-диола;
- (6R)-9-фторо-17-метил-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаен-18-она;
- (6R)-9,15,15-трифторо-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаен-18-она;
- (6R)-9-фторо-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаен-18-она;
- (6R)-9-фторо-13-окса-2,16,20,21,24-пентаазапентацикло[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаена;
- 1-[(6R)-9-фторо-13-окса-2,16,20,21,24-пентаазапентацикло[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаен-16-ил]этан-1-она;
- 1-[(6R)-9-фторо-13-окса-2,16,20,21,24-пентаазапентацикло[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаен-16-ил]-2-гидроксиэтан-1-она;
- (6R)-9-фторо-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаена;
- (6R)-9-фторо-16-метансульфонил-13-окса-2,16,20,21,24-пентаазапентацикло[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаена;
- 2-[(6R)-9-фторо-13-окса-2,16,20,21,24-пентаазапентацикло[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаен-16-ил]уксусной кислоты;
- (6R)-9-фторо-17-метансульфонил-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаена;
- (6R)-N-этил-9-фторо-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаен-17-карбоксамида;
- (6R)-N-этил-9-фторо-13-окса-2,16,20,21,24-пентаазапентацикло[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаен-16-карбоксамида;
- (6S)-9-фторо-4,13-диокса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-гептаен-3,18-диола;
- (6S)-9-фторо-4,13-диокса-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-1(24),7(12),8,10,18(25),19,22-гептаен-3,17-диола;
- (6R)-9-фторо-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаен-17-она;
- (6R)-9-фторо-15-метил-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаен-17-она;
- (6R,13R)-9-фторо-13-метил-2,11,15,19,20,23-гексаазапентацикло[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]пентакоза-1(23),7,9,17(24),18,21-гексаен-16,25-диола;

(6R,13S)-9-фторо-13-метил-2,11,15,19,20,23-гексаазапентацикло
 [15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]пентакоза-1(23),7,9,17(24),18,21-гексаен-16,25-диола;
 (6R)-9-фторо-15,15-диметил-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло
 [17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаен-18-она;
 (6R)-9-фторо-15,15-диметил-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло
 [16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаен-17-она;
 (6R)-9-фторо-13-окса-2,11,16,17,21,25,26,29-октаазагексацикло
 [21.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{16,20}.0^{26,30}]триаконта-1(29),7,9,11,17,19,23(30),24,27-нонаен-22-она;
 (6R)-9-фторо-13-окса-2,11,19,21,25,26,29-гептаазагексацикло
 [21.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{15,20}.0^{26,30}]триаконта-1(29),7,9,11,15(20),16,18,23(30),24,27-декаен-22-она;
 (6R)-9-фторо-13,13-диметил-2,11,15,19,20,23-гексаазапентацикло
 [15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]пентакоза-1(23),7,9,17(24),18,21-гексаен-16,25-диола;
 (4R,6R,15S)-9-фторо-4,15-дигидрокси-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло
 [17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-гептаен-18-она;
 (4R,6S,15S)-9-фторо-4,15-дигидрокси-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло
 [17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-гептаен-18-она;
 (4R,6R)-9-фторо-4-гидрокси-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло
 [17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-гептаен-18-она;
 (4R,6S)-9-фторо-4-гидрокси-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло
 [17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-гептаен-18-она;
 (4R,6R)-9-фторо-4-гидрокси-13-окса-2,16,20,21,24-пентаазапентацикло
 [16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаен-17-она;
 (4R,6S)-9-фторо-4-гидрокси-13-окса-2,16,20,21,24-пентаазапентацикло
 [16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаен-17-она;
 (4R,6R,15R)-9-фторо-4,15-дигидрокси-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло
 [17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-гептаен-18-она;
 (4R,6S,15R)-9-фторо-4,15-дигидрокси-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло
 [17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-гептаен-18-она; и
 диастереомеров 1 или 2 (15S)-4,4,9-трифторо-15-гидрокси-13-окса-2,17,21,22,25-
 пентаазапентацикло[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-гептаен-
 18-она.